GOBIERNO DE MÉXICO

GPC
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

ACTUALIZACIÓN
2020

Prevención, diagnóstico y tratamiento de la **Influenza estacional**

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica
GPC-SS-384-20

SALUD SECRETARÍA DE SALUD | SEDENA SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL | MARINA SECRETARÍA DE MARINA

CSG CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL | IMSS | ISSSTE INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO | PEMEX POR EL RESCATE DE LA SOBERANÍA | SNDIF SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA

gob.mx

Av. Marina Nacional 60, piso 9, ala "B"
Col. Tacuba, D.T. Miguel Hidalgo,
C. P. 11410, Ciudad de México.
www.gob.mx/salud/cenetec

Publicado por CENETEC
© Copyright **Secretaría de Salud**, "Derechos Reservados". Ley Federal del Derecho de Autor

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) fue elaborada con la participación de las instituciones públicas que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron de que la información sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía; declaran que no tienen conflicto de interés y, en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecten su participación ni la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud; y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el Catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC; con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada institución.

Este documento puede reproducirse libremente dentro del Sistema Nacional de Salud y sin autorización escrita, sólo cuando sea usado para fines de enseñanza, en la práctica médica y en actividades no lucrativas. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el usuario pueda explotar o servirse comercialmente directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse directa o indirectamente con lucro de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la elaboración de esta GPC se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente y no sexista que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad, así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional.** Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; **2020** [fecha de consulta]. Disponible en: http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-384-20/ER.pdf

Actualización: **parcial.**

ISBN en trámite.

GRUPO DE DESARROLLO

AUTORÍA

Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Infectología Pediatría	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)	Coordinadora de programas médicos Coordinación de control técnico de insumos	Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica/ Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C. (AMIMC)
Dr. Víctor Antonio Segura Sánchez	Medicina Preventiva/Salud Pública	IMSS	Médico adscrito HGR c/MF 01 Delegación Morelos	Consejo Nacional de Salud Pública
Dr. José Arturo Martínez Orozco	Infectología Medicina interna	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)	Coordinador de infectología y microbiología clínica	AMIMC
Dr. Daniel Hernández Gordillo	Neumología Medicina interna	IMSS	Jefe de inhaloterapia y clínica del sueño, UMAE Hospital de Especialidades CMNO	Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A.C. Academia Americana de Tórax
Dr. Óscar Sosa Hernández	Epidemiología hospitalaria Epidemiología	Hospital Juárez de México	Jefe de la unidad de vigilancia epidemiológica Hospitalaria	Grupo de Trabajo Epidemiología Hospitalaria México
Dra. Lucía Martínez Hernández	Infectología Medicina interna	Hospital Español de México	Médico adscrito al servicio de infectología	AMIMC

COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Dr. Joan Erick Gómez Miranda	Maestría en ciencias de la salud Cirugía general	CENETEC	Coordinador de GPC	

BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Lic. Alejandro Martínez Ochoa	Bibliotecología	CENETEC	Investigación documental	

VALIDACIÓN

Protocolo de Búsqueda				
Lic. María Isabel Carrillo Montiel	Bibliotecología	INER	Encargada del Área de Publicaciones Periódicas y Recursos Electrónicos Oficina de biblioteca y editorial INER	
Guía de Práctica Clínica				
Dr. Uriel Rumbo Nava	Maestría en Ciencias Médicas y de la Salud Neumología	INER	Médico adscrito al servicio de neumología	
Dr. Felipe de Jesús Contreras Rodríguez	Neumología	CMNO IMSS	Médico adscrito al servicio de neumología	

ÍNDICE

1. Aspectos Generales 5
1.1. Metodología 5
1.2. Introducción 7
1.3. Justificación 8
1.4. Objetivos 9
1.5. Preguntas clínicas 10
2. Evidencias y Recomendaciones 11
2.1. Promoción 12
2.2. Prevención 18
2.3. Diagnóstico 50
2.4. Tratamiento 58
3. Anexos 104
3.1. Diagramas de flujo 104
3.2. Cuadros o figuras 106
3.3. Listados de recursos 114
3.4. Protocolo de búsqueda 118
3.5. Escalas de gradación 122
3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave 124
4. Glosario 128
5. Bibliografía 129
6. Agradecimientos 137
7. Comité Académico 138
8. Directorio Sectorial 139
9. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica 140

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. *Clasificación*

Profesionales de la salud	Medicina interna, infectología, neumología, epidemiología, pediatría, salud pública
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: J11 Influenza debida a virus no identificado. J11.1 Influenza con otras manifestaciones respiratorias, virus no identificado
Categoría de GPC	Primer, segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales	Médicos generales, medicina familiar, medicina interna, infectólogos, enfermería, pediatras, médicos en formación
Tipo de organización desarrolladora	Hospital Júarez de México, Secretaría de Salud Federal Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Secretaría de Salud Federal Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS Hospital General Regional No. 1, IMSS Hospital Español. Hospital Privado
Población blanco	Niños, mujeres, hombres y adultos mayores
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Hospital Júarez de México, Secretaría de Salud Federal Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Secretaría de Salud Federal Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS Hospital General Regional No. 1, IMSS Hospital Español. Hospital Privado
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9-MC: 99.52 Vacunación profiláctica contra la gripe [influenza]. 99.59 Otra vacunación e inoculación
Impacto esperado en salud	• Disminuir la incidencia y las complicaciones de los casos sospechosos y confirmados de influenza A y B • Identificar oportunamente los factores de riesgo en los casos sospechosos y confirmados de influenza • Identificar clínicamente de manera oportuna los casos sospechosos de influenza • Confirmar los casos sospechosos de influenza mediante el uso de pruebas diagnósticas de laboratorio • Detectar oprtunamente las coinfecciones en pacientes de alto riesgo confirmados con influenza A y B • Disminuir la morbilidad y la mortalidad por influenza A y B • Iniciar de forma temprana el tratamiento hospitalario en pacientes con sospecha de influenza
Aspectos que no cubre la GPC	• Tratamiento de complicaciones por la influenza
Metodología	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: 08/19 Número de fuentes documentales utilizadas: 4 fuentes vigentes de la guía original al 2015 y 123 utilizadas en la actualización, del 2015 al 2019, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía
Conflicto de interés	Todos los integrantes del grupo de desarrollo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Año de publicación	Año de publicación: 2020. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o, de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

Actualización del año 2015 al 2020

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. La actualización en evidencias y recomendaciones se realizó en:

    - **Promoción**
    - **Prevención**
    - **Detección**
    - **Diagnóstico**
    - **Tratamiento**

En la actualización de la **GPC S-384-09 Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional** se integró la **GPC SS-203-09 Uso de la vacuna antiinfluenza en la prevención de neumonía en el adulto mayor,** con la finalidad de tener una guía que incluya los tres niveles de atención.

1.2. Introducción

La influenza estacional se asocia cada año con una morbilidad y mortalidad significativas (WHO, 2019).

Existen tres tipos de virus de la influenza: A, B y C. Los virus gripales de tipo A infectan a los humanos y animales de manera diferente. Los virus gripales de tipo B solo circulan entre las personas, y causan las epidemias estacionales. Los virus gripales de tipo C pueden infectar tanto a las personas como a los porcinos, pero la infección suele ser leve y, por lo general, no se notifica [WHO influenza (seasonal), 2018].

Los virus de la gripe A son los de mayor importancia para la salud pública, debido a su potencial pandemiógeno; se dividen en subtipos según las combinaciones de diferentes subtipos de dos proteínas de superficie, a saber, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Hay 18 subtipos diferentes de hemaglutinina y 11 de neuraminidasa. En función del huésped original, los virus de la gripe A se pueden clasificar como aviares, porcinos o de otros animales. Algunos ejemplos son los virus de la gripe aviar A(H5N1) y A(H9N2), o los de la gripe porcina A(H1N1) y A(H3N2). Todos esos virus gripales de origen animal difieren de los virus de la gripe humana y no se transmiten fácilmente entre las personas [Uyeki T, 2018; WHO influenza(seasonal), 2018].

Los virus de la gripe aviar y porcina, como otros virus gripales de origen zoonótico pueden afectar a los humanos, causando enfermedades que van desde infecciones leves de las vías respiratorias superiores (fiebre y tos) hasta presentar neumonía, choque séptico, síndrome de distrés respiratorio agudo e inclusive la muerte. Los síntomas gastrointestinales son más frecuentes en los casos de infección por virus A(H5N1). Con los virus A(H7) se han descrito casos de conjuntivitis. La infección se manifiesta principalmente con síntomas respiratorios. Algunas características, como el periodo de incubación, la gravedad de los síntomas y el desenlace clínico varían en función del virus causante (Uyeki T, 2018).

En muchos pacientes infectados por los virus de la gripe aviar A(H5) o A(H7N9), la enfermedad ha tenido una evolución clínica agresiva. Los síntomas iniciales comunes son fiebre alta (igual o superior a 38°C) y tos. Se han notificado signos y síntomas de afección de las vías respiratorias inferiores como la disnea o la dificultad para respirar. Los síntomas de afección de las vías respiratorias superiores como la faringoamigdalitis o la coriza son menos comunes. También se han notificado otros síntomas como diarrea, vómitos, dolor abdominal, epixtasis, gingivorragia y dolor torácico en la evolución clínica de algunos pacientes. Entre las complicaciones que se pueden presentar están la hipoxemia, la disfunción orgánica múltiple, las infecciones secundarias bacterianas y fúngicas. La tasa de letalidad de las infecciones por el virus del subtipo A(H5) y A(H7N9) en las personas es muy superior a la de las infecciones por el virus de la gripe estacional [WHO influenza(seasonal), 2018].

La influenza y otras infecciones por virus respiratorios son una de las principales causas de hospitalización, morbilidad y muerte entre las personas mayores. Otros virus respiratorios que causan brotes similares a los de la influenza son el virus sincicial respiratorio, rinovirus, parainfluenza y metaneumovirus. La cepa de influenza dominante varía en cada estación. El pico de actividad es entre diciembre y abril, aunque hay un pico estacional y picos esporádicos durante el año (WHO, 2019).

1.3. Justificación

Según la OMS, cada año se registran a nivel mundial 1 000 000 000 de casos de influenza, de los cuales, entre 3 000 000 y 5 000 000 son graves; entre 290 000 y 650 000 personas mueren por causas respiratorias asociadas a la influenza (WHO, 2019). Según datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), en la temporada de influenza que inicio en octubre 2018 a mayo 2019, estiman que en Estados Unidos de Ámerica hubo más de 40 000 000 de enfermos por influenza, de los cuales más de 600 000 se hospitalizaron y en promedio 48 000 fallecieron; por lo tanto es una infección importante que afecta la salud pública a nivel mundial [WHO influenza(seasonal), 2018].

En México, desde el año 2010 hasta la semana epidemiológica 20 de 2019, se han confirmado 52 313 casos y 3 849 defunciones por influenza. En la temporada de influenza estacional 2018 a 2019 se confirmaron 7 210 casos positivos y 811 defunciones por este virus, con una letalidad calculada de 0.44%. En cuanto a la distribución de los subtipos de virus se observó mayor prevalencia del subtipo viral A (H1N1) pdm09 (67%), influenza B (17%), influenza A(H3N2) (12%) e influenza A no subtipificada (4%). Las defunciones se asociaron al retraso en el inicio del tratamiento antiviral (44.6%), la atención tardía (32.7%), la ausencia de vacunación (92.5%) y la presencia de comorbilidades (32.3% hipertensión arterial, 31.6% obesidad y 31.2% diabetes mellitus). En cuanto a los datos de vacunación, los CDC reportaron que en la temporada de influenza 2018 a 2019, la cobertura de vacunación en niños de 6 meses a 17 años de edad fue de 45.6 % y en adultos mayores de 18 años de edad fue de 44.9 % (CDC, 2018).

La infección se manifiesta principalmente con síntomas respiratorios. Algunas características, como el periodo de incubación, la gravedad de los síntomas y el desenlace clínico varían en función del virus causante. La mayoría de las personas se recuperan de influenza no complicada, pero puede causar complicaciones que resultan en una enfermedad grave y la muerte, particularmente entre niños menores de cinco años, adultos mayores, mujeres embarazadas y en postparto, personas con enfermedades neurológicas; con condiciones crónicas como las enfermedades metabólicas, cardiacas, pulmonares o en inmunocomprometidos [WHO influenza(seasonal), 2018].

El diagnóstico de influenza ha evolucionado desde la pandemia del 2009, siendo la biología molecular el pilar en ciertas condiciones clínicas; abarcando herramientas de diagnóstico molecular rápido, múltiple o convencional que se prefieren sobre otras pruebas, sin dejar atrás la clínica como factor fundamental para detectar a los pacientes. El uso de pruebas confirmatorias en las presentaciones atípicas de influenza y en pacientes hospitalizados con sospecha de dicha infección, son útiles en la toma de decisiones para dar inicio o no de a los antivirales o a los antibióticos. Con el diagnóstico es necesario establecer las recomendaciones para el tratamiento de la influenza en pacientes ambulatorios y hospitalizados, abarcando las nuevas moléculas antivirales, así como las nuevas presentaciones de los antivirales ya conocidos (Uyeki T, 2018).

Bajo este contexto, es necesario contar con recomendaciones actuales para prevenir, diagnósticar y dar tratamiento a los pacientes con influenza; también para estar preparados ante una nueva pandemia, de acuerdo a la nueva estrategia mundial contra la influenza lanzada por la OMS para el periodo 2019 a 2030, cuyo objetivo es brindar atención oportuna a la población y al personal de salud, así como implementar estrategias de detección de casos sospechosos e iniciar oportunamente el tratamiento durante la temporada de influenza y en las emergencias sanitarias; siendo hasta el momento la vacunación el mejor método de prevención de la influenza (WHO, 2019).

1.4.Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional**, forma parte del Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2019-2024.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **primer, segundo y tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Disminuir la incidencia de casos sospechosos y confirmados de influenza A y B, mediante la vacunación y con otras medidas preventivas**
- **Disminuir la incidencia de complicaciones por influenza mediante la vacunación y con otras medidas preventivas**
- **Identificar de manera oportuna los factores de riesgo en los casos sospechosos y confirmados de influenza para evitar complicaciones**
- **Identificar de manera oportuna los casos sospechosos de influenza a través de la clínica**
- **Confirmar los casos sospechosos de influenza mediante el uso de pruebas diagnósticas de laboratorio**
- **Detectar de manera oportuna coinfecciones en pacientes de alto riesgo confirmados con el virus de la influenza A y B**
- **Disminuir la morbilidad y la mortalidad en los casos sospechosos y confirmados por influenza A y B mediante el tratamiento eficaz, seguro y oportuno**
- **Determinar de forma temprana la necesidad del tratamiento hospitalario en pacientes con sospecha de influenza**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención a la salud contribuyendo al bienestar de las personas, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.5. Preguntas clínicas

1. ¿Cuál es la efectividad de las medidas físicas para disminuir el riesgo de contagio de influenza en la población en general, en el entorno comunitario y hospitalario?

2. ¿La vacunación contra la influenza es efectiva y segura en la población de adultos y niños con riesgo promedio y riesgo alto de complicaciones secundarias a la influenza?

3. ¿La vacunación contra la influenza es efectiva y segura para los adultos mayores de 65 años?

4. ¿Qué efecto tiene la vacuna antineumocócica para prevenir las complicaciones por influenza en niños y adultos?

5. ¿Cuáles es el efecto de la quimioprofilaxis antiviral durante la temporada de influenza estacional en la población de niños y adultos con riesgo promedio y con alto riesgo de complicaciones?

6. ¿Cuáles son los factores de riesgo con mayor asociación para el desarrollo de complicaciones por influenza en niños y adultos?

7. ¿Cuáles son las coinfecciones más frecuentes asociadas en pacientes con influenza en el entorno comunitario y hospitalario?

8. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que se asocian a un mayor riesgo de padecer influenza en niños y adultos?

9. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas confirmatorias de influenza en la población en general?

10. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la radiografía y de la tomografía de tórax en los pacientes con sospecha clínica de influenza?

11. ¿Cuáles son los criterios clínicos de referencia para hospitalizar a los niños y a los adultos con sospecha de influenza?

12. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico antiinfluenza con mayor eficacia y seguridad para disminuir la mortalidad, el ingreso hospitalario y las complicaciones asociadas a la influenza en la población de niños y adultos?

13. En pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza, ¿Es efectivo y seguro el tratamiento con antivirales?

14. ¿Cuál es la utilidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con influenza sin respuesta clínica a los medicamentos antivirales?

15. ¿Qué tratamientos adicionales se deben considerar en pacientes con influenza sin respuesta clínica a los medicamentos antivirales?

16. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales que se deben considerar en pacientes sin respuesta clínica a los medicamentos antivirales?

17. ¿Cuándo se deben hacer las pruebas de resistencia a los antivirales en pacientes con influenza estacional?

18. ¿Cuáles son las principales complicaciones y las secuelas en los pacientes con influenza?

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

En apego al Manual Metodológico para la Integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud[1], las evidencias y recomendaciones incluidas en esta GPC fueron realizadas en respuesta a los criterios de priorización de las principales enfermedades en el Sistema Nacional de Salud. Por consiguiente, se convocó a un grupo de desarrollo interdisciplinario de expertos que delimitaron el enfoque, los alcances y las preguntas clínicas, que llevaron a cabo la búsqueda sistemática y exhaustiva de la información científica y al obtener los documentos realizaron la lectura crítica, extracción y síntesis de la evidencia. A continuación formularon las recomendaciones tomando en cuenta el contexto de la evidencia según el rigor y la calidad metodológica de los estudios, considerando la magnitud del riesgo-beneficio, costo-efectividad, valores y preferencias de los pacientes, así como la disponibilidad de los insumos; finalmente se envió la GPC para validación por expertos externos. Al contar con la versión final de la GPC, se presentó para su autorización al Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica para su publicación y difusión en el Catálogo Maestro[2].

Los autores utilizaron para graduar las evidencias y recomendaciones, la escala[3]: **GRADE**.

Logotipos y su significado empleados en los cuadros de evidencias y recomendaciones de esta guía[4].

Evidencia: información científica obtenida mediante la búsqueda sistemática, que da respuesta a una pregunta clínica precisa y específica. Debe incluir la descripción del estudio, tipo de diseño, número de pacientes, características de los pacientes o de la población, contexto de realización, intervenciones, comparadores, medidas de resultados utilizados, resumen de los resultados principales, comentarios sobre los problemas específicos del estudio y evaluación general del estudio.

Recomendación clave: acción con el mayor impacto en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, reducción en la variación de la práctica clínica o en el uso eficiente de los recursos en salud.

Recomendación: acción desarrollada de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud más apropiada a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica. Debe existir una relación lógica y clara entre la recomendación y la evidencia científica en las que se basan, tiene que ser concisa, fácil de comprender y contener una acción concreta.

Punto de buena práctica (PBP): sugerencia clínica realizada por consenso de expertos, cuando la información obtenida de la búsqueda sistemática fue deficiente, controvertida, inexistente o con muy baja calidad de la evidencia, por lo tanto, no se graduará, con la finalidad de ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud.

---

[1] *Metodología para la integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. México: Secretaría de Salud, 2015. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/METODOLOGIA_GPC.pdf [Consulta 28/01/2019].*

[2] *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica (CMGPC). México: Secretaría de Salud. Disponible en https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/catalogo-maestro-de-guias-de-practica-clinica-cmgpc-94842 [Consulta 28/01/2019].*

[3] *Las evidencias y recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base conservaran la graduación de la escala original utilizada por cada una de ellas.*

[4] *Modificado del Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo]*

2.1. Promoción

Pregunta 1. ¿Cuál es la efectividad de las medidas físicas para disminuir el riesgo de contagio influenza en la población en general en el entorno comunitario y en el entorno hospitalario?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Las práctica de la higiene de manos se ha asociado con la reducción significativa de infecciones y de la transmisión de múltiples patógenos, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad. Sin embargo, existen pocos estudios que aporten evidencia de alta calidad, con respecto al grado de protección que confiere la higiene de manos para reducir la infección y la transmisión del virus de la influenza. Se localizaron cinco publicaciones: tres revisiones sistemáticas (RS), una GPC y un ensayo clínico controlado (ECC), que analizaron la efectividad de la higiene de manos. En dos RS con metaanálisis, fue consistente el efecto que tiene la higiene de manos para reducir la infección y la transmisión del virus de la influenza (Suanders Hastings, 2017: OR 0.62; IC 95%; 0.52 a 0.73; I^2 0%), sin embargo la confianza en la evidencia fue baja, dado que solo uno de los metaanálisis incluyó dos ensayos clínicos, uno de ellos con alto riesgo de sesgo. El resto de los datos utilizados en el tercer metaanálisis provenían de estudios observacionales, lo cual desestima la confianza en la evidencia, aunado a otros factores confusores plausibles, dada la naturaleza del diseño de los estudios y la forma en cómo se recolectaron los datos. Al parecer la eficacia de la higiene de manos para prevenir la infección y el contagio por influenza es directamente proporcional al número de ocasiones en que se realice la intervención (≥2 ocasiones OR=0.62, IC 95% 0.52 a 0.73, I^2= 0%). Buena parte de los estudios evaluaron la eficacia de la higiene de manos en el medio hospitalario. El ECC que incluyó a 3 360 niños de nivel primaria fue de moderada a baja calidad metodológica. La intervención consistió en la educación de la higiene de manos junto con la higiene respiratoria, que se comparó con un grupo control. Se obtuvo la reducción significativa de los casos de influenza A (comprobado por PCR), en comparación con el grupo control (Índice de razón de incidencias: IRR 0.48; IC 95%; 0.26 a 0.87), pero sin reducción en la influenza B. Además, el ausentismo escolar fue menor en el grupo de intervención en 26% (IRR 0.74; IC 95%; 0.56 a 0.97), que en el grupo control. La GPC de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2018, enfatiza a la higiene de manos como una estrategia útil para prevenir la influenza. Las limitaciones más importantes de la evidencia respecto al lavado de manos, es que gran parte de los estudios tienen alto riesgo de sesgo, con fuentes potencialmente importantes de sesgo, debido a que fueron datos tomados en múltiples escenarios, además de la variabilidad en la forma que fue	**Baja** **GRADE** *Jefferson T, 2011* *Moncion K, 2019* *Saunders-Hastings P, 2017* *Stebbins S, 2011* *Uyeki T, 2018*

	verificada la intervención y que la maniobra no puede ser cegada. Fue escasa la representatividad de los casos en los metaanálisis, además existieron limitaciones para comparar al grupo de intervención con el grupo control, lo que provocó sesgo de selección. Aunado a todo lo anterior, no fueron tomados en cuenta los factores de confusión importantes, como el estado vacunal de los individuos incluidos en los estudios. Los datos generados sugieren que la higiene de manos puede resultar útil junto con otras estrategias preventivas, aunque aún permanece en duda la verdadera eficacia de dicha intervención en los diferentes escenarios y fuera de la temporada de la pandemia, ya que buena parte de la información proviene del año 2009. Por último, la mayor densidad de los estudios proviene de países desarrollados, sin existir datos a nivel local.	
E	Se localizaron dos RS, una con metaanálisis de 10 ensayos clínicos alatorizados (ECAs), acerca de la eficacia de la higiene de manos en el medio comunitario de ocho países desarrollados y dos en vías de desarrollo. Se tomaron en cuenta múltiples variables que pudiesen influir sobre los resultados, entre ellos se encontraba la latitud, el escenario (casa, oficinas, escuelas primarias, residencias universitarias), y el modo de transmisión (primario o secundario). Se compararon distintas intervenciones; higiene de manos de manera aislada, higiene de manos más mascarilla facial e higiene de manos con jabón antibacteriano, así como la frecuencia. La eficacia se cuantifico a través de los casos positivos para detectar el virus de la influenza, por medio de la técnica de PCR. Se observó que la higiene de manos de manera aislada tiene un efecto insignificante para prevenir la transmisión y la infección por influenza (RR = 0.82; IC 95%; 0.66 a 1.02; I^2= 0%); no así, en las intervenciones que combinaron la higiene de manos más el uso de mascarilla facial, las que mostraron una reducción significativa en los casos de influenza (RR 0.73, IC 95%; 0.53 a 0.99; I^2= 0%). La segunda RS no aportó datos estadísticos de la eficacia de la higiene de manos en la comunidad, sin embargo reconoce esta intervención como potencialmente útil para prevenir la infección por influenza. Los resultados no necesariamente descartan la higiene de manos como una estrategia útil para prevenir la influenza, ya que se encontraron múltiples limitaciones para evaluar dicha intervención en todos los escenarios, lo que dificulta hacer un análisis adecuado. Además, falta información para determinar cuál es el medio por el que se da con mayor frecuencia el contagio del virus de la influenza, ya que presumiblemente en el mayor número de casos se da por vía aérea.	**Moderada** **GRADE** *Wong V, 2014* **Baja** **GRADE** *Moncion K, 2019*

Rc	Se debe incentivar la higiene de manos de calidad, la cual se realizará de manera frecuente en el entorno hospitalario, laboral, escolar y comunitario, aunado a otras medidas físicas preventivas.	**Fuerte GRADE** *Jefferson T, 2011 Moncion K, 2019 Saunders-Hastings P, 2017 Stebbins S, 2011 Uyeki T, 2018 Wong V, 2014 Moncion K, 2019*
R	Se recomienda fomentar la calidad y la frecuencia de la higiene de manos por medio de campañas educativas, antes y durante la temporada de la influenza.	**Fuerte GRADE** *Jefferson T, 2011 Moncion K, 2019 Saunders-Hastings P, 2017 Stebbins S, 2011 Uyeki T, 2018 Wong V, 2014 Moncion K, 2019*
✓	Se sugiere contar con los insumos necesarios para realizar la higiene de manos, sobre todo a nivel hospitalario, ya que representa la última barrera en caso de una pandemia por influenza, por lo que todas las medidas personales preventivas deben optimizarse. La CDC recomienda que el tiempo del lavado de manos con agua y jabón sea por lo menos de 20 segundos, posteriormente enjuagar y secar completamente; en el caso de no contar con dichos elementos, se usará sanitizante de manos, el cual se aplicará hasta que el producto no sea visible sobre la superficie de las manos.	**PBP**
Uso de otras medidas de protección personal: mascarillas de alta eficiencia N95, mascarillas quirúrgicas, guantes, cubre bocas, batas y desinfección del inmobiliario		
E	Existen RS que analizan la efectividad del uso de medidas físicas de protección personal para prevenir el contagio y la infección por el virus de la influenza, al respecto hay poca información proveniente de estudios de alta confiabilidad. Se analizó una RS Cochrane que abordó la efectividad de las medidas físicas para evitar el contagio y reducir la propagación de virus respiratorios, entre ellos el virus de la influenza. De todas las intervenciones analizadas, el uso de mascarillas N95 fue la que tuvo resultados más consistentes para disminuir el riesgo de diseminación. El metaanálisis de tres estudios de casos y controles, reportó un riesgo de OR 0.17 (IC 95%; 0.07 a 0.43) comparado con el control. Un ensayo clínico que comparó la eficacia entre las mascarillas convencionales (cubrebocas quirúrgicos) y las mascarillas N95, no encontró inferioridad significativa entre ambas. No existe	**Muy baja GRADE** (desinfección de instalaciones) **Baja GRADE** (uso de guantes) **Baja GRADE** (uso de mascarillas y respiradores N95) **Baja GRADE**

	evidencia de alta confiabilidad hasta el momento con respecto a esta medida de protección. En cuanto al uso de protección ocular se obtuvo una protección de 90% (OR 0.10, IC 95%; 0.05 a 0.17), cuando se comparó con el control; este cálculo se obtuvo de tres estudios de casos y controles. El uso de guantes para disminuir o prevenir la diseminación de virus respiratorios fue analizado en seis estudios de casos y controles; se reportó que su uso fue un factor protector significativo (OR 0.32 IC 95%; 0.23 a 0.45) al compararse con el grupo control. Solo dos estudios de casos y controles agruparon el uso de mascarillas, guantes y vestimenta especial; estas medidas de barrera confirieron una protección de 91% (OR 0.09, IC 95%; 0.02 a 0.35) al ser comparados con el grupo control. En cuanto al uso aislado de mascarillas se localizó solo un ECA, el cual no mostró efecto para disminuir la propagación de virus respiratorios; mientras que en el metaanálisis de siete estudios de casos y controles se encontró una protección de 68% (OR 0.32, IC 95%; 0.26 a 0.39) al compararse con el grupo control. Se demostró en dos estudios cuasi experimentales el efecto protector de las mascarillas cuando se utilizaron junto con la higiene de manos; en otros dos estudios de este tipo los resultados fueron sin efecto al conjuntar ambas intervenciones. No hubo evidencia adecuada acerca de las intervenciones de aislamiento (cuarentena) y el distanciamiento para disminuir la diseminación de los virus respiratorios. Este mismo resultado se obtuvo en otra RS de Ahmed F de 2015. Un estudio de casos y controles que analizó el lavado profundo o exhaustivo de las viviendas o de las instalaciones, reportó una protección de 70% (OR 0.30, IC 95%; 0.23 a 0.39). Los estudios no incluyeron información exclusiva de infección por virus de la influenza. En ninguno de los estudios individuales orienta el medio de contagio, ni el entorno en el que se produjo. Además, en buena proporción de los estudios es indistinguible el tipo de infección que provocó los síntomas, algunos de los estudios incluidos se basaron solo en la sintomatología para definir un caso de infección viral.	(goggles y caretas) *Jefferson T, 2011* **Sin evidencia** *Ahmed F, 2018* *Jefferson T, 2011*
E	Es todo un reto investigar la verdadera efectividad de las medidas de protección personal para la influenza en el escenario real, al respecto existen RS y metaanálisis que no son del todo concluyentes. En relación a estos casos, se encuentran los estudios que analizan el uso de mascarillas faciales en la influenza.	**Baja** **GRADE** (estudios observacionales)

	Se ha generado más evidencia en el medio hospitalario que en el medio comunitario; sin embargo, los resultados en ambos escenarios; en algunos casos es contradictorio y en otros poco confiable. En la RS realizada por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) que incluyó ocho estudios observacionales para evaluar la eficacia de las mascarillas faciales (N95 y mascarillas quirúrgicas) como medio de protección contra el virus de la influenza H1N1, reportó que uno de los estudios establece que los individuos que portaban mascarilla quirúrgica o N95 y que atendían a pacientes positivos para H1N1 no mostraron seroconversión, mientras que 21% de los que no usaron dichas medidas de protección presentaron infección por H1N1. Otro estudio de cohorte realizado en China reportó el mismo resultado protector tras el uso de mascarillas faciales, pero solo cuatro individuos de 268 que no utilizaron medidas de protección, fueron positivos por laboratorio para H1N1. En dos estudios de casos y controles analizados en la RS, se mostró que solo en uno de ellos el uso de mascarillas de alta eficiencia reducía el riesgo de infección por H1N1 en 95% (OR ajustado de 0.05; IC 95%; 0.01 a 0.35), mientras que en el otro estudio no demostró efecto protector significativo tras el uso de tales medidas. El resto de los estudios con menor confiabilidad de la evidencia, fueron discordantes en cuanto la protección tras el uso de mascarillas faciales para evitar la infección por H1N1. Por lo tanto, en el análisis de los estudios observacionales hubo inconsistencia. El metaanálisis de Saunders-Hastings P de 2015, que involucró 1371 pacientes, incluidos en tres estudios de casos y controles, no encontró efecto protector significativo (OR 0.53; IC 95% 0.16 a 1.71; I^2 48%. El metaanálisis que incluyó tres ECAs, con bajo riesgo de sesgo, no fue concluyente para evitar la infección por influenza cuando se uso mascarilla N95 en comparación con la mascarilla quirúrgica (RR 0.84, IC 95%; 0.39 a 1.99, I^2 39.8%). En el análisis se incluyeron 1740 pacientes en el grupo con N95 y 1276 pacientes en el grupo con mascarilla quirúrgica. Este último resultado fue consistente con el de otro metaanálisis realizado con ECAs (Smith J, 2015; OR 0.51, 95% CI 0.19 a 1.41; I^2 18%), aunque los casos solo fueron reportados como enfermedad similar a la influenza y no fueron corroborados por laboratorio. En 2019 se publicó un ECA (de 2011 a 2015), el cual comparó la eficacia de la mascarilla facial N95 y la mascarilla quirúrgica convencional para prevenir la influenza entre los trabajadores de la salud, el estudio se realizó en 173 sitios de atención para pacientes ambulatorios y en siete hospitales de Estados Unidos de América. El estudio incluyó 1993 pacientes en 189 grupos asignados a utilizar mascarilla N95 y 2058 pacientes para uso de mascarilla convencional en 191 grupos. Se incluyeron	**Moderada** **GRADE** (ECA) *Offeddu V, 2017* **Moderada** **GRADE** *Radonovich L, 2019* **Baja** **GRADE** *Saunders-Hastings P, 2017* *Smith J, 2015*

	trabajadores de la salud que atendían pacientes adultos y pediátricos, se tomaron en cuenta los datos sociodemográficos de los participantes, el grado de riesgo a la influenza que se encontraban de manera basal por su ocupación o sitio de trabajo, comorbilidades, el estado de vacunación contra la influenza y otros factores de riesgo importantes como tener niños en casa, hábito de fumar, entre otros. El riesgo de sesgo fue moderado, dado por la naturaleza de la intervención fue imposible cegar a los participantes, pero los analistas si fueron cegados al tipo de intervención. Entre el personal de atención médica ambulatoria no hubo diferencias significativas en la incidencia de influenza, confirmada por laboratorio, entre las mascarillas N95 y las máscarillas médicas usadas por los participantes en este ensayo.	
R	Se debe de promover el uso de mascarillas faciales en los pacientes con síntomas de infección respiratoria aguda, con el fin de evitar la diseminación de los patógenos aéreos.	**Fuerte** **GRADE** *Offeddu V, 2017* *Radonovich L, 2019* *Saunders-Hastings P, 2017* *Smith J, 2015*
R	Las batas, los goggles o las mascarillas de alta eficiencia deben ser usados por el personal médico o en algunos casos por personal no médico, para proteger las conjuntivas y las membranas mucosas, cuando exista contacto estrecho con pacientes infectados o cuando se tenga que realizar algún procedimiento asociado con alto riesgo de transmisión de patógenos aéreos (intubación endotraqueal, ventilación no invasiva, traqueostomía, ventilación manual, entre otros).	**Fuerte** **GRADE** *Offeddu V, 2017* *Radonovich L, 2019* *Saunders-Hastings P, 2017* *Smith J, 2015*
R	Los guantes deben ser usados por el personal médico cuando exista contacto con sangre, fluidos corporales, membranas mucosas o piel no intacta. El uso de guantes no sustituye el lavado de manos, por lo que después de retirarlos siempre se debe de realizar este procedimiento.	**Fuerte** **GRADE** *Offeddu V, 2017* *Radonovich L, 2019* *Saunders-Hastings P, 2017* *Smith J, 2015*

2.2. Prevención

Pregunta 2. ¿La vacunación contra la influenza es efectiva y segura en la población de adultos y niños con riesgo promedio y riesgo alto de complicaciones secundarias a la influenza?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La vacunación contra la influenza es una estrategia a nivel internacional, establecida con la finalidad de disminuir la morbilidad y la mortalidad. En las campañas de vacunación se recomienda aplicar la inmunización contra la influenza de manera anual, debido a la pérdida de inmunidad y las variaciones que sufren los virus de una estación a otra. Por lo tanto, las vacunas cambian en su composición, tratando de que sean muy similares a los antígenos virales de la temporada venidera. Es por todo esto, que la efectividad (EV) de la vacunación contra la influenza debe ser medida de manera anual. La información respecto a la efectividad de la vacuna contra la influenza en México es muy escasa, y no se ha generado de manera continua en cada temporada de influenza, de tal manera que gran parte de la información que evalúa la eficacia de la vacuna contra la influenza proviene de otras partes del mundo, lo que hace suponer una diferencia en cuanto al efecto que se presenta tras la aplicación de la vacuna en nuestro país. A pesar de todo lo anterior, la vacunación es la estrategia más efectiva para prevenir la influenza, dado que en la población en general reduce el riesgo de presentar la enfermedad de 40% a 60%. Otro dato importante, a tener en cuenta en la literatura que trata de establecer le efectividad de la vacuna, es que se han estableciendo varios tipos de resultados para definir la efectividad; por lo tanto, las estimaciones de la efectividad varían de acuerdo a la naturaleza del resultado en las diferentes publicaciones, esto dificulta establecer comparaciones entre los estudios, como las que se realizan en las RS. Otras variables a tener en cuenta para medir la efectividad de la vacuna son la población, si la medición se realiza en temporada de influenza, la duración del efecto protector, la discordancia con las cepas circulantes, el efecto de la vacunación repetida, el grado de desarrollo del país, entre otros factores. Actualmente, los estudios con mayor confiabilidad para estimar la efectividad de las vacunas son los estudios observacionales del tipo casos y controles: prueba negativa de casos y controles.	**Moderada** **GRADE** *Belongia E, 2016* *Demicheli V, 2014* *Rondy M, 2017*
	Efectividad de las vacunas en la población menor a 64 años de edad	
E	Se analizó una RS de 56 estudios de prueba negativa de casos y controles, con metaanálisis de la efectividad de las vacunas contra la influenza H1N1, H1N1pdm9, H3N2 e influenza tipo B. La mayoría de los estudios fueron realizados en el hemisferio norte; algunos fueron multicéntricos. Se consideró el año de publicación, tipo de reporte (informe preliminar y definitivo),	**Baja** **GRADE** *Belongia E, 2016*

método de reclutamiento, entorno del reclutamiento, tipo de muestra recolectada del tracto respiratorio, intervalo máximo de la toma de la muestra a partir del inicio de los síntomas, tipo de fuente de los datos de la vacunación, si hubo exclusión de los pacientes que fueron vacunados y si presentaron síntomas de influenza dentro de los primeros 14 días o menos después de la vacunación como covariables. Se determinó la efectividad de la vacuna en los estudios que incluyeron pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados, desde la edad pediátrica hasta adultos mayores.

La EV fue definida como la reducción relativa de la probabilidad de infección confirmada por laboratorio y atendida médicamente después de la vacunación: se calculó como 100 % × (1 - OR ajustada) para los casos de influenza que recibieron la vacuna (influenza positiva) contra los controles, que fueron los que tuvieron la prueba negativa (influenza negativa). La EV fue reportada por tipo y subtipo de virus de influenza, en la población en general y agrupada por edad. En general, ser reportó que existe protección moderada a alta de la vacuna contra los virus H1N1 pdm9, H1N1 (pre 2009) y del tipo B, presentando protección baja contra el virus N3H2. Se encontró heterogeneidad importante en el análisis sin restricción de la edad.

En el análisis agrupado por edad se observó que el valor de la efectividad de la vacuna contra H1N1 pdm09 y la tipo B excedía el 50%, siendo similar en los diferentes grupos de edad.

El resultado agrupado para la efectividad de la vacuna en la edad pediátrica contra el virus H3N2 fue mayor comparada con la población adulta y adulta mayor.

El comportamiento de la efectividad de la vacuna contra H1N1pdm09 e influenza B fue estable en el transcurso de cuatro a cinco temporadas, pero fue variable para el virus H3N2 en 32% a 46% antes de la temporada 2013 a 2014, disminuyendo 10% o más en las temporadas subsecuentes.

Cuando se agruparon los estudios por alta calidad metodológica, la efectividad de la vacuna contra H3N2 fue de 41% (IC 95%, 31% a 56%), y de 67% para H1N1 pdm09 (IC 95%, 53% a 77%). Cuando se incluyeron el resto de los estudios, la efectividad de la vacuna fue de 41% (IC 95%, 32% a 49%) contra H3N2, 57% (IC 95%, 44% a 67%) contra influenza tipo B y del 69% (IC 95%, 58% a 78%) contra H1N1 pdm09.

Las limitaciones más importantes de este estudio radica en la heterogeneidad de la metodología utilizada para el análisis y el reporte de los resultados en los estudios primarios de tipo TDN, además existe poca consistencia en las covariables analizadas en cada uno de los estudios, lo que puede afectar la interpretación de los resultados. No existe actualmente una herramienta que evalúe el riesgo de sesgo de estos estudios.

E	Entre los estudios que analizaron la efectividad y eficacia de la vacuna a través de ECAs, se encontró una RS Cochrane que analizó otros resultados relacionados con la infección por influenza en comparación con las RS analizadas previamente. La efectividad en esta RS fue definida como la capacidad que tienen las vacunas para prevenir la enfermedad similar a la influenza, y como eficacia la capacidad de las vacunas para evitar la infección por influenza A o B y sus complicaciones, en sujetos sanos de 16 a 65 años de edad. La efectividad general de la vacuna inactivada parenteral contra la enfermedad similar a la influenza (ILI) es limitada, lo que corresponde a un número necesario para vacunar (NNV) de 40 (IC 95%: 26 a 128), y se requieren 71 pacientes vacunados para prevenir un caso de influenza (IC 95%; 64 a 80). Dentro de los resultados analizados se contempló el ausentismo laboral, tras la aplicación de la vacuna, no se observó un efecto significativo sobre tal desenlace, al igual que para los días de hospitalización. Debido a la diferencia en los datos reportados de los estudios incluidos y a la falta de información para poder evaluar el riesgo de sesgo de 70% de los estudios primarios, no se puede inferir el impacto que tiene el sesgo sobre los resultados finales, solo 20% de las publicaciones incluidas tuvieron los datos necesarios para poder aplicar la herramienta de riesgo de sesgo, el cual fue evaluado como de alto riesgo. Solo 10% de los estudios incluidos fueron de buena calidad.	**Baja** **GRADE** *Demicheli V, 2014*
E	Evitar casos de hospitalización asociados a influenza. Una RS con metaanálisis de estudios de prueba negativa de casos y controles, analizó como resultado principal la efectividad de las vacunas contra influenza para evitar casos de influenza asociados a hospitalización en población adulta. Se incluyeron 30 estudios primarios, de los cuales 19 fueron realizados en el hemisferio norte, abarcando la temporada 2009 a 2010 al 2015 a 2016; en 22 publicaciones fue explícito el criterio por el cual fue seleccionado el paciente para la toma de muestra, en el resto de las publicaciones el criterio de selección del paciente para la toma de muestra fue a discreción del médico; en 21 estudios se mencionó el tiempo máximo entre la aparición de los síntomas y la toma de la muestra respiratoria; en 27 estudios se incluyeron las comorbilidades y en 13 estudios se consideró la fecha del calendario como covariable. Al no existir una herramienta específica para este tipo de estudios primarios, se tomaron criterios de inclusión estrictos para seleccionar los estudios, y así disminuir la heterogeneidad de las variables reportadas en este tipo de publicaciones. Como resultado general, la vacunación reduce el riesgo de hospitalizaciones relacionadas a influenza en 50%. Con el análisis agrupado por tipo y subtipo de influenza, la EV para la influenza H1N1 pdm09 fue de 48% (IC 95%; 37 a 59), de 37% (IC 95%; 24 a 50) para influenza A H3N2 y de 38% (IC 95%; 23 a 53) para la influenza B. Cuando se trata de la vacuna monovalente para H1N1 la EV fue de 72% (IC 95%; 22 a 100). Los resultados fueron	**Baja** **GRADE** *Rondy M, 2017*

comparados entre los adultos de 18 a 65 años de edad y los adultos mayores de 65 años de edad, con lo que se determinó una protección superior en los adultos menores de 65 años de edad (51% contra 37%).
Los estudios que realizaron análisis de la similitud antigénica de la vacuna con el virus H3N2 circulante, reportaron que la EV estuvo cerca del valor nulo en las temporadas donde había discordancia importante entre ambas variables 14% (IC 95%; −3 a 30, 43%) contra 14% en similitud antigénica contra variabilidad antigénica.
En esta RS también se determinó la EV de acuerdo al entorno, la cual fue ligeramente menor en los pacientes ambulatorios en comparación con los pacientes en entorno hospitalario para H1N1 pdm09 e influenza B. Cuando se estimó la EV para H3N2 en pacientes ambulatorios fue ligeramente mayor en comparación con otro entorno.
Las limitaciones de la RS se deben a la focalización de la búsqueda, solo se realizó en PubMed, aunque los autores aclaran que en el gráfico de embudo (funnel plot), no se encontró sesgo de publicación y que la mayoría de las publicaciones sobre influenza se encuentra en dicha base de datos, aunado a la frecuencia de actualización en PubMed. El número de casos analizados fue limitado, lo que supone intervalos de confianza amplios, con baja a moderada heterogeneidad. En esta RS, se cree que las variaciones metodológicas de los estudios primarios incluidos no influyó de manera significativa los resultados; lo que pudo haber influenciado los resultados es el reflejo de factores locales de acuerdo al entorno donde se realizaron las publicaciones. No tomaron en cuenta, dentro de las variables de análisis, el historial de vacunación, esto es importante dado que otras publicaciones han analizado la relación que existe entre la disminución de la EV y la vacunación repetida durante varios años, sobre todo para H3N2 e influenza B. Debido al escaso número de publicaciones de prueba negativa de casos y controles, además de la variabilidad en los resultados reportados de los estudios existentes, no se analizó la relación de la vacunación y el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, lo cual reflejaría de manera más específica la disminución del riesgo de gravedad de los pacientes hospitalizados por influenza secundario a la vacunación. Por último, tampoco se contempló el resultado de interés y su relación con las vacunas con adyuvante, ya que está bien establecido la capacidad de estas vacunas para aumentar la respuesta inmunológica, por lo tanto pueden conferir mayor protección en los casos de influenza que requieren hospitalización, lo que representa una covariable importante.

Se localizó una publicación nacional que incluyó 592 pacientes durante la temporada de influenza 2016 a 2017, el cual midió la EV por medio del diseño de prueba negativa en etapa de brote, en un hospital de tercer nivel de atención, utilizando como

	método diagnóstico confirmatorio la prueba rápida diagnóstica y la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés). Los resultados fueron estratificados por edad agrupándolos por rango de edad de ≤5 años a ≥18 años de edad. Los entornos de riesgo para influenza fueron diferentes y no fueron considerados en el análisis final. En general, el resultado de la EV para cualquier tipo de influenza, independientemente de la prueba diagnóstica confirmatoria usada fue de 33.2% (IC 95%, 3.0 a 54). La EV para H1N1 pdm09 fue de 44.6% (IC 95%, 1.6 a 69.8), para H3N2 fue de 43.6% (IC 95%, 15.2 a 74.1), para B fue de 17.1 (IC 95%, -31.0 a 48) y para coinfección por influenza A y B fue de 73.2% (IC 95%, -73.8 a 96.1). Con respecto a otras publicaciones, el estudio presenta una estimación sesgada de la EV, dado que se realizó en un solo centro hospitalario de concentración de pacientes con enfermedades respiratorias. El estudio no menciona como se obtuvo la información del estado vacunal de la muestra incluida (cartilla de vacunación, reporte directo del paciente, si la vacunación fue anual o intermitente), ni el momento en el que se admnistró la vacuna con respecto al calendario de vacunación, si las vacunas contenían adyuvante, ni el tipo muestra obtenida para realizar la prueba confirmatoria (hisopado nasal o faríngeo); es importante señalar que no se presentaron los datos de coincidencia de los antígenos vacúnales, ni de los virus circulantes en la temporada de influenza en estudio. Los resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas confirmatorias varían de manera discreta entre la prueba rápida y RT-PCR, este dato es valioso ya que la efectividad y la eficacia de la vacuna pueden ser influenciadas por la especificad de la prueba diagnóstica. Sin embargo, a pesar de las limitaciones del estudio, se sienta un precedente para estimular las mediciones subsecuentes de la EV en diferentes centros hospitalarios, así como crear iniciativas para realizar la EV en todo el país, ya que las infecciones por influenza representan una causa importante de mortalidad en nuestro país. Tener la EV a todas las edades y en todas los tipos de población es importante, para mejorar la composición de las vacunas que se adquieren en el Sistema Nacional de Salud.	
E	Se localizaron ocho publicaciones de la vacuna antiinfluenza: dos guías de recomendaciones y reportes, una GPC, cinco RS con metaanálisis y un ECA. El Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), es un documento de consenso anual, que proporciona recomendaciones para el uso de vacunas contra la influenza, para su prevención y control. Entre otras cosas, menciona la vacunación anual contra la influenza de rutina para todas las personas de ≥6 meses de edad, que no tienen contraindicaciones. Así como, los programas de vacunación deben equilibrar la posibilidad de maximizar la persistencia de	**Moderada** **GRADE** *MMWR, 2019*

la protección inducida por la vacuna durante toda la temporada, evitando las perdidas por no vacunar o vacunar después del inicio de la circulación de la influenza.
Se debe optimizar la cobertura de la vacunación antes de que comience la actividad de la influenza en la comunidad. No se recomienda revacunar más allá de la temporada a las personas que ya fueron vacunadas por completo (es decir, proporcionar dosis de refuerzo). La vacunación debe continuar ofreciéndose mientras los virus de la influenza estén circulando, y este disponible y no vencida la vacuna. Para evitar perdidas por no vacunar, se debe ofrecer vacunar a las personas durante las visitas de atención médica de rutina y las hospitalizaciones.
De manera óptima, la vacunación en la comunidad debe ocurrir antes del inicio de la actividad de la influenza. Sin embargo, debido a que el momento del inicio, el pico y la disminución de la actividad de la influenza varía, no se puede predecir el momento ideal para comenzar a vacunar cada temporada. Además, puede ocurrir más de un brote en una comunidad determinada en un solo año.
Todas las personas mayores de seis meses de edad, sin contraindicaciones, deben ser vacunadas anualmente; sin embargo, el énfasis debe ser colocado en la vacunación de personas que viven o cuidan a personas con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza. Cuando el suministro de vacunas es limitado, los esfuerzos de la vacunación deben centrarse en administrar la vacuna a las personas con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza, así como, en las personas que viven o cuidan a tales personas, como en los siguientes casos:

- Personal de la salud, incluidos médicos, enfermeras y otros trabajadores en entornos de atención hospitalaria y ambulatoria, trabajadores de respuesta a emergencias médicas (entre otros, paramédicos y técnicos de emergencias médicas), empleados de hogares de ancianos y centros de atención a largo plazo que tienen contacto con pacientes o residentes, y estudiantes de estas profesiones que tendrán contacto con pacientes
- Contactos domésticos (incluidos niños) y cuidadores de niños de ≤59 meses de edad (es decir, <5 años de edad) y adultos de ≥50 años de edad, particularmente contactos de niños <6 meses de edad
- Contactos domésticos (incluidos niños) y cuidadores de personas con afecciones médicas que los ponen a un nivel más alto de riesgo de complicaciones graves de la influenza

E	Una RS con metaanálisis de 5 707 estudios de vacunas de influenza en niños y adultos (17 ECAs y 14 estudios observacionales), en los cuales identificó una eficacia de la vacuna inactivada trivalente de 59% (IC 95%, 51% a 67%) en 12 temporadas en población de 18 a 65 años de edad. Asi mismo, se ha informado que las vacunas contra la influenza estacional tienen una eficacia de 70% a 90% para prevenir la influenza confirmada por laboratorio en adultos sanos, cuando las vacunas están bien adaptadas a las cepas circulantes.	**Moderada Eficacia GRADE Baja Efectividad GRADE** *Osterholm M, 2012*
E	Una RS de estudios observacionales con metaanálisis, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la vacunación repetida, encontró 3 435 artículos, de los cuales se revisaron a texto completo 634 e incluyeron 20 para el metaanálisis. Los resultados obtenidos al comparar únicamente la vacunación de la temporada anterior, la vacunación en ambas estaciones se asoció con una mayor protección contra la influenza H1N1 (Δ EV= 25%; IC 95%, 14%, 35%) y B (Δ EV= 18%; IC 95%, 3%, 33%), pero no para H3N2 (Δ EV= 7%; IC 95%, 7%, 21%). Al comparar la no vacunación para ninguna estación, las personas que recibieron la vacuna de la temporada actual tuvieron mayor protección contra la influenza H1N1 (Δ EV= 62%; IC 95%, 51%, 70%), H3N2 (Δ EV= 45%; IC 95%, 35%, 53%) y B (Δ EV= 64%; IC 95%, 57%, 71%). No se observaron diferencias en la EV entre la vacunación en ambas temporadas y la temporada actual, solo para H1N1 (Δ EV= 3%; IC 95%, -8%, 13%), con menos protección contra la influenza H3N2 (Δ EV= -20%; IC 95%, -36%, -4%), y B (Δ EV = - 11%; IC 95%, - 20%, - 2%). La EV contra la influenza comparando las temporadas anteriores con la temporada revisada, para el H1N1 se reportó de 25% (IC 95%; 14% a 35%), para H3N2 fue de 7% (7% a 21%) y para B 18% (3% a 33%). En esta revisión el grupo de investigadores concluye diferentes perspectivas, desde la del paciente es la mejor opción aplicar la vacuna correspondiente a la temporada. Desde la perspectiva de las políticas públicas se debe aplicar la vacuna a pesar de que los resultados puedan variar en cada temporada, ya que no se puede controlar el historial de vacunación de la población.	**Baja GRADE** *Ramsay L, 2019*
E	En la RS con metaánalisis de Bartoszko que incluyó cinco ECAs (la mayoría con bajo riesgo de sesgo), con 11 987 participantes, no se observó reducción de la eficacia de la vacuna en dos temporadas consecutivas, la cual permaneció en 71% (IC 95%, 62% a 78%) al compararse con la temporada observada que fue de 58% (IC 95%, 48% a 66%), con una OR de 0.99 (IC 95%, 0.62 a 1.26, p= 0.49). En otros tipos de estudios incluidos en la RS (28 estudios observacionales con 28 627 pacientes) no se observó reducción, ya que la efectividad fue de 41% (IC 95%, 30% a 51%) en comparación con la temporada observada que fue de 47% (IC 95%, 39% a 41%), con una OR de 1.14 (IC 95%, 0.98 a 1.32, p= 0.09, I^2= 63%).	**Muy baja GRADE** *Bartoszko J, 2018*

E	La guía para la influenza del National Advisory Committee on Immunization 2018 (NACI), autorizó en niños de 6 a 23 meses de edad el uso de los siguientes biológicos: vacuna contra la influenza trivalente inactivada (TIV; trivalent influenza vaccine, por sus siglas en inglés), la vacuna contra la influenza tetravalente inactivada (QIV quadrivalente influenza vaccine, por sus siglas en inglés) y la vacuna contra la influenza con virus vivos atenuados con adyuvante (LAIV: Live attenuated influenza vaccine, por sus siglas en inglés). El NACI recomienda que, dada la carga de la enfermedad de la influenza B, se use QIV. Si la QIV no está disponible, se debe usar TIV no adyuvante o con adyuvante. En niños de 2 a 17 años de edad, sin contraindicaciones para aplicar la vacuna, se puede usar cualquiera de las siguientes vacunas: LAIV, QIV o TIV. La evidencia actual no respalda el uso preferencial de LAIV en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. Dada la carga de la enfermedad de la influenza B en niños, y el potencial desajuste del linaje entre la cepa de influenza B predominante y la cepa en la vacuna trivalente, el NACI continúa recomendando el uso de la vacuna tetravalente contra la influenza en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad, sino esta disponible se debe usar la TIV. La LAIV está contraindicada en niños inmunocomprometidos. La LAIV, TIV y la QIV pueden usarse en niños con afecciones crónicas que no tengan contraindicación.	**Baja** **GRADE** *Public Health agency of Canada, 2018*
E	Acorde a la guía de los centros para el control y la prevención de enfermedades 2019 (CDC, por sus siglas en inglés), las dosis para niños son las siguientes: Volumen de dosis para niños de 6 a 35 meses de edad: Los niños de 6 a 35 meses de edad, pueden recibir uno de los tres productos de la vacuna inactivada tetravalente contra la influenza (IIV4, por sus siglas en inglés), en el volumen apropiado para cada dosis necesaria. El volumen y la dosis apropiada varía según el producto: • 0.5 ml de FluLaval Quadrivalent (contiene 15 μg de HA (influenza hemagglutinin) por virus de vacuna) • 0.5 ml de Fluarix Quadrivalent (contiene 15 μg de HA por virus de vacuna) • 0.25 ml de Fluzone Quadrivalent (contiene 7.5 μg de HA por virus de vacuna) Alternativamente, los niños sanos ≥ 2 años de edad, pueden recibir LAIV tetravalente, 0.2 ml por vía intranasal (0.1 ml en cada fosa nasal). Se debe tener cuidado para administrar el volumen apropiado, para cada dosis necesaria del producto.	**Moderada** **GRADE** *MMWR, 2019*

	Niños de 6 meses a 8 años de edad: La evidencia de varios estudios indica que los niños de 6 meses a 8 años de edad requieren de dos dosis de la vacuna contra la influenza, administrada con un mínimo de cuatro semanas de diferencia durante su primera temporada de vacunación, para una protección óptima.	
	NIÑOS	
E	La guía de la Asociación Americana de Pediatría recomienda la vacuna contra la influenza trivalente inactivada (IIV3) o la vacuna contra la influenza tetravalente inactivada (IIV4), como la principal opción para vacunar a los niños, ya que la efectividad de la vacuna tetravalente contra la influenza A (H1N1) con virus vivos atenuados (LAIV4), fue inferior durante las pasadas temporadas de influenza, además se desconoce su efectividad en la próxima temporada.	**Baja GRADE** *AAP, 2018*
E	De acuerdo con la RS con metaanálisis, la vacuna contra la influenza trivalente inactivada en niños de seis meses a siete años de edad, en 12 temporadas mostró una eficacia de 83% (IC 95%, 69% a 91%); para la vacuna monovalente la eficacia reportada fue de 69% (IC 95%, 67% a 93%).	**Baja GRADE** *Osterholm M, 2012*
E	Una RS con metaanálisis que incluyó 41 estudios (26 ECAs, 14 de cohorte y 2 de casos y control), sobre la efectividad y eficacia de la vacuna contra la influenza estacional y un estudio sobre la efectividad de la vacuna contra la pandemia de influenza, refiere que en países con ingresos medios la vacunación en población pediátrica con vacunas contra influenza con virus vivos atenuados mostró una eficacia para evitar casos confirmados por laboratorio de influenza de 72% (IC 95%, 65% a 77%) y con vacunas inactivas de 81% (IC 95%, 69% a 89%).	**Baja GRADE** *Breteler, J, 2013*
E	Una RS con metaanálisis, que revisó 1 444 artículos, 11 estudios observacionales, que incluyó un total de 170 924 participantes. Reportó que en pacientes diabéticos en edad laboral (18 a 64 años de edad), la vacuna contra la influenza evitó la hospitalización por todas las causas, con una EV agrupada de 58% (IC 95%, 6% a 81%) y hospitalización por influenza o neumonía (EV 43%; IC 95%, 28% a 54%), mientras que no se observaron efectos sobre la mortalidad por todas las causas y las enfermedades similares a la influenza (ILI, por sus siglas en inglés). En las personas mayores de 65 años de edad, la vacuna contra la influenza previno la mortalidad por todas las causas (EV 38%; IC 95%, 32% a 43%), la hospitalización por todas las causas (EV 23%; IC 95%, 1% a 40%), la hospitalización por influenza o neumonía (EV 45%; IC 95%, 34% a 53%), y las ILI (EV 13%; IC 95%, 10% a 16%).	**Baja GRADE** *Remschmidt, C, 2014*

	La RS reportó que en población de 6 a 59 meses de edad la vacuna contra la influenza trivalente inactivada, la eficacia fue de 11% (IC 95%, -30% a 54%). La calidad de la evidencia fue moderada. En ninguno de los estudios se observaron eventos adversos graves derivados de la vacuna.	
E	Un ECA, reportó que posterior a la aplicación de la vacuna contra la influenza trivalente inactivada, hubo incremento de los titulos de anticuerpos para influenza A(H1N1), influenza A(H3N2), influenza B/Brisbane e influenza pandemica A(H1N1) al compararse con el placebo. La eficacia reportada para influenza pandemica A(H1N1) fue de 47% (IC 95%, 15% a 67%), para influenza A(H3N2) fue de 35% (IC 95%, 28 a 67%), y para influenza B/Brisbane fue de 83% (IC 95% 46% a 95%).	**Moderada GRADE** *Cowling, B, 2012*
R	Se debe hacer un especial esfuerzo para vacunar a los individuos de los siguientes grupos: • Todos los niños, incluidos los prematuros de 6 meses de edad en adelante (según la edad cronológica), con condiciones médicas crónicas que aumenten el riesgo de complicaciones por influenza, como son las enfermedades pulmonares (asma, entre otras), metabólicas (diabetes mellitus, entre otras), cardíacas hemodinamicamente significativas, con trastornos hepáticos, renales, neurológicos o del neurodesarrollo, así como hemoglobinopatías e inmunosupresión • Todos los contactos domésticos y fuera del hogar, los cuidadores de niños en condiciones de alto riesgo, los menores de cinco años, especialmente infantes menores de seis meses de edad • Niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años de edad) que reciben ácido acetilsalicílico o salicilatos, que los coloca en riesgo de síndrome de Reye después de una infección por el virus de la influenza • Todo el personal que brinda atención médica • Todos los proveedores y personal de cuidado infantil • Todas las mujeres embarazadas, las que están considerando el embarazo, que están en el período posparto o en lactancia materna durante la temporada de influenza Los niños a menudo tienen la mayor tasa de ataque de influenza en la comunidad durante la temporada de influenza estacional.	**Moderada GRADE** *AAP, 2018*

E	La vacuna contra la influenza inactivada provee mejor protección contra crisis asmáticas en las poblaciones vacunadas en comparación con las no vacunadas (p<0.001). En población pediátrica vacunada con asma se encontró una incidencia baja de crisis asmáticas agudas en comparación con los no vacunados, con un RR de 0.73 (IC 95% 0.57 a 0.95). En diferentes temporadas de la influenza, se demostró la reducción de crisis asmática grave (media de aparición de sibilancias), en la temporada 1994 a 1995 fue de 0.59 (IC 95%, 0.43 a 0.81) y en la de 1995 a 1996 fue de 0.65 (IC 95%, 0.52 a 0.80).	**Muy baja GRADE** *Vasileiou, E, 2017*
E	Con la vacuna contra influenza trivalente inactivada, se reportó una eficacia de 85% (IC 95%, 22% a 97%), con una calidad de evidencia moderada. En ninguno de los estudios se observaron eventos adversos graves derivados de la vacuna.	**Moderada GRADE** *Remschmidt C, 2014*
E	En la población de 18 a 64 años de edad, con la vacuna contra influenza trivalente inactivada, se reportó una eficacia del 58% (IC 95%, 6% a 81%). De acuerdo con los resultados, la vacunación contra la influenza previene la hospitalización, pero no se observó impacto en la mortalidad o en la enfermedad similar a la influenza.	**Baja GRADE** *Remschmidt C, 2015*
E	Se ha observado que las mujeres embarazadas y en posparto tienen mayor riesgo desarrollar enfermedad grave y complicaciones por influenza, particularmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.	**Baja GRADE** *Grohskopf L, 2019*
R	Se recomienda vacunar contra la influenza a todas las mujeres embarazadas, con sospecha de embarazo o en posparto, durante la temporada de influenza. Para lo cual se puede usar la IIV o la RIV4 apropiadas para la edad. La LAIV4 no se debe utilizar durante el embarazo. La vacuna contra la influenza puede ser administrada en cualquier etapa del embarazo; antes y durante la temporada de la influenza.	**Fuerte GRADE** *Grohskopf L, 2019*

R	Se recomienda tomar en cuenta las principales contraindicaciones y precauciones de las vacunas contra influenza:
	• Vacuna inactivada contra la influenza (IIV)
	  o Contraindicación:
	  Historia de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna o después de una dosis previa de cualquier vacuna contra la influenza
	  o Precauciones:
	  Enfermedad aguda moderada o grave, con o sin fiebre
	• Vacuna recombinante contra la influenza (RIV)
	  o Contraindicación:
	  Historia de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna
	  o Precauciones:
	  Enfermedad aguda moderada o grave, con o sin fiebre
	  Historia de síndrome de Guillian-Barré dentro de las seis semanas de haber recibido la vacuna contra la influenza
	• Vacuna de virus vivos atenuados (LAIV) Contraindicaciones:
	  o Historia de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna o después de una dosis previa de cualquier vacuna contra la influenza
	  o Terapia concomitante con aspirina o salicilatos en niños y adolescentes
	  o Niños de dos a cuatro años de edad con diagnóstico de asma o que los padres y cuidadores reporten que en el historial médico o en la atención médica durante los 12 meses previos se les comentó que su hijo tuvo sibilancias o asma
	  o Niños y adultos inmunocomprometidos, debido a cualquier causa (por medicamentos o por infección por VIH)
	  o Contactos cercanos y cuidadores de personas con inmunosupresión grave que requieren de ambiente protegido
	  o Embarazadas que recibieron medicamentos antivirales contra la influenza 48 h previas
	  Precauciones:
	  o Enfermedad aguda moderada o grave, con o sin fiebre
	  o Historia de síndrome de Guillain-Barré dentro de las seis semanas de haber recibido la vacuna contra la influenza
	  o Asma en niños ≥ 5 años de edad
		Fuerte
		GRADE
		MMWR, 2019

	○ Otras condiciones médicas subyacentes que pueden predisponer a complicaciones después infecciones por influenza, como las siguientes: ➢ Enfermedades pulmonares crónicas ➢ Enfermedades cardiovasculares, excepto hipertensión aislada ➢ Enfermedad renal ➢ Enfermedad hepática ➢ Enfermedad neurológica ➢ Enfermedades hematológicas ➢ Desordenes metabólicos, incluyendo la diabetes mellitus	
R	No debe administrarse la vacuna contra la influenza a: • Personas con antecedente de reacción anafiláctica a la vacuna contra la influenza • Personas con antecedente de reacción anafiláctica a cualquiera de los componentes de la vacuna, con la excepción del huevo Las personas alérgicas al huevo pueden vacunarse contra la influenza, con cualquiera de los siguientes biológicos: • TIV • QIV inactivados • LAIV Esta vacunas pueden aplicarse sin una prueba cutánea previa de la vacuna contra la influenza, con la dosis completa, independientemente de una reacción grave previa al huevo, y sin ninguna precaución extraordinaria, pero asegurándose de que, al igual que con toda administración de las vacunas los vacunadores deben estar preparados con el equipo, los conocimientos y las habilidades necesarias para responder a una emergencia derivada de la vacuna en todo momento.	**Fuerte GRADE** *Public Health Agency of Canada, 2018*
✓	Las vacunas contra la influenza deben ser administradas por vía intramuscular, el músculo deltoides es el sitio recomendado en adultos y en niños ≥12 meses de edad; el muslo anterolateral es el sitio recomendado en niños de 6 a 12 meses de edad.	**PBP**
R	Se recomienda la vacunación anual contra la influenza de rutina para todas las personas ≥6 meses de edad, que no tienen contraindicaciones.	**Fuerte GRADE** *MMWR, 2019* *Breteler, J, 2013* *Public Health Agency of Canada, 2018*

Rc	Para prevenir la influenza, se recomienda vacunar a las personas que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades graves y complicaciones debidas a la influenza; así como, a los pacientes ambulatorios relacionados con un alto potencial de contagio de la influenza, al personal del área de urgencias de un hospital y a las visitas del hospital. **(Cuadro 1)**	**Fuerte GRADE** *MMWR, 2019 Public Health Agency of Canada, 2018*
Rc	Se recomienda que cuando el suministro de vacunas sea limitado, los esfuerzos deben centrarse en vacunar a las personas con mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a la influenza grave, que no tienen contraindicaciones.	**Fuerte GRADE** *MMWR, 2019*

Pregunta 3. ¿La vacunación contra la influenza es efectiva y segura para los adultos mayores de 65 años de edad?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Existe un claro efecto protector de las vacunas contra la influenza en la población de adultos mayores de 65 años de edad. Se analizaron seis RS, tanto de estudios observacionales del tipo de prueba negativa de casos, como de ECAs. La calidad metodológica fue adecuada en la mayoría de las RS; sin embargo, los estudios primarios incluidos fueron de baja a moderada calidad. La efectividad de las vacunas en adultos mayores de 65 años de edad tuvo variaciones de acuerdo al diseño del estudio y a la temporada de la influenza. La RS de Demichelis de 2016 (ECAs y estudios observacionales) determinó la eficacia, efectividad y seguridad de la vacunación en adultos mayores de 65 años de edad. Se incluyeron ocho ECAs, que en conjunto involucraron más de 5 000 pacientes, todos en un entorno comunitario (EUA). La confianza en la evidencia fue baja para el resultado influenza y moderada para la enfermedad similar a la influenza. Con respecto a la mortalidad relacionada a la influenza, la confianza en la evidencia fue muy baja, dada la escaza información de los efectos de la vacunación sobre las complicaciones graves de la influenza. En general, incluyendo todos los tipos de vacunas, las estimaciones absolutas del efecto de las vacunas sobre la disminución del riesgo de la influenza cuando se comparó contra placebo fue de 6% a 2.4% (IC 95%, 0.27 a 0.67). En cuanto al número necesario a vacunar (NNV), se requiere vacunar a 30 personas para evitar un caso de influenza y para prevenir un caso de enfermedad similar a la influenza se necesitan vacunar a 42 personas. Según esta revisión, el impacto de la vacunación en las personas mayores de 65 años de edad es modesto, independientemente del entorno, el resultado, la población y el diseño del estudio utilizado.	**Baja GRADE** *Demichelis V, 2018 Nichols Michael, 2018 Lee J, 2018 Wilkinson K, 2017*

	Las limitaciones más importantes para el análisis de los ECAs fue que no se consideró el entorno, el esquema de vacunación, ni se contempló el periodo entre la vacunación y la aparición de la sintomatología; además de que fueron incluidas todas las vacunas independientemente de la dosis, aunque fueron excluidos los estudios que involucraron la vacuna con adyuvante de aceite o con concentración de hemaglutinina mayor a 15 µg por dosis en los resultados donde se evaluó la seguridad. La RS de Wilkinson de 2017, de siete ensayos clínicos (tres con bajo riesgo de sesgo y cuatro poco claro), que realizaron una comparación del impacto clínico de las vacunas según la concentración de dosis, reportó que el riesgo de presentar influenza, corroborado por laboratorio, tras las aplicación de la VII de alta dosis tuvo un RR de 0.76 (IC 95%, 0.7 a 0.90, I^2 0%). Solo tres publicaciones fueron relevantes para el resultado de efectividad de la vacuna, en donde no se reportó otro resultado de importancia, más que la presencia de infección confirmada por laboratorio. El estudio de Lee de 2018, que incluyó siete ECAs y cuatro estudios observacionales, reportó para el resultado prevención de enfermedades similares a la influenza un OR de 0.81 (IC 95%; 0.71 a 0.92, I^2 58%), para hospitalización por neumonía el OR fue de 0.76 (IC 95%; 0.67-0.86, I^2 3.3%), para hospitalización por enfermedad cardiorrespiratoria el OR fue de 0.82 (IC 95%; 0.72 - 0.93, I^2 0%), y para hospitalización por todas las causas el OR fue de 0.98 (IC 95%; 0.85 a 0.98) al compararse con las vacunas de dosis estándar (VII estándar). Las vacunas de dosis alta no fueron significativamente más eficaces para disminuir la mortalidad posterior a la influenza o a la mortalidad por todas las causas. Los resultados previos provienen del metaanálisis combinado de los estudios observacionales con los ECAs, lo cual metodológicamente no es correcto; sin embargo, cuando se realizó el análisis únicamente con los ECAs, los resultados fueron consistentes para la enfermedad similar a la influenza, la hospitalización por neumonía, todas las causas de hospitalización y para todas las causas de mortalidad. En ambas RS hubo solapamiento de estudios y deficiencias metodológicas importantes que ponen en cuestionamiento algunos resultados. En cuanto a la seguridad, los estudios localizados son consistentes con respecto a que no existen efectos adversos significativos tras la aplicación de este tipo de vacunas.	
R	Debido a la vulnerabilidad de los adultos mayores para desarrollar enfermedad grave, hospitalizarse y morir por influenza, se recomienda vacunarlos cuando no exista contraindicación.	**Moderada** **GRADE** *MMWR, 2019* *Public Health Agency of Canada, 2018*

R	Se recomienda no retrasar la vacunación si el producto específico no está disponible. Para personas ≥ 65 años de edad, son opciones aceptables cualquier formulación de IIV apropiada para la edad (dosis estándar o dosis alta trivalente o tetravalente, sin o con adyuvante), o la RIV4.	**Moderada GRADE** *MMWR, 2019*
Rc	Se recomienda que cuando el suministro de las vacunas sea limitado, los esfuerzos se centren en vacunar a las personas con mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a la influenza grave, que no tienen contraindicación, como lo es el grupo de adultos mayores.	**Fuerte GRADE** *MMWR, 2019*

Pregunta 4. ¿Qué efecto tiene la vacuna antineumocócica para prevenir las complicaciones por influenza en niños y adultos?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Tener influenza aumenta el riesgo de contraer neumonía secundaria a neumococo; por lo tanto, aplicar la vacuna antineumococica en ciertos grupos disminuye el riesgo de enfermedad neumococica invasiva y no invasiva, también ayuda a reducir la enfermedad y la muerte en pacientes infectados con el virus de la influenza. Existen dos vacunas que han demostrado su eficacia: la vacuna conjugada para neumococo (VCN13) que incluye polisacáridos capsulares purificados de 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 18C y 23F) y la conjugada a una variante no tóxica de toxina diftérica CRM197. La VCN 13 está autorizada para uso en niños a partir de las seis semanas y hasta los 71 meses de edad. Un estudio clínico mostró que la vacuna conjugada contra neumococo de siete serotipos (VCN7) redujo la enfermedad invasiva causada por los serotipos contenidos en la vacuna en 97% comparado con los niños no vacunados. Hubo 20% menos episodios de neumonía confirmada por radiografía, 7% menos de episodios de otitis media aguda y 20% menos colocación de tubos de timpanostomía. La VCN7 también redujo el estado de portador nasofaríngeo. En 2010 la Food and Drug Administration (FDA), autorizó la VCN13 con base en estudios que compararon la respuesta virológica de los niños que la recibieron contra los que recibieron la VCN7.	**Moderada GRADE** *CDC.MMWR, 2010* *CDC.MMWR, 2013*
E	En 2008, 61% de las enfermedades invasivas por neumococo en menores de 5 años se atribuyeron a los serotipos cubiertos por la VCN13, siendo el serotipo 19A causante del 43% de los casos. Los niños son los pacientes con mayor riesgo de enfermedad invasiva por neumococo (EIN), principalmente los menores de 2 a 5 años, el grupo de menores de 2 años, y los niños mayores de 5 años con factores de riesgo.	**Moderada GRADE** *CDC MMWR, 2010* *CDC MMWR, 2013*

	Evidencia substancial demuestra que la vacunación de rutina con la VCN7 y la VCN13 disminuye el estado de portador y la transmisión de serotipos. Esto resulta en disminución de la incidencia de enfermedad invasiva por neumococo entre personas no vacunadas de todas las edades, incluyendo niños muy pequeños para recibir la vacuna.	
E	El uso en niños de la PCV7 y la PCV13, ha producido disminución por efecto de rebaño de la enfermedad por neumococo entre niños no vacunados y adultos, al prevenir el estado de portador y por lo tanto de transmisión.	**Baja GRADE** *CDC MMWR, 2013*
E	El Community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA), es un estudio aleatorizado, placebo-controlado, de inmunización en adultos contra la neumonía adquirida en la comunidad, que se desarrolló en los Países Bajos, en 85 000 adultos mayores ≥ 65 años de edad, de 2008 a 2013. El estudio demostró 75% de eficacia de la VCN13 en enfermedad invasiva por neumococo (IC 95%, 41% a 91%), 45% de eficacia contra neumonía no bacterémica por neumococo y 45.6% contra neumonía por neumococo incluido en la vacuna.	**Moderada GRADE** *CDC MMWR, 2019*
E	En adultos mayores de 65 años de edad disminuyó la incidencia nueve veces de EIN de 2000 a 2014, antes de implementar la VCN13 en este grupo de edad. De 2013 a 2017 no hubo reducción significativa mayor por la aplicación directa de la vacuna, sino por el efecto indirecto de la VCN en niños.	**Baja GRADE** *CDC MMWR, 2019*
E	La VPSN23S contiene 12 serotipos en común con la VCN13 y 11 serotipos adicionales para los cuales no hay un efecto indirecto de la VCN13 usada en niños. Los 11 serotipos adicionales corresponden de 32% a 37% de las enfermedades invasivas por neumococo en mayores de 65 años de edad.	**Moderada GRADE** *CDC MMWR, 2019*
E	Más de 80% de los adultos sanos que recibieron la vacuna PPSV23 desarrollaron anticuerpos contra los serotipos contenidos en la misma. En comparación con los adultos sanos, los adultos mayores y las personas con enfermedades crónicas o con inmunodeficiencia, no responden tan bien elevando los anticuerpos y que persistan por lo menos cinco años, ya que declinan con mayor rapidez. La vacuna es efectiva solo en 60% a 70% para prevenir la enfermedad invasiva causada por los serotipos de la vacuna. No hay estudios que demuestren que exista protección para disminuir el estado de portador.	**Moderada GRADE** *Tin Tin Htar M, 2019*
Rc	Se recomienda aplicar la vacuna VCN13 intramuscular en niños menores de 5 años de edad, de acuerdo al esquema recomendado. **(Cuadro 5)**	**Fuerte GRADE** *CDC MMWR, 2010* *CDC MMWR, 2013*

Rc	Se recomienda la vacuna de neumococo con 13 serotipos para todos los niños de 2 a 59 meses de edad y para niños de 60 a 71 meses de edad con enfermedades crónicas subyacentes (diabetes, enfermedades cardiacas, entre otras), inmunocomprometidos, con VIH, asplenia, fistulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) e implantes cocleares; también para niños de 6 a 18 años de edad bajo las mismas condiciones, así como, para adultos mayores de 18 años hasta 65 años de edad. **(Cuadro 5)**	**Fuerte GRADE** *CDC MMWR, 2010* *CDC MMWR, 2013*
Rc	Se recomienda aplicar la VCN13 en adultos mayores de 65 años de edad, con base en la evaluación de factores de riesgo, considerando la exposición a enfermedad invasiva. Se debe administrar antes de la VPN23S, el intervalo recomendado es de un año entre ambas vacunas. **(Cuadro 4)**	**Fuerte GRADE** *CDC MMWR, 2019*
Rc	La VCN es segura y efectiva, además puede reducir el riesgo de enfermedad invasiva y no invasiva por neumococo en personas mayores de 65 años de edad. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés), no recomienda la vacunación rutinaria en todos los adultos mayores de 65 años de edad, sino basarse en la evaluación clínica y en pacientes que no tengan inmunosupresión, implantes cocleares o fistulas de LCR.	**Fuerte GRADE** *CDC MMWR, 2019*
Rc	Se recomienda continuar con la vacunación con VPSN23S de forma rutinaria en adultos mayores de 65 años de edad, en una sola dosis. En adultos mayores de 65 años de edad que recibieron una dosis de VPSN23S antes de los 65 años de edad, deben recibir una dosis adicional por lo menos cinco años después de la primera dosis de VPSN23S.	**Fuerte GRADE** *CDC MMWR, 2019*

Pregunta 5. ¿Cuáles es el efecto de la quimioprofilaxis antiviral durante la temporada de influenza estacional en la población de niños y adultos con riesgo promedio y con alto riesgo de complicaciones?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Para limitar la aparición de virus resistentes a los antivirales, a nivel mundial se recomienda que la quimioprofilaxis previa a la exposición de influenza, se reserve para personas que tienen alto riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza (los que no se vacunaron o recibieron la vacuna después de que inicie la circulación de la influenza estacional). El uso indiscriminado de la quimioprofilaxis puede promover la resistencia a los antivirales, tanto en niños como en adultos. El esquema de tratamiento temprano en los individuos expuestos es una alternativa a la profilaxis postexposición.	**Baja GRADE** *Dobson J, 2012* *Jefferson T, 2014* *CDC antivirals, 2019*

Los adamantanos, como la amantadina y la rimantadina, no tienen actividad contra el virus de la influenza B. No se recomiendan para la influenza A, ya que la resistencia es alta. Cuando se usan profilácticamente, se ha informado que la amantadina y la rimantadina tienen una eficacia de 70% a 90% para prevenir enfermedades clínicas por influenza A estacional, cuando las cepas circulantes de la influenza A son susceptibles a los adamantanos. Este nivel de efectividad es similar al que ofrece la inmunización. Los virus de influenza A circulantes (influenza estacional 2018 a 2019) no son susceptibles a los adamantanos.

La quimioprofilaxis con oseltamivir y zanamivir disminuye significativamente la enfermedad en el entorno comunitario y en los hospitales, confirmada en laboratorio, tanto en niños como en adultos.

Un metanálisis de 2014, de tres estudios con 2 479 participantes, demostró que la profilaxis con los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir) disminuyó el riesgo de influenza sintomática, reportando una diferencia de riesgo (DR) de 3.1 % (IC 95% 1.8 a 3.9); y en los hogares la DR fue de 13.6% (IC 95%, 9.5 a 15.5). El zanamivir también disminuyó el riesgo de influenza sintomática (DR 12%, IC 95%, 1.0 a 2.5) y en los hogares (DR 14.8%, IC 95%, 12.2 a 16.6). El peramivir y el baloxavir no se han estudiado en la prevención de la influenza en niños, y no están indicados para quimioprofilaxis.

Los inhibidores de la neuraminidasa se recomiendan para la temporada de influenza 2019 a 2020, con base en los virus, los datos de vigilancia y resistencia, que indican que más de 99% de los virus de la influenza circulantes son susceptibles a los inhibidores de la neuraminidasa.
La elección de los medicamentos para la profilaxis está influenciada por la edad del niño y los patrones de susceptibilidad de las cepas circulantes.

Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos. Jefferson en 2014, informó que la presencia de vómitos en los adultos que recibieron oseltamivir tuvo un RR de 2.43 (IC 95%: 1.75 a 3.38) y en niños el RR fue de 1.70 (IC 95%: 1.23 a 2.35), al respecto Dobson reportó en adultos un RR de 2.43 (IC 95%: 1.83 a 3.23).

Se identificaron limitantes en las tres RS y en el metanálisis. Si bien las RS consideradas para esta opinión de expertos se suman a la evidencia sobre los efectos benéficos y adversos de los inhibidores de la neuraminidasa, está claro que se necesitan más estudios para fortalecer la base de la evidencia en general.

Esta opinión de expertos del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), confirma las evaluaciones

	anteriores realizadas por el ECDC y las autoridades nacionales, de que no hay evidencia nueva significativa de ECAs para respaldar cualquier cambio en las indicaciones aprobadas y el uso recomendado de los inhibidores de neuraminidasa en los Estados miembros de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE / EEE). La evidencia disponible apoya el uso de los inhibidores de la neuroaminidasa (INA) para la profilaxis y el tratamiento, por lo tanto, pueden considerarse una medida de salud pública razonable durante los brotes de influenza estacional, pandemias y brotes zoonóticos causados por cepas de virus de la influenza susceptibles.	
E	Se observó que la profilaxis con oseltamivir fue eficaz en adultos sanos (RR= 0.24, IC95%, 0.09 a 0.54). La eficacia del zanamivir para prevenir la influenza en adultos mayores fue de 68% (RR= 0.32, IC95%; 0.17-0.63). El oseltamivir o el zanamivir se asociaron con disminución del riesgo de transmisión secundaria (OR/RR 0.1 a 0.5). En escenarios con profilaxis previa y posterior a la exposición, el oseltamivir o el zanamivir disminuyeron consistente y significativamente las probabilidades o el riesgo de influenza sintomática (OR= 0.1 a 0.5). En el caso de la influenza asintomática, de los cinco estudios revisados, cuatro aportaron evidencia de que se disminuye el riesgo de trasmisión con el uso de oseltamivir y zanamivir (OR= 0.7 a 0.9). El oseltamivir redujo la influenza sintomática en 55%. No tuvo efecto significativo sobre la influenza asintomática, y no hubo evidencia de que disminuya la transmisión. Es importante resaltar que la profilaxis con el oseltamivir aumentó el riesgo de eventos adversos como la cefalea, las náuseas y los eventos renales. El uso de oseltamivir y zanamivir como profilácticos, disminuye el riesgo de desarrollar influenza sintomática. Al comparar el oseltamivir contra placebo, se evidencia que reduce el riesgo de presentar influenza sintomática y asintomática (RR= 0.59; IC 95%, 0.41 a 0.85).	**Baja** **GRADE** *Jackson R, 2010* *Doll M, 2017* *Jefferson T, 2014* *Heneghan C, 2016*
E	Al comparar el oseltamivir contra placebo, se demostró que disminuye la incidencia de casos de influenza confirmada por laboratorio en el grupo de pacientes receptores de trasplante, confiriendoles protección de 79.9% a 88.8%. La eficacia protectora del oseltamivir fue de 89% para individuos (IC 95%, 71% a 96%, p <0.001), y de 86% en hogares o estancias (IC 95%, 60% a 95%, p <0.001). Se demostró que en individuos reduce la incidencia de casos confirmados por laboratorio, al recibir profilaxis con oseltamivir durante siete días en 89% (IC 95%, 67% a 97%, p <0.001), y en hogares o estancias fue de 84% (IC 95%, 49% a 95%, p <0.001). También se demostró su efectividad al utilizar oseltamivir como profilaxis postexposición en 89% (IC 95%, 10% a 99%, p= 0.009).	**Moderada** **GRADE** *Ison M, 2012* *Welliver R, 2001* *Coleman B, 2011* *Anekthananon T, 2013*

	En este estudio se demostró que la incidencia de la influenza fue similar en el grupo en el que se aplicó la vacuna contra influenza (17%) y en el grupo que recibió profilaxis (24%). La media de duración de la profilaxis fue de 121 días. Se demostró la adecuada tolerancia al oseltamivir y al zanamivir al no abandonar el esquema profiláctico; también se tuvieron tasas bajas de eventos adversos, las que se presentaron se debieron a la presencia de comorbilidades. A pesar de que no se detectaron casos positivos de influenza, se desconoce si se presentaron casos de influenza asintomática.	
R	Las personas de alto riesgo deben ser evaluadas medicamente, sí desarrollan una enfermedad respiratoria febril o una enfermedad moderada a grave a pesar de la quimioprofilaxis, para recibir tratamiento.	**Fuerte** **GRADE** *Dobson J, 2012* *Jefferson B, 2014* *CDC antivirals, 2019*
R	La quimioprofilaxis se puede administrar simultáneamente con la vacuna inactivada contra la influenza (vía intramuscular), para proporcionar protección hasta que se desarrolle la respuesta inmune.	**Débil** **GRADE** *CDC antivirals, 2019* *Jefferson T, 2014*
R	Individuos inmunizados con la vacuna contra la influenza con virus vivos atenuados (administrada intranasalmente), no deben recibir quimioprofilaxis durante 14 días después de recibir la vacuna, porque las cepas de la vacuna son susceptibles a los medicamentos antivirales.	**Fuerte** **GRADE** *CDC antivirals, 2019* *Jefferson T, 2014*
R	Se sugiere la quimioprofilaxis antiviral preexposición durante la temporada de influenza, tanto en adultos como en niños con más de tres meses de edad, que tienen un riesgo muy alto de desarrollar complicaciones por la influenza, así como, para quienes la vacuna contra la influenza está contraindicada, no está disponible o se espera que tenga una baja efectividad.	**Débil** **GRADE** *Uyeki, 2018* *CDC antivirals, 2019*
R	Se sugiere administrar un periodo corto de quimioprofilaxis antiviral preexposición en adultos no vacunados, incluido el personal de atención médica que tengan contacto cercano con personas con alto riesgo de desarrollar complicaciones de la influenza durante los períodos de actividad estacional de la enfermedad, cuando la vacuna contra la influenza esté contraindicada o no esté disponible y las personas de alto riesgo que no pueden tomar quimioprofilaxis antiviral (personas intubadas).	**Débil** **GRADE** *Uyeki, 2018* *CDC antivirals, 2019*

R	Los médicos deben usar un INA (oseltamivir o zanamivir), si se administra quimioprofilaxis previa a la exposición para la influenza, tan pronto como se detecte actividad de influenza en la comunidad, y continuarla durante la actividad de la influenza en el entorno social.	**Fuerte GRADE** *Uyeki, 2018* *CDC antivirals, 2019*
R	Los médicos deben realizar pruebas confirmatorias de influenza, en personas que reciben quimioprofilaxis antiviral, previa a la exposición, que presenten síntomas, y cambiar la dosis del antiviral a la de tratamiento.	**Fuerte GRADE** *Uyeki, 2018*
R	Se sugiere considerar la quimioprofilaxis antiviral posterior a la exposición en adultos asintomáticos con riesgo muy alto de desarrollar complicaciones por la influenza, y en quienes la vacunación contra la influenza está contraindicada, que no haya disponibilidad o se espera que tenga baja efectividad. **(Cuadro 1)**	**Débil GRADE** *Uyeki, 2018*
R	Se recomienda la quimioprofilaxis antiviral posterior a la exposición, junto con la vacuna contra la influenza, en adultos que no están vacunados, que además tengan contacto en el entrono comunitario o en el hogar con personas con riesgo muy alto de complicaciones por la influenza, después de la exposición a la influenza. **(Cuadro 1)**	**Débil GRADE** *Uyeki, 2018*
R	Se recomienda ofrecer quimioprofilaxis antiviral después de la exposición, lo antes posible, preferentemente a más tardar 48 h después de la primera exposición. No se recomienda iniciarla posterior a este lapso. El tratamiento antiviral empírico a dosis completa, debe iniciarse tan pronto como se presenten los síntomas, si el tratamiento está indicado.	**Débil GRADE** *Uyeki, 2018*
R	Se recomienda administrar quimioprofilaxis antiviral durante un periodo de influenza estacional típico, por siete días, después de la exposición más reciente a un contacto cercano con influenza. Los médicos deben recomendar un INA (zanamivir inhalado u oseltamivir oral), si se decide el inicio de quimioprofilaxis para la influenza después de la exposición.	**Fuerte GRADE** *Uyeki, 2018*
Rc	Se debe administrar un INA en los adultos (oseltamivir o zanamivir) si se encuentra indicado administrar quimioprofilaxis postexposición para la influenza.	**Fuerte GRADE** *Uyeki, 2018*

✓	Se recomienda que la decision de usar quimioprofilaxis para la influenza debe ser de manera individualizada. Los factores a considerar al tomar esta decisión incluyen el estado de la vacunación, el potencial de infección grave o complicada que ocurre en el niño o en las personas que están en contacto con el niño, el potencial de efectos secundarios adversos, la posibilidad de desarrollar resistencia antiviral, la capacidad de completar la terapia (fracaso de completar la terapia puede contribuir al desarrollo de resistencia) y el suministro de medicamentos quimioprofilácticos (que son los mismos agentes utilizados para el tratamiento de la influenza).	**PBP**
R	Se recomienda la quimioprofilaxis preexposición en: • Niños con alto riesgo de influenza grave o complicada y para quienes la vacuna contra la influenza está contraindicada • Niños con alto riesgo de influenza grave o complicada durante las dos semanas posteriores a la vacunación contra la influenza • Miembros de la familia o personal médico que no estén inmunizados y que tengan exposición continua y cercana con niños menores de 24 meses de edad y con niños no vacunados con alto riesgo de influenza grave o complicada • Personal y niños no vacunados, para controlar los brotes de influenza en un entorno institucional cerrado con residentes de pediatría con alto riesgo para influenza grave o complicada • Niños de alto riesgo con posibilidad de no responder a la vacuna contra la influenza, incluidos aquellos que están inmunocomprometidos (como suplemento para inmunización contra la influenza) • Los niños de alto riesgo, sus familiares o contactos cercanos y personal de salud, cuando circulen cepas del virus de la influenza que no coinciden con las cepas de la vacuna contra la influenza estacional o la efectividad de la vacuna es subóptima (datos no existentes de manera anual en nuestro pais) **(Cuadro 1)**	**Débil** **GRADE** *CDC antivirals, 2019*
R	La profilaxis posexposición no se recomienda de manera rutinaria en niños sanos, pero puede ser suministrada dentro de las 48 h posteriores a la exposición en niños que han tenido contacto cercano con un caso confirmado o sospechoso de influenza durante el período infeccioso (es decir, un día antes	**Débil** **GRADE** *CDC antivirals, 2019*

	del inicio de los síntomas hasta 24 h después de que termine la fiebre), y quienes tienen alto riesgo de complicaciones por la influenza. La profilaxis posexposición debe usarse solo cuando los antivirales pueden iniciarse dentro de las 48 h de la exposición más reciente. **(Tabla 1)**	
R	La dosificación de oseltamivir en recién nacidos a término, menores de 1 año de edad, depende del peso del lactante: • Menores de 3 meses de edad: no esta recomendado, excepto en situaciones críticas (se recomienda consultar al infectológo pediatra) • De 3 a 8 meses de edad: 3 mg/kg por dosis, una vez al día • De 9 a 11 meses de edad: 3.5 mg/kg por dosis, una vez al día Si se desconoce el peso, la dosis debe determinarse por edad de la siguiente manera: • De 4 a 5 meses de edad: 17 mg, una vez al día • De 6 a 11 meses de edad: 24 mg, una vez al día	**Débil** **GRADE** *CDC antivirals, 2019*
R	La duración de la profilaxis prexposición depende de la indicación. Para individuos que reciben quimioprofilaxis, mientras se espera el desarrollo de la respuesta inmune a la vacuna, la duración suele ser de dos semanas. De lo contrario, la quimioprofilaxis prexposición se debe administrar todos los días durante la exposición potencial con una persona con influenza. La administración de zanamivir hasta por 28 días y de oseltamivir hasta por 42 días, han sido bien toleradas; no hay datos publicados de la administración por más de 42 días. La quimioprofilaxis posexposición debe administrarse durante siete días, después de la última exposición conocida. Para el control de brotes en centros de atención a largo plazo y hospitales, la quimioprofilaxis debe administrarse durante un mínimo de dos semanas y hasta una semana después de que se identificó el último caso conocido.	**Débil** **GRADE** *CDC antivirals, 2019*

Pregunta 6. ¿Cuáles son los factores de riesgo con mayor asociación para el desarrollo de complicaciones por influenza en adultos y niños?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Las personas con mayor riesgo de complicaciones atribuibles a influenza grave, son las siguientes: • Niños menores de cinco años de edad • Adultos ≥ 65 años de edad • Personas con enfermedades crónicas pulmonares (incluyendo asma), cardiovasculares, renales, hepáticas, neurológicas, hematológicas y con trastornos metabólicos (incluyendo diabetes mellitus) • Personas inmunocomprometidas por cualquier causa (incluye, pero no limita, la inmunosupresión por medicamentos o infección por VIH) • Mujeres embarazadas en cualquier etapa • Obesidad con IMC ≥ 40 Se localizaron cinco publicaciones: una RS con metaanálisis, una GPC, dos estudios observacionales y un consenso que analizó los factores de riesgo para desarrollar complicaciones médicas atribuibles a influenza. La RS con metaanálisis identificó que los niños pequeños son más propensos a agravarse que los niños mayores (pRR 1.52; 1.09 a 2.13; I^2= 13.0%; n= 8), no hubo diferencias entre las temporadas de pandemia y de no pandemia. Los pacientes con una o más comorbilidades tuvieron el doble de probabilidades de agravarse cuando estaban enfermos de influenza que los pacientes sin afecciones subyacentes (pRR 1.94; 1.64 a 2.29; I^2= 93.4%; n= 87), no hubo diferencias por ingresos del país, entre adultos y niños o para temporadas de influenza pandémica y no pandémica. Las mujeres embarazadas que viven en países con bajos y medianos ingresos, tenían un riesgo 66% mayor de resultados graves en comparación con otros pacientes enfermos de influenza (pRR 1.66; 1.20 a 2.31; I^2 = 91.3%; n= 31); del mismo modo, los pacientes infectados con VIH el agravamiento fue mayor en aquellos que viven en países con bajos y medianos ingresos (pRR 2.17; 1.29 a 1.91; I^2= 0; n=3). En apoyo a este hallazgo, en países de bajos y medianos ingresos la probabilidad ajustada de muerte fue mayor para los pacientes con VIH, que para los pacientes no infectados que viven en Sudáfrica. Los adultos con diabetes mellitus tuvieron mayor riesgo de agravarse que los adultos sin diabetes mellitus (pRR 1.23; 1.05 a 1.43; I^2= 34.8%; n=24). Los adultos obesos también tuvieron mayor riesgo de agravarse que los adultos con peso saludable (pRR 1.40; 1.01 a 1.95; I^2 = 89.3%; n= 24). Se utilizaron principalmente para la RS y el metaaanálisis	**Baja** **GRADE** *Coleman B, 2018* *Uyeki T, 2018* *Siston M, 2010* *Mullooly J, 2007* *Groshkopf L, 2019*

estudios observacionales, como los de cohorte, transversales y de casos y controles, los cuales fueron evaluados como de adecuada calidad con base a la escala de Newcastle-Ottawa.
De los 27 795 artículos identificados, 345 se elegieron para la RS, se excluyeron 96 porque solo incluyeron pacientes de alto riesgo y otros 15 artículos debido a que los datos se replicaron en otras publicaciones, quedando 234 artículos para su revisión completa. Los 198 estudios presentados en los metaanálisis, 72 incluyeron solo adultos, 37 solo niños (generalmente < 20 años de edad, según lo definido por los autores) y 103 incluyeron todas las edades. La principal limitación de este estudio fue la naturaleza observacional, ya que limita la capacidad de estimar con precisión el tamaño de los efectos.
El metaanálisis detectó una heterogeneidad significativa entre los estudios.

La GPC de la Sociedad de América de Enfermedades Infecciosas 2018, refiere que las personas que tienen un alto riesgo de complicaciones por influenza, las cuales son las mismas mencionadas anteriormente, con la diferencia que refieren como grupos de riesgo a los indios americanos, a los nativos de Alaska, a los residentes de casas de descanso y otras instituciones de cuidado de pacientes crónicos, así como, a niños y adolescentes que reciben ácido acetil salicilico o salicilatos, quienes están en riesgo de desarrollar síndrome de Reye, por experiencias previas después de una infección por influenza.

Un estudio observacional publicado en 2010, analizó los casos confirmados o probables por influenza A (H1N1) en mujeres embarazadas de los Estados Unidos, en la pandemia del año 2009. El estudio resume los datos de 788 mujeres embarazadas con enfermedad por influenza A (H1N1) 2009 confirmada o probable reportada a los CDC, en 50 de 53 departamentos de salud estatales y locales; identificó que estar embarazada aumenta significativamente el RR para los desenlaces: unidad de cuidados intensivos o muerte. Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra que se subestimaron a las pacientes embarazadas, ya que no todos los casos fueron reportados; así mismo, no todas las variables pudieron analizarse, ya que no todas las pacientes se hospitalizaron.

En el año 2007, se realizó un estudio observacional sobre hospitalizaciones asociadas a la influenza y al virus sincitial respiratorio en adultos, el cual incluyó datos de tres grandes instituciones de salud de la costa oeste, que participan en el proyecto de enlace de datos de seguridad de vacunas de los CDC. Entre los ancianos de alto riesgo (con base a sus comorbilidades) no vacunados, la tasa de hospitalización asociada a influenza encontrada (55.6 hospitalizaciones por cada 10 000 personas/período) fue similar a las tasas

	reportadas durante las epidemias de influenza A (H3N2) de 1968 a 1969 y de 1972 a 1973 (47.7 a 63.7 hospitalizaciones por cada 10 000 personas/período), la cual es alta en comparación con los demás grupos de edad. No fue posible eliminar por completo los efectos del virus sincitial respiratorio de las estimaciones asociadas a la influenza, debido a la gran superposición de la circulación del virus, y porque no se pudo estimar de manera confiable las tasas asociadas a la influenza durante los períodos solo de la influenza. En cambio, se estimaron excesos durante los períodos de la influenza. En el documento por consenso, Prevención y control de la influenza estacional con vacunas: Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización - Estados Unidos, temporada de influenza 2019 a 2020, refiere que los grupos específicos de alto riesgo para desarrollar complicaciones médicas atribuibles a la influenza grave, los cuales son los mismos citados en la tabla 1, con la diferencia de que menciona como grupos de riesgo a los indios Americanos y personas nativas de Alaska, a los residentes de casas de descanso y de instituciones de cuidado de pacientes crónicos, así como, niños y adolescentes que reciben ácido acetil salicilico o salicilatos, los cuales tienen riesgo de desarrollar síndrome de Reye, por experiencias previas después de una infección por influenza. Este documento es una actualización anual, que proporciona recomendaciones para el uso de vacunas contra la influenza para prevenir y controlar la misma. Este grupo de Trabajo de Influenza del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización se reúne por teleconferencia una o dos veces por mes durante todo el año, generando el documento de consenso anual, en donde mencionan los factores de riesgo que más se asocian a complicaciones.	
Rc	Se debe vacunar a todas las personas que se encuentran en mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a la influenza. **(Cuadro 1)**	**Fuerte** **GRADE** *Coleman B, 2018* *Uyeki T, 2018* *Siston M, 2010* *Mullooly J, 2007* *Groshkopf L, 2019*
✓	Se debe priorizar la vacuna para aplicarla a las personas con mayor riesgo de complicaciones. **(Cuadro 1)**	**PBP**

Pregunta 7. ¿Cuáles son las cooinfecciones más frecuentemente asociadas en pacientes con influenza en el entorno comunitario y hospitalario?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Las coinfecciones bacterianas con infección por el virus de influenza pueden estar presente al tiempo de la evaluación médica o se pueden desarrollar después y manifestarse con deterioro clínico. Las coinfecciones bacterianas de vías respiratorias bajas con la influenza ocasionan una morbilidad significativa.	**Moderada GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	La coinfección bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* es la más común asociada con la influenza y neumonía, pero el *S. aureus*, incluyendo las cepas meticilino resistentes y las coinfecciones por *S. pyogenes,* también se han reportado en pacientes con neumonía e influenza.	**Moderada GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Una RS de 27 artículos, con 3 215 pacientes, reportó que la proporción de coinfección bacteriana fue de 2% en recién nacidos de USA hasta de 65% en adultos inmunocomprometidos de Francia, aunque la mayoría estuvo entre 11% y 35%. Los resultados tuvieron una heterogeneidad alta (I^2= 95%), las causas fueron, la proporción de estudios, el número pequeño de pacientes comparado con la estimación anual de hospitalizaciones por influenza, el uso de antibióticos previos o al momento del ingreso, que solo incluyó pacientes hospitalizados, y que en cada estudio fue variable la manera de la toma de las muestras para los cultivos.	**Baja GRADE** *Klein E, 2016*
E	La coinfección bacteriana más frecuente fue por *S. pneumoniae*; sin embargo *S. aureus* y otras bacterias fueron también frecuentes. El 25% de los aislamientos de *S. aureus* fueron meticilino sensibles y 50% de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) de adquisición hospitalaria.	**Baja GRADE** *Klein E, 2016*
E	Mientras los pacientes hospitalizados con influenza moderada a grave pueden estar coinfectados con patógenos, tanto virales como bacterianos, muchos pacientes no lo estarán. Por lo tanto, es importante reconocer y tratar las coinfecciones bacterianas potenciales, particularmente la neumonía adquirida en la comunidad, en la cual los patógenos son difíciles de detectar.	**Baja GRADE** *Klein E, 2016*
Rc	Se deben investigar y tratar empíricamente las coinfecciones bacterianas en pacientes con sospecha o confirmación por laboratorio de influenza, y en quienes presenten inicialmente enfermedad grave (neumonía extensa, falla respiratoria, hipotensión y fiebre), además del tratamiento antiviral para influenza.	**Débil GRADE** *Uyeki TM,2019*

Rc	Se deben investigar y tratar empíricamente las coinfecciones en pacientes con deterioro, luego de la mejoría inicial, particularmente aquellos tratados con antivirales.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	En pacientes que no mejoran después de tres a cinco días de tratamiento antiviral, se debe considerar investigar coinfección bacteriana.	**Débil** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	Se recomienda incluir agentes con actividad contra SARM al tratamiento empírico para pacientes críticamente enfermos, dada la alta incidencia de infecciones por *S. aureus*, en pacientes con neumonía grave que complique la influenza.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	El clínico debe considerar posibles coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con influenza y tomar cultivos bacterianos para evitar el riesgo de exponerse al uso innecesario de antibióticos de forma prolongada. Seleccionar los antibióticos apropiados y descontinuar la terapia o desescalar, de acuerdo a la evolución y los resultados microbiológicos.	**Fuerte** **GRADE** *Klein E, 2016*
Rc	El diverso perfil de patógenos coinfectantes confirma la recomendación de cubrir con antibióticos de amplio espectro en neumonía relacionada a influenza. Se recomienda la cobertura empírica para SARM en la neumonía relacionada a la influenza, en pacientes con sospecha de adquisición hospitalaria; a diferencia de la neumonía comunitaria, donde se puede considerar *S. aureus* meticilino sensible.	**Fuerte** **GRADE** *Klein E, 2016*
Rc	El clínico debe considerar el tratamiento para procesos virales subyacentes, principalmente en pacientes de alto riesgo. Para evitar el sobreuso de antibióticos, es recomendable tomar cultivos de rutina a los pacientes hospitalizados con influenza, particularmente aquellos que iniciaron la terapia antibiótica empírica. Esta puede ser desescalada con base a los resultados microbiológicos.	**Fuerte** **GRADE** *Klein E, 2016*
Rc	Es necesario confirmar o no la presencia de coinfección, por lo que se recomienda obtener muestras respiratorias y realizar siempre hemocultivos; si es posible, determinar los antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *Legionella sp*. La radiografía de tórax, aunque inespecífica, puede orientar sobre la existencia de un proceso neumónico.	**Débil** **GRADE** *Rodríguez A, 2012*

Rc	Se recomienda el tratamiento antimicrobiano empírico: con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) más un macrólido. En el caso de imágenes sugestivas de neumonía de focos múltiples y aislamiento de *S. aureus* es recomendable usar el antibiótico específico, de acuerdo a la resistencia en la comunidad u hospitalaria.	**Fuerte** **GRADE** *Rodríguez A, 2012*

Pregunta 8. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que se asocian a un mayor riesgo de padecer de influenza en niños y adultos?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Durante la temporada de influenza, es importante establecer el diagnóstico por signos y síntomas. Una RS que incluyó siete estudios de cohorte y ECAs, hasta noviembre de 2001, usaron la PCR como estándar de referencia para confirmar el diagnóstico de influenza A o B en adultos masculinos y femeninos, uno de ellos incluyó niños con edad media de 5 años. La hipótesis de la RS fue que los síntomas y signos con LR- mayor a 0.5 y LR+ menor a 2, generalmente no tienen utilidad clínica. El LR se refiere a likelihood ratios o conocido también en español como razones de verosimilitud. Los síntomas, signos y otras características analizadas fueron las siguientes: dolor abdominal, cualquier síntoma respiratorio bajo, astenia, bronquiolitis, enrojecimiento conjuntival, tos seca, otalgía, vómitos, dolor facial, ronquera, lagrimeo, pérdida del apetito, fatiga, rinorrea, otitis media, dolor al respirar, dolor cervical, adenopatías, debilidad, sibilancias, uso de antipiréticos antes de la consulta y ser del sexo masculino. Dentro de los resultados, los tres mejores síntomas y signos que tuvieron LR+ >2, fue la combinación de los siguientes: • Fiebre + tos + congestión nasal • Fiebre + tos + debilidad Individualmente los más altos fueron: • Escalofríos (LR+ 7.2) • Fiebre de inicio tres días antes del cuadro (LR+ 4) • Sudoración (LR+ 3) Los que mejor excluyen el diagnóstico de influenza son: • No tener signos o síntomas sistémicos (LR- 0.36) • Ausencia de tos (LR- 0.38) • Ser capaz de realizar sus actividades diarias (LR- 0.39) • No estar en cama (LR- 0.50) Para los siguientes síntomas y signos se obtuvo el área bajo la curva (AUC): • Tos (0.67) • Fiebre subjetiva (0.67)	**Baja** **GRADE** *Ebell M, 2004* *Caini S, 2018* *Marchello C, 2019*

- Fiebre objetiva (0.65)
- Congestión nasal (0.65)

Una búsqueda antes de la publicación de febrero 2004, identifico un estudio adicional en individuos mayores de 65 años de edad, con o sin enfermedad cardiopulmonar; en ellos el mejor predictor de influenza A fue la combinación de tos, fiebre de 38°C o más alta y la duración de la enfermedad menor a siete días, con LR+ 2.9 y LR- 0.3.

Con respecto a las características clínicas por tipo de virus una RS de 47 artículos observacionales, donde la mayoría de los estudios no ajustaron por edad sino por grupos de edad, es decir en niños, adultos o ancianos, comparó A (H1N1)p con A(H3N2), influenza A con B, A(H1N1) con A(H3N2). Dentro de los resultados, el efecto de la vacunación se reportó solo en 24 estudios, hubo alguna evidencia de que A (H1N1)p puede tener más complicaciones al ser comparado con otros subtipos. Los que tienen A (H1N1)p padecen de numonía más frecuentemente y son ingresados más a la UCI que los que tienen influenza B; y frecuentemente tienen más infección de la vía aérea superior, neumonía e ingreso a la UCI que la A(H3N2). La A(H3N2) no fue más grave que la influenza B. La miositis aguda benigna solo estuvo asociada a influenza B, la cual en niños no fue reconocida. El subtipo de virus parece no ser el mayor determinante de la gravedad, especialmente al hacer el ajuste por edad y condición de salud preexistente, con la posible excepción para A(H1N1)p.

La coinfección bacteriana en influenza es frecuente, por tal motivo, se buscó evidencia sobre los signos y síntomas que excluyan a pacientes con neumonía. Se localizó una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 12 estudios, realizados en población de 35 a 65 años de edad, manejados en urgencias y en atención primaria, que evaluaron las reglas de decisión clínica para sospechar o descartar neumonía, con los siguientes sistemas de puntaje:

Tamiz o modelo 1:

- Rinorrea -2 puntos
- Dolor faríngeo -1 punto
- Sudoración nocturna 1 punto
- Esputo todo el día 1 punto
- Mialgias 1 punto
- Frecuencia respiratoria > 25 lpm 2 puntos
- Temperatura > 37.8°C 2 puntos

De acuerdo al total obtenido se califica de la siguiente manera:

- Bajo -3 a –2 puntos
- Moderado -1 a 1
- Alto 2 a 6 puntos

Tamiz o modelo 2:

	Si están presentes los signos se da un punto. • Ausencia de secreción nasal • Disnea • Estertores • Disminución de ruidos respiratorios • Frecuencia cardiaca >100 lpm De acuerdo al total obtenido se califica de la siguiente manera: • Bajo 0 puntos (<2.5%) • Moderado 1 a 2 puntos (2.5% a 20%) • Alto ≥3 puntos (>20%) Para el diagnóstico de neumonía, cualquier signo vital tuvo sensibilidad de 0.89 (0.79 a 0.94), especificidad de 0.49 (0.25 a 0.73), LR+ 1.84 (1.25 a 3.03), LR- 0.24 (0.17 a 0.34) y una área bajo la curva ROC (características de funcionamiento del receptor). (AUROCC, por sus siglas en inglés) de 0.83. Cualquier signo anormal o cualquier signo en la exploración pulmonar tuvo sensibilidad de 0.96 (0.92 a 0.98), especificidad de 0.43 (0.20 a 0.69), LR+ 1.79 (1.22 a3.01), LR- 0.1 (0.07 a 0.13) y AUROCC 0.92.	
Rc	Las combinaciones de fiebre con tos y congestión nasal, y de fiebre con tos, debilidad y caer en cama, son los cuadros clínicos que mejor se relacionan con el diagnóstico de influenza. Las tres variables en individual que apoyan el diagnóstico de influenza son escalofríos, sudoración y fiebre tres días antes del inicio de la enfermedad. Las cuatro variables individuales que mejor excluyen el diagnóstico de influenza son ausencia de síntomas generales, ausencia de tos, ser capaz de realizar las actividades del día y no estar en cama. En individuos mayores de 65 años de edad, el mejor predictor de influenza A fue la combinación de tos, fiebre de 38°C y la duración de la enfermedad, menor a siete días.	**Débil** **GRADE** *Ebell M, 2004*
R	La neumonía constituye la complicación más grave de la influenza, la cual debe sospecharse auxiliándose de los modelos de predicción, así como en aquellos pacientes que tengan cualquier signo anormal en la exploración pulmonar.	**Fuerte** **GRADE** *Marchello C, 2019*
✓	Considerar como criterio de referencia de primer nivel a un nivel de atención superior, a todo paciente con diagnóstico de influenza con sospecha de neumonía, así como aquellos que tienen factores de riesgo. **(Cuadro 2)**	**PBP**

2.3. Diagnóstico

Pregunta 9. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas confirmatorias de influenza en la población en general?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	El diagnóstico de la infección por el virus de la influenza A/B se ha basado en dos pruebas: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para detectar los ácidos nucleicos del virus y la detección de antígenos virales por medio de pruebas rápidas manuales o automatizadas con lectores digitales, ambas tienen sensibilidad y especididad variable en comparación con la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), recomendada por la OMS como método diagnostico a nivel mundial. En los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas diagnósticas basadas en la PCR, como las PCR rápidas o las PCR múltiples, las cuales tienen mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas antigénicas, que son comparables con la RT-PCR. El acortamiento en la estancia hospitalaria, la disminución en el ingreso de pacientes a unidades de cuidados intensivos, el uso racional de antibióticos y el adecuado uso de antivirales contra la influenza tienen impacto clínico, que se han demostrado de forma temprana con el uso de pruebas rápidas moleculares en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Se localizaron 28 publicaciones: 20 estudios observacionales, tres RS, dos metaanálisis, una GPC y un ECA, que analizaron el rendimiento diagnóstico e impacto clínico de las pruebas diagnósticas para la influenza. Un metaanálisis de 159 estudios con 26 pruebas antigénicas rápidas de influenza, 35% durante la pandemia de H1N1 de 2009, incluyó estudios que compararon pruebas rápidas con un estándar de referencia como la RT-PCR (primera opción) o cultivo viral. Los resultados con respecto a la sensibilidad agrupada fue de 62.3% (IC 95%, 57.9% a 66.6%) y la especificidad de 98.2% (IC 95%, 97.5% a 98.7%). Los LR positivos fueron de 34.5 (IC 95%, 23.8 a 45.2) y los negativos de 0.38 (IC 95%, 0.34 a 0.43). La sensibilidad en adultos fue más baja, de 53.9% (IC 95%, 47.9% a 59.8%) que en niños, la cual fue de 66.6% (IC 95%, 61.6% a 71.7%), y fue más alta para el diagnóstico de influenza A, de 64.6% (IC 95%, 59.0% a 70.1%) que para influenza B, de 52.2% (IC 95%, 45.0% a 59.3%). Los informes incompletos limitaron la capacidad de evaluar el efecto de los factores importantes, como el tipo de muestra y la duración de los síntomas de la influenza en la precisión del diagnóstico. La influenza se puede confirmar pero no se descarta con las pruebas rápidas. La sensibilidad varía entre las poblaciones, pero es más alta en niños que en adultos, de igual forma para la influenza A que para la influenza B. El segundo metaanálisis de 17 estudios con 1 879 casos y 3 477 no casos, reportó para las pruebas rápidas sensibilidad de 51%	**Moderada Sensibilidad Baja Especificidad GRADE** *Chartrand C, 2012* *Chu H, 2012* *Merckx J, 2017* *Vos L, 2019* *Spencer S, 2019* *Brendish N, 2017* *Uyeki T, 2018*

(IC 95%: 0.41 a 0.60) y especificidad de 98% (IC 95%: 0.94 a 0.99). Los estudios informaron estimaciones de sensibilidad heterogéneas, que van desde 11% a 88%. Si la prevalencia era de 30%, los valores predictivos positivos y negativos generales fueron de 0.94 (IC 95%: 0.85 a 0.98) y 0.82 (IC 95%: 0.79 a 0.85) respectivamente. Las especificidades generales de los diferentes fabricantes fueron comparables, mientras que hubo algunas diferencias para las estimaciones generales de la sensibilidad. Las pruebas rápidas tienen alta especificidad pero poca sensibilidad, por lo tanto, su utilidad es limitada.

De las tres RS (incluyendo la de Chu H de 2012), la realizada por Merckx J de 2017 reportó 162 estudios, con 130 pruebas rápidas (RIDTs), 19 de inmunoensayos digitales (DIAs) y 13 ensayos moleculares. La sensibilidad agrupada para las pruebas rápidas para la influenza A fue de 54.4% (IC 95%, 48.9% a 59.8%), para los DIAs de 80.0% (IC 95%, 73.4% a 85.6%), y para pruebas las moleculares rápidas (NAATs) de 91.6% (IC95%, 84.9% a 95.9%). En influenza B, para las RIDTs fue de 53.2% (IC 95%, 41.7% a 64.4%), para las DIAs de 76.8% (IC, 65.4% a 85.4%), y para ensayos moleculares de 95.4% (IC 95%, 87.3% a 98.7%). La especificidad agrupada fue uniformemente alta (>98%). El subregistro de variables clínicas limitó la exploración de la heterogeneidad. Pocos estudios moleculares (PCR) informaron datos específicos de los adultos. Muchos estudios no tenían claro el riesgo de sesgo. Los nuevas pruebas rápidas digitales (DIA) y las moleculares rápidas (PCR), tuvieron sensibilidades marcadamente más altas para la influenza A y B en niños y adultos que las RIDT tradicionales, con especificidades igualmente altas.

La RS de Vos L de 2019, analizó la evidencia disponible en EMBASE, MEDLINE y de la Biblioteca Cochrane, sobre la precisión diagnóstica y el impacto clínico de los diagnósticos moleculares rápidos (resultados <3 h), disponibles comercialmente para virus respiratorios en comparación con las pruebas moleculares convencionales. La calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando los criterios QUADAS-2 para los estudios de precisión de prueba diagnóstica (DTA) y los criterios de Evaluación Cochrane de Riesgo de Sesgo y ROBINS-I para los estudios de impacto aleatorizados y observacionales, respectivamente. El metaanalisis de 63 informes de DTA (56 estudios), reportó una sensibilidad combinada de 90.9% (IC 95%, 88.7% a 93.1%) y especificidad de 96.1% (IC 95%, 94.2% a 97.9%) para la detección de virus de influenza (n= 29), virus sincitial respiratorio (VSR) (n= 1), virus de influenza y VSR (n= 19), o un panel viral que incluye virus de influenza y VSR (n= 14). Los 15 estudios de impacto incluidos, cinco aleatorios, fueron muy heterogéneos, por lo tanto, los resultados no fueron concluyentes. Sin embargo, se sugiere considerar la implementación de diagnósticos rápidos en entornos de atención hospitalaria.

La RS de Spencer S de 2019, incluyó estudios que aplicaron pruebas estadísticas para las diferencias entre la positividad de la influenza por tipo de muestra, incluido el cálculo de los valores de p, los intervalos de confianza de 95% y las estadísticas de Kappa, lo que resultó en 14 estudios con 267 pacientes. Los agentes patógenos respiratorios distintos de la influenza no se incluyeron en el análisis. Todos los ensayos se basaron en RT-PCR.
Los estudios centrados en la detección de la infección por el virus de la influenza en niños, todos los métodos de recolección de muestras tuvieron una alta sensibilidad (≥82%). Los aspirados nasofaríngeos identificaron el 100% de las muestras positivas para influenza, el hisopado nasal identificó el 100% de los casos positivos de influenza, y tanto los hisopados nasofaríngeos (NF) como los orofaríngeos (OF), evaluados por separado, identificaron el 100% de los casos positivos en un estudio con solo muestras positivas, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre las sensibilidades de los estudios en niños.
Los estudios centrados en adultos mostraron mayor diferencia en la sensibilidad del tipo de muestra (rango 47% a 96%). Un estudio, demostró una sensibilidad significativamente mayor del lavado nasofaríngeo (96%) que de los NF (76%) y los OF (56%). Los estudios que incluyeron niños y adultos (combinando todas las edades en el análisis), también encontraron diferencias en la sensibilidad de los tipos de muestras individuales (rango de 58% a 95%).

El ECA de Brendish N de 2017, sobre el impacto de las pruebas rápidas moleculares en pacientes con sospecha de influenza de 15 de enero de 2015 a 30 de abril de 2015, y de 1 de octubre de 2015 a 30 de abril de 2016, reclutó a 720 pacientes, 362 asignados a PCR rápida al ingreso o Point of care testing (POCT) y 358 a atención de rutina. En el grupo POCT, 301 (84%) de 360 pacientes recibieron antibióticos en comparación con 294 (83%) de 354 controles (diferencia 0.6%, IC 95% -4.9 a 6.0; p= 0.84). La duración media de los antibióticos no difirió entre los grupos: 7.2 días en el grupo POCT (DE 5.1) contra 7.7 días en el grupo control (DE 4.9); diferencia -0.4 (IC 95% -1.2 a 0.4; p= 0.32). En el grupo POCT 50 (17%) de 301 pacientes tratados con antibióticos recibieron dosis únicas o ciclos breves de antibióticos (<48 h) en comparación con 26 (9%) de 294 pacientes en el grupo control (diferencia 7.8%, IC 95% 2.5 a 13.1; p = 0.0047; número necesario para probar= 13). La duración media de la estancia fue más corta en el grupo POCT, de 5.7 días (DE 6.3), que en el grupo control, de 6.8 días (DE 7.7); diferencia -1.1 (IC 95%, -2.2 a -0.3; p= 0.0443). El tratamiento antiviral adecuado de los pacientes con influenza positiva fue más común en el grupo POCT, 52 de 57 pacientes (91%), que en el grupo control, 24 de 37 pacientes (65%); diferencia 26.4% (IC 95%, 9.6 a 43.2; p= 0.0026; número necesario para probar= 4). No

	se encontraron diferencias en los resultados adversos entre los grupos: 77 (21%) de 360 pacientes en el grupo POCT contra 88 (25%) de 354 pacientes en el grupo control; -3.5%, -9.7 a 2.7; p= 0.29. La GPC de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2018, recomienda el uso de pruebas moleculares mediante PCR, ya sean rápidas o múltiples sobre las pruebas rápidas antigénicas, con la indicación de no usar pruebas rápidas antigénicas en pacientes hospitalizados por su bajo rendimiento diagnóstico. Deben confirmarse mediante RT-PCR las pruebas rápidas antigénicas positivas en época interestacional y las negativas altamente sospechosas en época estacional de influenza.	
E	El estudio de Shu B de 2011, analizó el panel de la gripe porcina rRT-PCR de la CDC (Center for disease control) para detectar el virus de la influenza pdm A (H1N1) 2009, con base en los datos de secuencia genética y cultivo celular. Demostró que la sensibilidad analítica del panel AH1N1 pdm09 RT-PCR protocolo CDC Atlanta era de cinco copias de ARN por reacción y 10 (-1.3 a -0.7) dosis infecciosas al 50% (ID50) por reacción para virus cultivados. No hubo reacción cruzada con influenza AH1N1 estacional y AH3N2. La especificidad del ensayo fue demostrado mediante la prueba de propagación del virus en cultivo celular Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) o en embryonated chicken eggs (ECE). Todos los resultados de la prueba fueron 100% concordantes con los resultados previstos. Estudios observacionales prospectivos han demostrado baja sensibilidad entre diversas pruebas rápidas antigénicas (RIDT) en comparación con la RT-PCR. El estudio prospectivo de Busson L de 2015, analizó un total de 236 muestras con BinaxNOW Influenza A/B, Directigen EZ Flu A y B, y bioNexia Influenza A + B. Los resultados se compararon con cultivos celulares y con RT-PCR para A(H1N1), las sensibilidad fue de 71.42% para BinaxNOW, 78.57% para Directigen, y 67.85% para bioNexia. Las sensibilidades más bajas se observaron para la influenza B/Yamagata (56.86% para BinaxNOW y Directigen y 39.21% para bioNexia). Los tres RIDT evaluadas fueron más eficientes para detectar la influenza A. El estudio de Chan K de 2012, comparó cuatro RIDTs (QuickVue, BinaxNow, Directigen EZ y Epsline), para detectar influenza pandémica AH1N12009, H1N1 estacional y H3N2 en 96 pacientes con infección por influenza A confirmada por RT-PCR. La sensibilidad fue de 55.8% para AH1N12009, para AH3N2 de 71.0% y para AH1N1 estacional de 69.4%. Se observaron variaciones significativas de sensibilidad entre las pruebas para la detección de la influenza pandémica AH1N12009 (43.4% a 63.3%). El Directigen EZ y el Espline tuvieron una sensibilidad comparable de 63%, la especificidad para influenza A fue de 100% y 96.48% respectivamente y para influenza B todas fueron de 100%. El estudio de Busson L de 2017, comparó la prueba RDIT de Alere i	**Sensibilidad Moderada** **Especificidad Baja** **GRADE** *Castillejos M, 2019* *Nutter S, 2012* *Shu B, 2011* *Busson L, 2017* *Busson L, 2015* *Chan K, 2012*

	con la RT-PCR, demostró que la sensibilidad y especificidad general de 91.4% y 97.6%, para influenza A fue de 54.5% y 98.8% para influenza B. Más específicamente, cuando se usó en la sala de emergencias la prueba, ayudó a evitar el 10.7% de las hospitalizaciones, y evitar el 46.4% de recetas con antibióticos. La prueba también fue útil para prescribir el oseltamivir y el aislamiento del paciente. La Alere i influenza A&B es una prueba rápida de diagnóstico, sensible y específica para la influenza A, con sensibilidad deficiente para la influenza B. El estudio de Nutter S de 2012, analizó la sensibilidad y la especificidad de las pruebas indirectas fluorescentes que detectan anticuerpos (IFA, Bartels) contra la RDIT (QuickVue Influenza y BinaxNOW Influenza) en comparación con RT-PCR con 638 muestras clínicas, 30% de las pruebas IFA y las RIDT probadas por PCR fueron falsamente negativas (sensibilidad 71% y 69%, respectivamente). La sensibilidad de las RIDT varió de 45% a 84% dependiendo de la gravedad y la edad de los pacientes. En niños hospitalizados, la sensibilidad de la IFA (75%) fue similar a la de RIDT (84%). La especificidad de las pruebas realizadas en niños hospitalizados fue de 94% para IFA y de 80% para RIDT. Castillejos M, en su estudio de 592 pacientes de 2019, comparó el rendimiento de una RIDT con analizador automatizado con la RT-PCR para detectar el virus de la influenza en pacientes con enfermedad similar a la influenza (ILI) registrados durante la temporada 2016 a 2017 en la Ciudad de México. Reportó que la RT-PCR detectó 93 casos de influenza A (H1N1) pdm09, 55 de AH3N2, 141 de B y 13 infecciones por virus A/B. La RIDT mostró sensibilidad de 90.7% y especificidad de 95.7% para detectar el virus de la influenza A, y sensibilidad de 91.5% y especificidad de 95.3% para detectar el virus de la influenza B. La RIDT fue útil para detectar casos de influenza durante el brote.	
Rc	En pacientes con sospecha clínica de influenza hospitalizados, inmunocomprometidos, de alto riesgo para desarrollar complicaciones o con presentación clínica atípica, se les debe realizar la prueba de influenza A/B por métodos de biología molecular para detectar ácidos nucleicos, pruebas moleculares rápidas por PCR, PCR en tiempo real (RT-PCR) o PCR múltiple.	**Fuerte** **GRADE** *Chartrand C, 2012* *Chu H, 2012* *Merckx J, 2017* *Vos L, 2019* *Spencer S, 2019* *Brendish N, 2017* *Uyeki T, 2018*
Rc	Los resultados positivos de las pruebas antigénicas para influenza A/B, deben confirmarse por el método de RT-PCR, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, hospitalizados, críticamente enfermos o defunciones en temporada alta y baja de influenza (periodo interestacional), o en sospecha de brote.	**Fuerte** **GRADE** *Chartrand C, 2012* *Chu H, 2012* *Merckx J, 2017* *Vos L, 2019* *Spencer S, 2019*

		Brendish N, 2017 *Uyeki T, 2018*
Rc	Los resultados negativos de las pruebas antigénicas para influenza A/B deben confirmarse por el método de RT-PCR, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, hospitalizados, críticamente enfermos o defunciones en temporada de influenza.	**Fuerte** **GRADE** *Chartrand C, 2012* *Chu H, 2012* *Merckx J, 2017* *Vos L, 2019* *Spencer S, 2019* *Brendish N, 2017* *Uyeki T, 2018*
R	Se recomiendan los ensayos moleculares sobre las pruebas rápidas de antígenos (manuales o digitales), sobre todo en pacientes hospitalizados, con progresión de la enfermedad o en enfermos críticos.	**Débil** **GRADE** *Castillejos M, 2019* *Nutter S, 2012* *Shu B, 2011* *Busson L, 2017* *Busson L, 2015* *Chan K, 2012*
R	Se recomienda el hisopado nasofaríngeo en pacientes adultos o pediátricos ambulatorios para el diagnóstico de influenza A/B por métodos moleculares o antigénicos.	**Débil** **GRADE** *Castillejos M, 2019* *Nutter S, 2012* *Shu B, 2011* *Busson L, 2017* *Busson L, 2015* *Chan K, 2012*
R	En pacientes críticamente enfermos con apoyo mecánico ventilatorio se recomienda obtener una muestra por aspirado bronquial o por lavado bronquioalveolar, sobre el hisopado nasofaríngeo, para el diagnóstico de influenza A/B por medio de la detección de ácidos nucleicos por PCR rápida, múltiple o RT-PCR.	**Fuerte** **GRADE** *Castillejos M, 2019* *Nutter S, 2012* *Shu B, 2011* *Busson L, 2017* *Busson L, 2015* *Chan K, 2012*
✓	De acuerdo a la IDSA 2018 y a los Lineamientos para toma de muestra InDRE 2019, en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de influenza puede omitirse la prueba de influenza e iniciar el tratamiento empírico, a menos que el estudio influya en el manejo del paciente. Se sugiere el uso de hisopo flexible de dacrón en la toma de muestras nasofaríngeas, para la detección de influenza A/B por métodos moleculares o antigénicos.	**PBP**

	Se sugiere usar el medio de transporte viral para la muestra que será sometida a la detección de ácidos nucleicos con PCR. La toma de muestra para el diagnóstico de influenza A/B debe realizarse de preferencia antes de las 72 h de iniciado el cuadro clínico.	

Pregunta 10. ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la radiografía y la tomografía de tórax en los pacientes con sospecha clínica de influenza?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Los estudios de imagen, como la radiografía y la TC de tórax, aunque no son específicas para el diagnóstico de influenza, son auxiliares frecuentes, por lo que se buscó evidencia sobre la utilidad y hallazgos reportados. Un estudio retrospectivo de serie de casos, en un hospital de tercer nivel en Corea del sur, analizó a 40 pacientes adultos ≥ 16 años de edad, a los que se les practicó lavado bronquioalveolar (LBA), en el cual se confirmó parainfluenza, influenza o virus sincitial respiratorio. Tambien se les realizó TC de tórax con o sin contraste dentro de las dos semanas de la toma del cultivo. Los pacientes con enfermedad previa se incluyeron y se compararon con la TC previa. Los hallazgos de la TC se clasificaron de la siguiente forma: • Parches de consolidación ≥ 1 cm o más de un segmento • Consolidación multifocal, <1 cm y más de tres segmentos • Vidrio despulido • Nódulos centrilobulillares • Engrosamiento de pared bronquial • Engrosamiento interlobulillar septal • Derrame pleural • Normal El estudio informó los siguientes hallazgos de la TC en infección respiratoria baja: • Los pacientes con virus parainfluenza presentaron consolidación en parches en 29% contra ninguno de los pacientes con influenza (p= 0.03) • Las opacidades en vidrio despulido estuvieron presentes en virus parainfluenza en 71%, en influenza fue de 100% y en virus sincitial respiratorio fue de 67% (p= 0.05) • El engrosamiento de la pared bronquial en parainfluenza fue de 21%, en influenza de 71% y en virus sincitial respiratorio fue de 67% (p=0.02) • La localización difusa fue de 79% en los pacientes con influenza	**Muy baja** **GRADE** *Kim M, 2016* *Kang H, 2012*

En otra serie de casos se evaluó si algún patrón tomográfico se relacionaba con el pronóstico, se incluyeron 3 355 adultos ≥ 18 años de edad con PCR; 135 pacientes se les realizó la tomografía de tórax después de la Rx de tórax. Los pacientes fueron tratados 0.3 días en promedio previo a la toma de la TC (rango -2 a 4 días). Se excluyeron los pacientes con bronquiectasias, enfisema, fibrosis, neumonitis postradioterapia o postobstructiva, con secuelas de TB y seis con tomografía normal.

Las indicaciones para realizar la tomografía de tórax fueron las siguientes:

- Radiografía sugestiva de neumonía
- Fiebre
- Disnea
- Tos
- Desaturación

Los resultados de la tomografía de tórax se clasificaron en tres patrones:

- Neumonía organizada criptogénica presente en 30%
- Neumonía intersticial aguda en 18%
- Bronconeumonía en 49%.

Las diferencias significativas entre los que se ingresaron a la UCI para apoyo VM contra los que se hospitalizaron y recibieron tratamiento breve, sin necesitar apoyo VM fueron las siguientes, respectivamente:

- Opacidades nodulares 40% contra 68% (p=0.029)
- Derrame pleural 50% contra 14% (p=0.001)
- Broncograma aéreo 45% contra 21% (p=0.043)
- Neumonía intersticial aguda 18% contra 11% (p=0.004)

R

La radiografía de tórax debe realizarse a los pacientes con influenza que tengan:

- Exploración pulmonar anormal
- Sospecha de neumonía

Algunas de las indicaciones para realizar la tomografía de tórax, después de realizada la radiografía de tórax son:

- Desaturación
- Radiografía de tórax con datos sugestivos de neumonía

Algunos patrones tomográficos frecuentes en influenza son:

- Vidrio despulido
- Engrosamiento de pared bronquial
- Localización difusa

El derrame pleural, el broncograma aéreo y la neumonía intersticial aguda, deben vigilarse estrechamente por tener mayor riesgo de complicarse.

Débil
GRADE
Kim M, 2016
Kang H, 2012

✓	La radiografía y la tomografía de tórax, aunque no son específicas para hacer el diagnóstico de influenza, pueden ayudar a detectar patrones asociados con peor pronóstico y auxiliar el diagnóstico diferencial.	**PBP**

2.4. Tratamiento

Pregunta 11. ¿Cuáles son los criterios clinicos de referencia para hospitalización en los niños y adultos con sospecha de influenza?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO

E	Los pacientes que tienen al inicio influenza no complicada pueden progresar y agravarse.
	
	La progresión puede ser rápida (en 24 h). Algunos de los indicadores de progresión, que requieren revisar urgentemente el manejo del paciente son:
	
	• Síntomas y signos sugestivos de insuficiencia cardiopulmonar:
	  ○ Disnea (en actividad o en reposo)
	  ○ Dificultad respiratoria
	  ○ Cianosis
	  ○ Hemoptisis o esputo sanguinolento
	  ○ Dolor torácico
	  ○ Hipotensión
	  ○ Taquipnea
	  ○ Hipoxia (por oximetría de pulso)
	
	• Síntomas y signos sugestivos de complicación del SNC:
	  ○ Estado mental alterado
	  ○ Pérdida del estado de alerta
	  ○ Somnolencia o letargo
	  ○ Convulsiones recurrentes o persistentes
	  ○ Confusión
	  ○ Debilidad grave
	  ○ Parálisis
	
	• Evidencia de replicación sostenida del virus o de infección bacteriana secundaria invasiva, con sustento en pruebas de laboratorio o signos clínicos, entre otras:
	  ○ Fiebre alta y persistente
	  ○ Síntomas con más de tres días de duración
	
	• Deshidratación grave, manifiestada, entre otros, por:
	  ○ Hipoactividad
	  ○ Mareos
		Baja
		GRADE
		WHO , 2010
		CDC, 2019

- Oliguria o anuria
- Letargo

La guía para el manejo de pacientes de influenza se realizó por expertos que conformaron el Grupo de Trabajo de la OMS, posterior al brote de la influenza pandémica A (H1N1). La guía desarrolló las pautas de emergencia para el tratamiento de enfermedades agudas graves, específicamente por dificultad respiratoria y shock. Aunque la mayoría de los casos de influenza pandémica A (H1N1) y de otros tipos de influenza son leves, una pequeña proporción desarrollará complicaciones graves, potencialmente fatales, las cuales deben ser atendidas en un hospital.

De acuerdo a la información del Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias (NCIRD) y de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedes (CDC), los siguientes son signos y síntomas de advertencia que deben atenderse inmediatamente:

En niños:

- Taquipnea
- Dificultad respiratoria
- Cianosis en los labios o en cara
- Aumento del trabajo respiratorio
- Dolor de pecho
- Mialgias intensas (el niño se rehusa a caminar)
- Datos de deshidratación, entre otros:
  - Anuria
  - Oliguria
  - Mucosas secas
  - Llanto sin lagrimas
- Alteraciones del estado de alerta
- Indiferencia al medio
- Convulsiones
- Fiebre ≥ 40 °C
- Fiebre o tos que mejora pero reincide o empeora
- Cualquier cuadro febril en niños menores de 12 semanas de edad
- Agravamiento de las afecciones crónicas

En los adultos:

- Dificultad respiratoria
- Disnea
- Dolor o presión constante en tórax o abdomen
- Mareos persistentes
- Confusión
- Somnolencia
- Convulsiones
- Anuria
- Mialgias intensas

	• Debilidad o inestabilidad postural intensa • Fiebre o tos que mejora pero reincide o empeora • Agravamiento de las afecciones crónicas	
Rc	Todas las personas que tienen signos y síntomas de advertencia, deben ser referidas al segundo nivel de atención para su evaluación y tratamiento. **(cuadro 4)**	**Fuerte** **GRADE** *WHO, 2010* *CDC, 2019*
✓	En caso de presentar signos o síntomas que no se encuentran en la tabla y que pongan en riesgo la vida, se debe referir al paciente al segundo nivel de atención.	**PBP**

Pregunta 12. ¿Cuál es el tratamiento farmacologíco anti-influenza más eficaz y seguro para disminuir mortalidad, ingreso hospitalario y complicaciones asociadas a influenza en la población adulta y niños?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	**Eficacia y seguridad de los INA en influenza** Un estudio retrospectivo que evaluó la efectividad del tratamiento con inhibidores de neuraminidasa (INA) en pacientes con influenza, cuyo objetivo fue investigar el impacto del tratamiento temprano con INA en la mortalidad; revisó el cuadro clínico de 506 pacientes adultos hospitalizados por influenza, de marzo de 2010 a marzo de 2014. Casi un tercio de los pacientes estaban infectados con influenza B (influenza A 68.8%, influenza B 28.1% y coinfección de ambos 68.8%), el diagnóstico fue hecho con PCR (33.6%). Menos de la mitad, 233 pacientes (46.0%), recibieron tratamiento temprano. Los pacientes con tratamiento temprano fueron ingresados en el hospital antes de la mayor frecuencia de infectados con influenza A, y se diagnosticaron más frecuentemente por medio de pruebas de detección rápida para influenza en comparación con aquellos sin tratamiento temprano con INA. Si bien los pacientes sin tratamiento temprano con INA presentaron manifestaciones clínicas más graves, como síntoma inicial disnea, neumonía e ingreso en la UCI, que aquellos con terapia temprana con INA, la mortalidad hospitalaria de la primera no difirió de la última (8/273, 2.9% y 8/233, 3.4% respectivamente; p= 0.75). La administración temprana de los INA, dentro de los dos días después de iniciar los síntomas por infección de influenza, en algunos estudios demostró que disminuye la mortalidad en adultos con infección por influenza grave. Sin embargo, no	Eficacia de INA **Muy baja** **GRADE** *Choi S, 2017* Mortalidad **Baja** **GRADE** *Muthuri S,* 2014 **Baja para ECA** **Muy baja para observacionales** **GRADE** *Doll M, 2017* Eficacia de los INA **Moderada** Mortalidad **Baja** **GRADE** *Heneghan C, 2016* Eficacia **Moderada a baja** **GRADE**

hay evidencia sólida que respalde la efectividad de la administración temprana de los INA para disminuir la tasa de mortalidad. Este estudio no encontró reducción de la mortalidad asociada con el tratamiento temprano con INA en pacientes adultos hospitalizados por influenza. Otros estudios clínicos que incluyerón un gran número de pacientes infectados con influenza B, no tomaron cultivos virales, los cuales son requeridos para confirmar el impacto beneficioso del tratamiento con INA, el diagnóstico lo hicieron utilizando la metodología de PCR, por lo que es difícil establecer una asociación directa sobre la mortalidad.

Zanamivir inhalado
Baja
GRADE
*Monto A,*1999

Eficacia
Moderada
GRADE
Louie J, 2012

La RS de Muthuri S de 2014 (mortalidad: baja), incluyó estudios que valoraron la efectividad del tratamiento con INA para disminuir la mortalidad de los pacientes hospitalizados durante la pandemia de 2009. Incluyó 78 estudios con 29 234 pacientes, realizados de 1 de marzo de 2009 (México) o de 1 de abril de 2009 (resto del mundo), hasta que la OMS declaró el fin de la pandemia (10 de agosto de 2010). El tratamiento con los INA se asoció con la reducción del riesgo de mortalidad (OR 0.81; IC 95%, 0.70 a 0.93; p= 0.0024). Al compararlo con el tratamiento posterior a las 48 h de presentar los síntomas, se asoció con la reducción del riesgo de mortalidad (OR 0.48; IC 95%: 0.41-0.56; p <0.0001). El tratamiento temprano contra ningún tratamiento también se asoció con la reducción de la mortalidad (OR: 0.50; IC 95%: 0.37 a 0.67; p < 0.0001). Se observó aumento en la tasa de riesgo de mortalidad con el retraso de cada día en el inicio del tratamiento hasta el día cinco en comparación con el tratamiento iniciado dentro de las primeras 48 h posteriores al inicio de los síntomas (HR 1.23; IC 95%: 1.18 a 1.28; p < 0.0001 para el aumento del HR con el retraso de cada día). La RS sustenta el uso temprano de antivirales (INA), en pacientes con sospecha o confirmación de influenza, ya que reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Oseltamivir; Seguridad
Baja
Eficacia
Moderada
GRADE
Dobson J, 2015

Estancia hospitalaria
Muy baja
GRADE
Wolkewitz M 2014
Chowell G, 2012
Venkatesan S, 2017

Eficacia de INA y UCI
Muy baja
GRADE
Loui J, 2012
Yang S, 2012

La RS de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECAs y estudios observacionales de Doll M de 2017 (baja confianza), valoró la seguridad y efectividad del tratamiento de la influenza, la profilaxis y el control de brotes. Se identificaron 27 RS con o sin metaanálisis. El tratamiento con inhibidores de neuraminidasa (n= 2) o con oseltamivir (n= 1) contra ningún tratamiento se asoció con disminución de la mortalidad en los hospitalizados y en la población general (rango del OR 0.2 a 0.8). El tratamiento con oseltamivir contra ningún tratamiento se asoció con disminución de la hospitalización y del riesgo de neumonía en 2 de 4 RS con o sín metaanálisis. El oseltamivir (n= 4) y el zanamivir (n= 3) se asociarón consistemente con la disminución de la duración de los síntomas, de 0.5 a un día. El oseltamivir (n= 4) o el zanamivir (n= 4) contra ninguna profilaxis se asociaron con la disminución en el riesgo de transmisión secundaria (OR/RR

INA y eficacia en presencia de neumonía
Baja
GRADE
Wang C, 2015

Eficacia de oseltamivir y momento de administración
Baja
GRADE
Kakuya F, 2019

Eficacia baloxavir en niños

0.1 a 0.5). El oseltamivir contra ningún tratamiento aumentó 1.5 a 2.5 veces más la probabilidad o el riesgo de náuseas (n= 4) y vómitos (n= 5).

Heneghan C en 2016 (baja a moderada confianza) realizó una RS con metaanálisis de ECAs y estudios observacionales, con el objetivo de describir los beneficios y los riesgos potenciales del uso de INA en el tratamiento de la influenza, en todos los grupos de edad. Se buscó determinar el efecto del tratamiento de oseltamivir en la mortalidad de pacientes con influenza A/H1N1 en el 2009.
Reportó que el oseltamivir redujo el tiempo para aliviar los síntomas en adultos por 16.8 horas (IC 95%, 8.4 a 25.1 horas). El zanamivir redujo el tiempo de alivio de los síntomas en adultos por 0.60 días (IC 95%, 0.39 a 0.81 días). El oseltamivir redujo la neumonía no verificada en el tratamiento de adultos, con una diferencia de riesgos (DR) de 1.00% (IC 95%, 0.22% a 1.49%); hallazgos similares se observaron en la profilaxis con zanamivir en adultos (DR 0.32%; IC 95%, 0.09% a 0.41%). El tratamiento con oseltamivir en adultos incrementó el riesgo de náuseas (DR 3.66%; IC 95% 0.90% a 7.39%) y de vómitos (DR 4.56%; IC 95%, 2.39% a 7.58%). En el tratamiento pediátrico, el oseltamivir aumentó el riesgo de vómitos (DR 5.34%; IC 95%, 1.75% a 10.29%). La profilaxis con oseltamivir o con zanamivir redujeron el riesgo de influenza sintomática a nivel individual (oseltamivir DR 3.05%, IC 95% 1.83% a 3.88%; zanamivir DR 1.98%, IC 95% 0.98% a 2.54%) y a nivel hogar (oseltamivir DR 13.6%, IC 95% 9.52% a 15.47%; zanamivir DR 14.84%, IC 95% 12.18% a 16.55%).
El oseltamivir incrementó los eventos adversos psiquiátricos en comparación con los periodos con y sin tratamiento (DR 1.06%; IC 95%, 0.07% a 2.76%) y el riesgo de cefalea durante el tratamiento (DR 3.15%; IC 95%, 0.88% a 5.78%).
Para el efecto del oseltamivir en la mortalidad de los pacientes con influenza 2009A/H1N1, el análisis de datos de los 30 estudios y la información individual de los pacientes de otros cuatro estudios evidenció sesgo dependiente de tiempo; tras ajustar este sesgo y otras potenciales variables confusoras, el análisis de riesgos en la información individual de los pacientes mostró evidencia insuficiente para declarar que el oseltamivir reduce el riesgo de mortalidad (HR 1.03; IC 95%, 0.64 a 1.65).
En conclusión, el oseltamivir y el zanamivir tuvieron mínima reducción del tiempo de alivio de los síntomas en adultos. El uso de oseltamivir aumenta el riesgo de náuseas, vómitos y eventos psiquiátricos en adultos y de vómitos en pacientes pediátricos. El oseltamivir no tiene efecto protector en la mortalidad de los pacientes con influenza 2009A/H1N1. La profilaxis con cualquiera de los dos INA puede reducir los síntomas de la influenza en el entorno individual y del hogar. El balance entre beneficios y riesgos debe considerarse,

Baja
GRADE
Watanabe A. 2019

Eficacia de los INA en pacientes con factores de riesgo para influenza
Moderada
GRADE
Ison M, 2012

Eficacia de los INA en enfermedad pulmonar aguda con alto riesgo para influenza
***M*oderada**
GRADE
Stewart, R, 2017

Eficacia de los INA en pacientes hematoncológicos
Muy baja
GRADE
Chemaly R, 2007
Reid G, 2013

INA en trasplante de órgano
Muy baja
GRADE
Kumar D, 2010

Eficacia de los INA y embarazo
Muy baja
GRADE
Louie J, 2009
Oboho I, 2016

Número y cantidad de dosis de INA
Muy baja
GRADE
Treanor J, 2000

Eficacia de baloxavir en

previo al uso del INA para la profilaxis o el tratamiento de la influenza.

El estudio de Monto A de 1999 (baja confianza) realizó un análisis agrupado de siete estudios clínicos (cuatro estudios fase II: NAIA2006 NAIB2005 NAIB2007, NAIA/B2008 y tres estudios fase III: NAIB3001, NAIA3002 y NAIB3002) enfocados en la seguridad y eficacia del zanamivir en el tratamiento de la influenza, todos fueron ensayos clínicos aleatorizados, en paralelo, doble ciego, controlados con placebo. Incluyó 1 133 pacientes asignados al grupo de tratamiento con 10 mg de zanamivir inhalado, en seis estudios (n= 2 235) y 1 102 pacientes asignados al grupo placebo. De estos, 1 588 (71%) se reclutaron a los estudios de fase III, de los cuales 1 167(73%) dieron positivo a influenza. El diagnóstico de influenza se confirmó por laboratorio en 70% de los pacientes.
El objetivo primario de este estudio fue medir el tiempo para el alivio de los síntomas principales, definido como: ausencia de fiebre (temperatura menor a 37.8°C y sensación de fiebre descrita como "ninguna") y ningún otro síntoma clave (tos, dolor de garganta, cefalea o mialgias) descritos como moderado en las evaluaciones diarias; por al menos 24 h.
Dentro de los resultados se reportó que la mediana de tiempo para el alivio de los síntomas, se redujo a 6.0 días en el grupo placebo y a 5.0 días en el grupo de zanamivir (p <0.001). En pacientes con fiebre, confirmados por laboratorio y positivos a influenza, el tiempo para el alivio de los síntomas se redujo de 6.5 días a 5.0 días (p <0.001). Se observó mayor beneficio del tratamiento (3 días) en los pacientes cuyos síntomas al inicio se clasificaron como graves (n= 474, p <0.001), comparado con los pacientes con síntomas clasificados como no graves (n= 1098, p <0.001). Igualmente, se encontró beneficio a los tres días de tratamiento (p= 0.003) en pacientes de 50 años de edad o más positivos a influenza (n= 263) en comparación con un día de tratamiento.
El estudio en general refuerza que, el zanamivir reduce la duración de la sintomatología de la influenza de 1 a 1.5 días en pacientes que tuvieron fiebre al inicio del estudio. El beneficio del tratamiento con zanamivir no solo reduce la duración del padecimiento, sino que también reduce con mayor celeridad la gravedad de los síntomas y la incidencia de infecciones secundarias que requieren manejo con antibióticos.

Dos ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego, controlados, con placebo, se llevaron a cabo en paralelo en Norteamérica y Europa, en 38 y 32 centros respectivamente, durante la temporada de influenza de 1994 a 1995. Con un total de 417 adultos (mayores de 18 años de edad en los centros europeos y mayores de 13 años de edad en Norteamérica), que presentaron sintomatología similar a la influenza, con menos de 48 h de duración, se asignaron aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: 6.4 mg en spray intranasal de

adultos y adolescentes
Moderada
GRADE
Hayden F, 2018
Moderada
GRADE
Dziewiatkowski N, 2019

Eficacia de INA en niños
Baja
GRADE
Malosh R 2018

Eficacia zanamivir en niños
Baja
GRADE
Hedrick J, 2000

Oseltamivir contra placebo en niños; Eficacia
Moderada
GRADE
Heinonen S, 2010

INA en niños en cuidados intensivos; Eficacia y Seguridad
Muy baja
GRADE
Coffin S, 2011

INA en niños y administración de antibióticos
Baja
GRADE
Whitley R, 2001

zanamivir y 10 mg inhalados, 10 mg inhalados de zanamivir y placebo en spray o con placebo por ambas vías. Los tratamientos se autoadministraron dos veces al día, por cinco días. 262 pacientes con confirmación de infección por influenza (63% del total) la mediana del tiempo para el alivio de los principales síntomas fue un día más corto (cuatro contra cinco días) en los 88 pacientes que recibieron zanamivir intranasal e inhalado (p= 0.02) y en los 85 que recibieron solo zanamivir inhalado (p= 0.05) que en los pacientes que unicamente recibieron placebo. Dentro de los pacientes infectados que presentaban fiebre al reclutarlos y entre los que comenzaron el tratamiento dentro de las primeras 30 h de iniciada la sintomatología, la mediana de tiempo para el alivio de los síntomas fue de cuatro días en los dos grupos con zanamivir y siete días en el grupo con placebo (p= < 0.01).

Las titulaciones virales en el lavado nasal del grupo con zanamivir inhalado e intranasal fueron significativamente más bajas que las del grupo placebo. (moderada confianza).

En adultos con influenza A o B, la administración directa de un INA como el zanamivir en el tracto respiratorio demostró ser eficaz y seguro para mejorar la sintomatología, si se inicia tempranamente.

Un ECA de 726 adultos no inmunizados, con síntomas similares a la influenza, de hasta 36 horas de duración, investigó la eficacia y seguridad del oseltamivir en adultos con influenza adquirida en la comunidad, confirmada por laboratorio.

Los pacientes fueron asignados a uno de los tres grupos: oseltamivir de 75 mg (n= 243), oseltamivir de 150 mg (n= 245) o placebo (n= 238); dos veces al día, por cinco días.

La recuperación se evaluó a través de un cuestionario y la medición de la temperatura. El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la resolución del padecimiento en los pacientes infectados por influenza. Se confirmó la infección en 475 (66%) de los pacientes. La duración del padecimiento con oseltamivir de 75 mg fue significativamente más corta por 29 h (25% reducción, mediana de duración de 87.4 h; IC 95%, 73.3 a 104.7, p= 0·02) y con oseltamivir de 150 mg de 35 h (30%, mediana de duración de 81·8 h; IC 95%, 68.2 a 100.0, p= 0·01) en comparación con el placebo (116.5 h; IC 95%, 101·5 a 137·8).

El efecto del oseltamivir fue aparente dentro de las primeras 24 h de iniciado el tratamiento. Los pacientes tratados dentro de las primeras 24 h del inicio de los síntomas, mejoraron 43 y 47 horas antes con oseltamivir de 75 mg y 150 mg respectivamente (reducción de 37% y 40%) en comparación con placebo (oseltamivir 75 mg, 74.5 h, 68.2 a 98.0, p= 0.02; oseltamivir 150 mg, 70.7 h, 54.0 a 89.4, p= 0·01; placebo 117.5 h, 103.0 a 143.8). El oseltamivir se asoció con mejoría de los síntomas, menos descamación viral, mejoría de la salud en general, mayor actividad, mejor calidad del sueño y fue bien

tolerado. En el estudio Louie J de 2012 (moderada confianza) el oseltamivir en adultos fue efectivo y bien tolerado en el tratamiento de influenza adquirida en la comunidad.

El metaanálisis de ECAs de Dobson J de 2015 (moderada confianza), comparó el oseltamivir contra placebo para el tratamiento en adultos de la influenza estacional con respecto al alivio de los síntomas, complicaciones y seguridad. Incluyó todos los ECAs, controlados, doble ciego, con 75 mg de oseltamivir, dos veces al día y placebo, publicados y no publicados patrocinados por Roche. Se eligieron los ensayos con oseltamivir para el tratamiento de influenza adquirida en la comunidad, en adultos, que reportaron al menos uno de los objetivos. También se realizó la búsqueda en Medline, PubMed, Embase, en el registro central de Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados en busca de otros estudios de relevancia publicados antes de 1 de enero de 2014 (búsqueda actualizada el 27 de noviembre de 2014).
Se analizaron los ECA por intención a tratar, y observacionales para el análisis de seguridad. El objetivo primario fue el alivio de todos los síntomas analizados con modelos de tiempo de falla acelerada. Se utilizó la razón de riesgos (RR) y el método de Mantel-Haenszel para las complicaciones, el ingreso hospitalario y los objetivos de seguridad.
Se incluyó la información de nueve ensayos clínicos, con 4 328 pacientes. En el grupo de infectados por intención a tratar, se encontró un tiempo más corto (21% menos) para el alivio de todos los síntomas en pacientes con oseltamivir contra placebo (proporción de tiempo 0.79, IC 95% 0.74 a 0.85, p <0·0001). La mediana de tiempo para el alivio fue de 97.5 h para oseltamivir y 122.7 h para el grupo placebo (diferencia – 25.2 h; IC 95%, –36·2 a –16·0).
Para el grupo de intención a tratar del total de pacientes, se atenuó el efecto del tratamiento (proporción de tiempo 0.85) pero conservó significancia alta (diferencia de medias –17.8 h). En la población infectada por intención a tratar, hubo menos complicaciones del tracto respiratorio bajo que requirieron tratamiento con antibiótico por más de 48 h, después de aleatorizarlos (RR 0.56; IC 95%, 0.42 a 0.75; p= 0.0001; 4.9% para el oseltamivir contra 8.7% del placebo, diferencia de riesgos –3·8%, IC 95% –5·0 a –2·2), así como menos hospitalizaciones por cualquier motivo (RR 0.37, IC 95% 0.17 a 0.81; p= 0.013; 0.6% oseltamivir, 1.7% placebo, diferencia de riesgos –1.1%, IC 95% –1·4 a –0·3). En cuanto a la seguridad, el oseltamivir aumentó el riesgo de presentar náuseas (RR 1.60, IC 95% 1.29 a 1.99; p<0·0001; 9.9% para oseltamivir contra 6·2% para placebo, diferencia de riesgos 3·7%, IC 95% 1.8 a 6.1) y vómitos (RR 2.43, IC 95% 1.83 a 3.23; p <0·0001; 8.0% para oseltamivir contra 3.3% para placebo, diferencia de riesgos 4.7%, IC 95% 2.7 a 7.3). No se registraron efectos de alteraciones neurológicas o psiquiátricas o eventos adversos graves. (baja confianza)

Se encontró que el oseltamivir en adultos con influenza acorta el tiempo de alivio clínico de la sintomatología, reduce el riesgo de complicaciones de las vías respiratorias bajas y la admisión hospitalaria, pero incrementa la ocurrencia de náuseas y vómitos (baja confianza).

INA en pacientes en cuidados intensivos

La publicación de Loui J de 2012, analizó los datos del sistema de vigilancia de California para caracterizar los resultados en salud de pacientes hospitalizados en la UCI, tratados con INA diagnosticados con infección por influenza A (H1N1) pdm09 (pH1N1).

Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron de los registros médicos, se usaron formatos estandarizados para reportar los casos.

Del 3 de abril de 2009 al 10 de agosto de 2010, se registraron 1950 casos por infección de pH1N1 hospitalizados en la UCI. De 1859 casos (95%) con información disponible, 1 676 (90%) recibieron tratamiento con INA y 183 (10%) no lo recibieron. El promedio de edad fue de 37 años (rango: 1 semana a 93 años de edad), 1 473 (79%) tuvieron ≥ 1 comorbilidad y 492 (26%) pacientes fallecieron. La mediana del tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento con INA fue de cuatro días (rango: 0 a 52 días). El tratamiento con INA se asoció con sobrevivencia: 107 (58%) de 183 pacientes sin tratamiento sobrevivieron contra 1 260 (75%) de 1 676 de pacientes tratados ($p \leq 0.0001$).

Se registró una tendencia de mejor sobrevida en los pacientes que se trataron tempranamente ($p < 0.0001$). El tratamiento que se inició durante los primeros cinco días después del comienzó de los síntomas se asoció con mejor sobrevivencia comparado con aquellos que no recibieron tratamiento ($p<0.05$).

El tratamiento con INA en pacientes críticamente enfermos por infección por pH1N1 mejoró la sobrevida. Mientras que el tratamiento temprano demostró el mayor beneficio, los pacientes que iniciaron tratamiento dentro de los primeros cinco días, también tuvieron más probabilidad de sobrevivir.

Eficacia de los INA en la neumonía

El estudio de cohorte de Yang S de 2012, realizado en China, incluyó 920 adultos y 541 niños con neumonía por influenza pH1N1 que no recibieron corticoesteroides, durante la pandemia de 2009, analizó la información clínica recolectada de manera sistemática con modelos Cox. Reportó que la mortalidad intrahospitalaria fue más alta en adultos que no recibieron terapia antiviral (18.2%) que en aquellos que recibieron oseltamivir (2.9%), entre dos y cinco días (4.6%) y 0.5 días (4.9%), después de iniciar el padecimiento ($p= 0.01$). Una tendencia similar se observó en pacientes pediátricos.

La regresión de Cox demostró que, a los 60 días del inicio de los síntomas, 11 pacientes (10.8%) que no recibieron antivirales murieron contra 4 (1.8%) que recibieron tratamiento los primeros dos días, 18 (3.3%), entre dos y cinco días y 23 (3.7%) después de cinco o más días. El oseltamivir en pacientes varones de 14 o más años de edad con PaO_2/FiO_2 basal <200, disminuyó el riesgo de morir en 92.1%, 88% y 83.5%, respectivamente. Las dosis más altas de oseltamivir (3.8 mg/kg/d) no mejoraron el objetivo clínico (mortalidad, dosis superior a la estándar 2.5% contra dosis estándar 2.8%, p=.0.05).

La terapia antiviral puede reducir la mortalidad en pacientes con neumonía por pH1N1, incluso cuando se indica después de 48 h de inicio del padecimiento. El mayor efecto protector puede presentarse en varones, de 14 a 60 años de edad con PaO2/FiO2 <200.

Eficacia del oseltamivir con el momento de su administración

El estudio de cohortes de Wang C de 2015, analizó los datos de las reclamaciones de las aseguradoras de 2005, 2009 y 2010. Se integró una cohorte de tratamiento a tiempo (dentro de la primera semana de haber iniciado los síntomas) y otra cohorte de tratamiento desfasado (después de la semana de haber iniciado los síntomas) de pacientes con influenza para evaluar la respuesta al tratamiento. Se comparó la incidencia de la consulta ambulatoria, el tratamiento de emergencia, la hospitalización y la mortalidad entre las dos cohortes, en la primera y segunda semana de seguimiento, tras el tratamiento con oseltamivir.

Se identificaron 112 492 pacientes, con diagnóstico de influenza y tratamiento con oseltamivir en 2005, 2009 y 2010. El análisis multivariado por regresión logística demostró que el tratamiento a tiempo fue superior al tratamiento desfasado, con menos consultas ambulatorias (OR= 0.50), hospitalización (OR= 0.54) y mortalidad (OR= 0.71), todos con un valor de p<0.05.

Este estudio demostró que el tratamiento con oseltamivir a tiempo se asoció con mejores resultados en salud.

Estancia hospitalaria y el uso de INA

El estudio observacional de Wolkewitz M de 2014 (muy baja confianza), a través de los datos del grupo de estudio FLU-CIN, analizó la estancia hospitalaria y la mortalidad hospitalaria. Dentro de los hallazgos, no encontró efecto directo de los INA en la tasa de mortalidad hospitalaria; los pacientes tratados con INA el HR fue de 1.03 (IC 95%, 0.64 a 1.66). La tasa de alta hospitalaria fue mayor en pacientes tratados con INA (HR= 1.89, IC 95% 1.65 a 2.16), lo que indica que la estancia hospitalaria fue menor en los pacientes tratados con INA que en los no tratados (promedio 3.10 días, IC 95%, 2.07 a 4.14).

También reportó que el momento de inicio del tratamiento con INA (menor o mayor de dos días después de iniciar los síntomas), no tuvo diferencia en la mortalidad o en el egreso hospitalario, los HR se mantuvieron estables tras ajustar por confusores potenciales.

El estudio de Chowell G de 2012, analizó una serie de casos de influenza durante la pandemia de 2009 del Sistema de vigilancia del IMSS, de abril a diciembre de 2009.

El espectro de gravedad del padecimiento consideró pacientes ambulatorios, hospitalizados y defunciones, así como información demográfica de cada paciente. Evaluó por regresión logística multivariada el impacto del tratamiento con INA y el momento de ingreso hospitalario (menos y más de dos días de haber iniciado los síntomas), para el riesgo de muerte. Aproximadamente 50% de todos los pacientes positivos a A/H1N1 recibieron tratamiento antiviral durante la pandemia del periodo primavera verano 2009 mientras que solo 9% de los casos ocurridos durante la temporada de otoño recibieron tratamiento ($p < 0.0001$).

Después de hacer el ajuste por edad, género y zona geográfica, el tratamiento antiviral disminuyó significativamente el riesgo de muerte (OR= 0.52, IC 95%, 0.30 a 0.90), mientras que el retraso en el ingreso hospitalario incrementó el riesgo de mortalidad 2.8 veces (IC 95%, 2.25 a 3.41).

Bajo este mismo contexto, Venkatesan S en 2017 (baja confianza) investigó el impacto del tratamiento ambulatorio con INA en las hospitalizaciones subsecuentes en pacientes con infección por virus de influenza A(H1N1) pdm09. El estudio incluyó 3 376 pacientes con influenza A(H1N1) pdm09, de los cuales, en 3 085 (91.4%) se confirmó la infección por laboratorio; 873 pacientes (25.8%) recibieron tratamiento ambulatorio con INA, 928 de 2 395 (38.8%) pacientes tuvieron disnea o dificultad respiratoria y 1 705 (50.5%) se hospitalizaron después de hacer el ajuste con la tendencia del uso de antibióticos y de INA antes del ingreso; el INA previo a la admisión se asoció con menor probabilidad de hospitalizarse en comparación con los que no recibieron tratamiento con INA (OR ajustado 0.24; IC 95% 0.20 a 0.30).

En población con sospecha o confirmación de infección por influenza A(H1N1) pdm09 y con alto riesgo de hospitalizarse, el tratamiento ambulatorio con INA disminuyó significativamente la probabilidad de hospitalizarse.

Eficacia y seguridad del baloxavir contra otros INA

El estudio de Kakuya F de 2019 (baja confianza), en Furano, Hokkaidó, Japón, analizó la efectividad del baloxavir en el tratamiento de la influenza en comparación con los INA. Utilizó baloxavir o INA (oseltamivir, zanamivir, peramivir y laninamivir) en dosis estándar. Incluyó niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad con fiebre y positivos por prueba rápida a influenza.

En el análisis multivariado por regresión de Cox, la duración de la fiebre en 20 de 23 pacientes tratados con baloxavir, la mediana de duración de la fiebre en el grupo de tratamiento regular (< 48 h de inicio de los síntomas) fue más corto que en el grupo de inicio tardío (más de 48 h), 19.7 h contra 44.5 h (p<0.01).
Las limitantes del estudio fueron que hubo diferencia significativa en la edad y tasa de hospitalización entre los grupos de baloxavir y de INA. Adicionalmente, se trata de un estudio de un solo centro, con solo 20 pacientes dentro del grupo de baloxavir.
El estudio de Watanabe A de 2019, doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo, en adultos de 20 a 64 años de edad con síntomas que iniciaron en menos de 48 h y con diagnóstico de influenza comprobado por laboratorio, sin enfermedades concomitantes, embarazo o tratamiento previo con antivirales, cuyo objetivo primario fue el tiempo de respuesta al tratamiento, reportó que la mediana de tiempo para la respuesta de los síntomas fue significativamente más corta en cada grupo de baloxavir que en el grupo placebo para pacientes con A/H3N2. El baloxavir disminuyó significativamente las titulaciones virales el primer día de tratamiento: para A/H1N1pdm, A/H3N2 y B, las tres dosis de baloxavir marboxil disminuyeron la titulación viral el día dos en mayor grado que el placebo.
Las limitantes más importantes fueron que la mayoría de los pacientes tuvieron infección por influenza tipo A/H1N1pdm o B, lo que no permite generalizar los resultados a otras infecciones.

Población con factores de riesgo para influenza y efecto de los INA

El estudio de Ison M de 2012 (moderada confianza), realizado en pacientes ≥12 años de edad, con mayor riesgo de complicaciones por influenza, fiebre, síntomas de influenza con menos de 48 h de duración y la presencia de al menos un factor de riesgo mayor adaptado del criterio de la CDC; reportó que de los 2 184 pacientes incluidos y aleatorizados, 1163 (53%) conformaron la población por intención a tratar (47.9% A/H3N2, 6.9% A/H1N1, 41.6% B). Los factores de riesgo más comunes fueron el asma, la enfermedad pulmonar crónica (39.2%) y la edad ≥ 65 años (27.4%). El tiempo en que se resolvieron los síntomas fue significativamente más corto en el grupo de baloxavir en comparación con el grupo placebo (mediana 73.2 h contra 102.3 h, p <0.0001) y más corto que en el grupo de oseltamivir (81.0 h, p= 0.8347). El tiempo de respuesta a los síntomas en el grupo de baloxavir con virus de la influenza A/H3N2 fue significativamente más corto (mediana de 75.4 h) que en el grupo placebo (100.4 h; p=0.0141), también fue significativamente más corto en pacientes con influenza B (74.6 h) en comparación con placebo (100.6 h; p =0.0138) y con oseltamivir (101.6 h; p=0.0251).

La mediana para el cese de la descamación viral en el grupo de baloxavir fue de 48 h, significativamente menos que las 96 h de los pacientes en el grupo placebo y con oseltamivir. El uso de antibióticos sistémicos y las complicaciones relacionadas a la influenza fue significativamente menor en el grupo de baloxavir (3.4% y 2.8%, respectivamente) que en el grupo placebo (7.5% y 10.4%; p= 0.0112, y p <0.0001). La incidencia de algún evento adverso (25.1% a 29.7%) o de un evento adverso serio (0.7% a 1.2%) no tuvo diferencia significativa entre los grupos. El baloxavir fue bien tolerado y asociado a una recuperación más rápida y con menor riesgo de complicaciones en comparación con el placebo; además demostró superioridad contra el oseltamivir al reducir el tiempo de duración de la replicación viral y la resolución del padecimiento por influenza B.

Lo que recomienda la IDSA con respecto al tratamiento con antivirales de pacientes con sospecha o confirmación de influenza, es lo siguiente:

Se debe de iniciar el tratamiento antiviral tan pronto como sea posible, tanto en adultos como en niños, con sospecha o confirmación de influenza, independientemente del antecedente de aplicación de la vacuna contra influenza, si cumplen los siguientes criterios:

- Pacientes de cualquier edad, hospitalizados por influenza, independientemente de la duración del padecimiento previo a la hospitalización
- Pacientes ambulatorios de cualquier edad con enfermedad grave o progresiva, independientemente de la duración del padecimiento
- Pacientes ambulatorios con alto riesgo de complicaciones por influenza, incluyendo aquellos con patología crónica o inmunocomprometidos
- Niños menores de dos años de edad y adultos de 65 años o más
- Mujeres embarazadas y hasta dos semanas después del parto

Considerar el tratamiento antiviral en adultos y niños que no están en alto riesgo de complicaciones, con sospecha o diagnóstico de influenza, independientemente del antecedente de vacunación, si cumplen con los siguientes criterios:

- Pacientes ambulatorios con inicio de síntomas igual o menor a dos días previos a la consulta
- Pacientes ambulatorios sintomáticos que estén en contacto cercano con personas con alto riesgo de

desarrollar complicaciones por influenza, en particular aquellos con inmunocompromiso grave
- Personal de salud sintomático, que habitualmente está a cargo de pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones por influenza, en particular aquellos con inmunocompromiso grave

Tratamiento, dosis y duración para pacientes en quienes se recomienda el manejo antiviral:

- Se deberá iniciar tratamiento antiviral tan pronto como sea posible con algún INA, ya sea oseltamivir, zanamivir inhalado o peramivir intravenoso; no combinar ninguno de estos
- No se utilizarán de manera rutinaria las dosis más altas de los INA aprobadas por la FDA en el tratamiento de la influenza estacional
- La influenza no complicada deberá tratarse en pacientes ambulatorios, sin otros padecimientos, con cinco días de oseltamivir oral o de zanamivir inhalado; o con una dosis intravenosa de peramivir
- Se considerará prolongar el tratamiento antiviral en pacientes con sospecha o antecedente de inmunocompromiso o en pacientes que requieran hospitalización por enfermedad de vías respiratorias bajas, especialmente en aquellos con neumonía o con síndrome de dificultad respiratoria aguda, debido a que en estos pacientes es frecuente que se prolongue la replicación viral

Nuevos medicamentos desarrollados posterior a la actualización de la GPC

El baloxavir marboxil es un inhibidor de endonucleasa cap-dependiente aprobado por la FDA, para el tratamiento de la influenza aguda no complicada en pacientes de 12 años de edad en adelante, con inicio de los síntomas en menos de 48 h. Debido a que la aprobación de la FDA ocurrió posterior a la finalización de la guía, el panel no pudo realizar recomendaciones sobre el uso del baloxavir.

Un estudio fase III, aleatorizado, controlado con bolaxavir contra oseltamivir y placebo, en 1 066 pacientes de 12 a 24 años de edad, sin otro padecimiento, con influenza no complicada de evolución no mayor a 48 h, reportó que una dosis única de baloxavir acortó significativamente la mediana del tiempo de alivio de los síntomas por 26.5 h en comparación con el placebo ($p < 0.001$). No encontró diferencia en el beneficio clínico de una dosis única de baloxavir comparado con cinco días de tratamiento con

oseltamivir, dos dosis diarias. El baloxavir fue bien tolerado, sin diferencia en la presencia de eventos adversos al compararlo con el oseltamivir o con placebo. La mediana de duración de la detección del virus en las muestras de las vías respiratorias altas fue significativamente más corta para baloxavir en comparación con el oseltamivir (24 h contra 72 h, respectivamente; p= <0.001); sin embargo, 10% de los pacientes tratados con baloxavir presentaron mutaciones virales emergentes con susceptibilidad reducida al medicamento. En la mayoría de estos pacientes se detectó el virus infeccioso cinco días después del tratamiento, con mayor duración de síntomas en comparación con los pacientes tratados con baloxavir sin estas mutaciones.

Los resultados de un ECA fase III de baloxavir contra oseltamivir y placebo, en 1 163 pacientes de más de 12 años de edad, con al menos una condición médica de riesgo y con influenza no complicada por no más de 48 h. Reportó que una dosis única de baloxavir disminuyó la mediana de tiempo de la mejoría de síntomas en 29.1 h al compararse con placebo (p< 0.0001), pero no tuvo diferencia significativa al compararse con cinco días de tratamiento del oseltamivir, dos veces al día. En pacientes con influenza B, el baloxavir disminuyó significativamente la mediana de tiempo de la mejora de síntomas en 26 h en comparación con placebo (p < 0.0138) y en 27 h al compararse con el oseltamivir (p <0.0251). El baloxavir redujo significativamente el uso de antibióticos y las complicaciones relacionadas con la infección por influenza al compararse con el placebo.

Enfermedad respiratoria aguda y efecto de los INA

El estudio observacional de Stewar de 2017 (Muy baja confianza), sobre la prescripción de antivirales en 15 972 pacientes con enfermedad respiratoria aguda y alto riesgo de influenza, que acudieron a consulta durante la temporada de influenza de 2011 a 2012 a la temporada de 2015 a 2016, en cinco centros de EUA, a los que se confirmó influenza (20%) con RT-PCR, de los cuales 40% acudió a consulta antes de las 48 h de presentar los síntomas y a 37% de ellos se les indicó tratamiento con antiviral en las primeras 48 h. Al realizar el análisis con un modelo multivariable de regresión logística encontrarón diversos factores asociados para recibir o prescribir tratamiento antiviral en pacientes con enfermedad respiratoria aguda, los cuales incluyeron acudir a consulta en las primeras 48 h (OR: 4.1, IC 95%: 3.5 a 2.8); presencia de fiebre (OR: 3.2, IC 95%: 2.7 a 3.8), resultado positivo por laboratorio (OR :4.4, IC 95%: 3.8 a 5.1). Se estimó el número de pacientes con alto riesgo de padecer influenza que presentaron enfermedad respiratoria aguda, a los que se les receto empíricamente tratamiento antiviral con INA, se observó que, para tratar a un paciente con diagnóstico positivo de influenza por laboratorio, se necesita tratar empíricamente 3.8

pacientes; 2.8 pacientes que presenten tos y fiebre y 6.7 pacientes que presenten tos sin fiebre.
Solo 40% de los pacientes que se les indicó empíricamente el tratamiento antiviral tuvierón diagnóstico positivo de influenza por RT-PCR. El estudio carece de análisis estadístico con poder significativo.

Enfermedades hematoncológicas y la administración de INA

El estudio observacional de Chemaly R de 2007, sobre el tratamiento con INA en pacientes con leucemia que padecieron influenza en el periodo de octubre de 2000 a marzo de 2004, reportó que usar el tratamiento antiviral en pacientes con déficit inmunológico mejora el resultado de los pacientes. A pesar de ser el reporte con mayor inclusión de pacientes con leucemia e influenza, la n del estudio fue muy pequeña, además no existe antecedente de algún estudio clínico que valide el uso de antivirales en este tipo de pacientes.

El estudio de Reid de 2013 (baja confianza), llevó a cabo una revisión multicéntrica de influenza A(H1N1) pdm09 microbiológicamente comprobada en pacientes receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH), de abril de 2009 a abril de 2010, para determinar los factores asociados con enfermedad grave.
Se identificaron 37 pacientes adultos (26 receptores de TCMH alogénicos y 11 autólogos). La mediana del tiempo del trasplante al diagnóstico fue de 411 días (rango: 4 días a 14.9 años). Hubo tres casos de infecciones adquiridas intrahospitalariamente. En 28 de 37 (75.7%) se confirmó la infección por A(H1N1)pdm09. Se registró la sospecha de infección viral de las vías respiratorias bajas en 12 de 37 pacientes (32.4%). Se prescribió terapia antiviral en 33 de 37 casos (89%), primariamente con oseltamivir (24) y oseltamivir antes o después de otro antiviral. Excluyendo los casos con infección nosocomial, se hospitalizaron 18 de 34 (52.9%), y 6 (33%) se ingresaron a la UCI.
La mortalidad tras el inicio de los síntomas a los 30 diás fue de 18.9% (7 de 37) y a los 60 días fue de 29.7% (11 de 37). Los factores asociados con la mortalidad incluyeron la infección nosocomial (p= 0.023), el manejo con mofetil micofenolato (p= 0.001) y con anticuerpos antilinfocitarios (p= 0.005) dentro de los últimos seis meses, el acondicionamiento de intensidad reducida (p= 0.027) y la bacteremia (p= 0.021).
La infección por influenza A(H1N1)pdm09 fue particularmente grave en pacientes receptores de TCMH, específicamente en aquellos que recibieron incremento de la inmunosupresión por enfermedad de injerto contra huésped.

INA en trasplante de órganos

El estudio multicéntrico de cohorte observacional de Kumar de 2010 (muy bajo), realizado en pacientes que fueron trasplantados y tuvieron diagnóstico de infección por influenza AH1N1, cuyo objetivo fue establecer los factores de gravedad en estos pacientes, en el periodo de pandemia de abril a diciembre de 2009. El estudio evaluó 237, 154 adultos (promedio de edad de 47 años) y 83 niños (promedio de nueve años de edad), reportados en 26 centros de trasplante en Estados Unidos de América, Canadá y los Países Bajos. Los tipos de trasplante realizados incluyeron riñón, hígado, corazón, pulmón, entre otros. Las complicaciones en 230 pacientes fuerón; neumonía 73 (32%), ingreso a la UCI 37 (16%) y fallecieron diez (4%). Se brindó tratamiento antiviral a 223 (94%) pacientes (principalmente monoterapia con oseltamivir); siete (8%) pacientes que recibieron medicamentos antivirales dentro de las primeras 48 h de haber iniciado los síntomas ingresaron a la UCI en comparación con 28 (22.4%) pacientes que recibieron antivirales después de las 48 h (p = 0.007). Los niños que recibieron trasplante tuvieron menos probabilidad de presentar neumonía que los adultos, pero las tasas de ingreso al hospital y a la UCI fueron similares.

En este tipo de pacientes el tratamiento temprano con antivirales reduce potencialmente la moribimortalidad.

Influenza en embarazo y eficacia de los INA

El estudio observacional realizado en el estado de California, de Louie J de 2009 (muy baja confianza), evaluó la gravedad de la influenza en pacientes embarazadas y en postparto. Los datos se obtuvieron del 23 de abril al 11 de agosto de 2009. Incluyó a todas las mujeres en edad reproductiva, no embarazadas, embarazadas y en posparto, infectadas con influenza H1N1 que se hospitalizaron o fallecieron. Fueron en total 94 mujeres embarazadas, ocho en posparto y 137 no embarazadas, en edad reproductiva, que se hospitalizaron por influenza H1N1. Las pruebas rápidas de antígeno fueron falsas negativas en 38% de las pacientes evaluadas (58 de 153). La mayoría de las pacientes embarazadas, 89 de 94 (95%), se encontraban en el segundo o tercer trimestre; aproximadamente un tercio, 32 de 93 (34%), tenían factores de riesgo para complicaciones por influenza diferentes del embarazo. En comparación con el tratamiento antiviral temprano (administrado en las primeras 48 h de haber iniciado los síntomas) en mujeres embarazadas, el tratamiento después de 48 h se asoció con el ingreso en la UCI o con muerte (RR, 4.3). En total, 22 de 102 (22%) mujeres, 18 embarazadas y cuatro en posparto, requirieron de cuidados intensivos; ocho (8%) murieron. Seis partos ocurrieron en la UCI, incluyendo cuatro cesáreas de emergencia. La tasa de mortalidad materna específica de la influenza H1N1 2009

(número de muertes maternas por 100 000 nacidos vivos) fue de 4.3.

Un estudio descriptivo que evaluó los datos del periodo de pandemia de influenza en 2009, en mujeres embarazadas, no presentó información sustancial y con poder estadístico para guíar el manejo y el tratamiento en esta población.

El estudio de Oboho de 2016, describe el impacto del tratamiento temprano con antivirales en mujeres embarazadas hospitalizadas con influenza, con diagnóstico confirmado por laboratorio, durante las temporadas pandémicas de influenza de 2010 a 2014.
De las 865 mujeres embarazadas, la mediana de edad fue de 27 años (RIC 23 a 31 años de edad). La mayoría (68%) se encontraban sanas y 85% recibieron tratamiento antiviral. Tuvieron influenza grave 63 mujeres (7%) y cuatro murieron. La gravedad se asoció con parto pretérmino y pérdida fetal. Las mujeres con influenza grave tuvieron menor probabilidad de estar vacunadas que aquellas sin influenza grave (14% contra 26%, p= 0.03). Entre las mujeres tratadas con antivirales en los primeros dos días contra las tratadas después del día dos de inicio del padecimiento, la mediana de estancia hospitalaria fue de 2.2 días (RIC 0.9 a 5.8 días n=8) contra 7.8 días (RIC 3.0 a 20.6 días, n= 7) respectivamente, para influenza grave (p= 0.03) y 2.4 días (RIC 2.3 a 2.5 días, n= 153) contra 3.1 días (RIC 2.8 a 3.5 días, n= 62) respectivamente para influenza no grave (p <0.01).
El inicio temprano del tratamiento antiviral en mujeres embarazadas hospitalizadas por influenza, puede reducir la duración de la hospitalización, en especial en influenza grave. La infección viral por influenza se asoció con morbilidad materna e infantil.

Número y dosis de INA
El estudio de Treanor J de 2000, evaluó la eficacia y seguridad del oseltamivir en el tratamiento de la influenza, de acuerdo a la dosis y al inicio de la administración. Se incluyeron un total de 629 sujetos de 18 a 65 años de edad, no vacunados, que presentaron fiebre y por lo menos un síntoma respiratorio, de no más de 36 h de evolución; 374 individuos (59.6%) estaban infectados con influenza. Se aleatorizaron en tres grupos: oseltamivir 75 mg, dos veces al día (n= 211), oseltamivir 150 mg, dos veces al día (n= 209) y placebo (n = 209). Durante el estudio se midió la gravedad y el tiempo de los síntomas de la infección por influenza. El estudio reportó que la duración de la enfermedad disminuyó más de 30% con 75 mg de oseltamivir, dos veces al día (mediana, 71.5 h; p < 0.001) y con 150 mg de oseltamivir, dos veces al día (mediana, 69.9 h; p=0.006), en comparación con placebo (mediana 103.3 h). La gravedad de la enfermedad disminuyó en 38% con 75 mg de oseltamivir, dos veces al día (puntuación media, 597 h-

puntaje; p <0.001), y 35% con 150 mg de oseltamivir, dos veces al día (puntuación media, 626 h-puntaje; p= <0.001), al compararse con el placebo (puntuación media, 963 h-puntaje). El tratamiento con oseltamivir disminuyó la duración de la fiebre. Los pacientes que recibieron oseltamivir volvieron a sus actividades habituales en dos o tres días antes que los que recibieron placebo (p ≤ 0.05). Las complicaciones secundarias, como la bronquitis y la sinusitis, se presentaron en 15% de los que recibieron placebo en comparación con 7% de los que recibieron oseltamivir combinado (p = 0.03). En los 629 pacientes, el oseltamivir disminuyó la duración de la enfermedad (76.3 h y 74.3 h para 75 mg y 150 mg, respectivamente, frente a 97.0 h para placebo; p= 0.004 para ambas comparaciones), así como también, la gravedad de la enfermedad (686 h-puntaje y 629 h-puntaje para 75 mg y 150 mg de oseltamivir, respectivamente, frente a 887 h-puntaje para placebo; p <0.001 para ambas comparaciones). Las náuseas y los vómitos ocurrieron con mayor frecuencia en ambos grupos de oseltamivir (combinados, 18.0% y 14.1%, respectivamente; p = 0.002) que en el grupo placebo (7.4% y 3.4%; p <0.001). El tratamiento de los pacientes con oseltamivir disminuyó la duración de la fiebre y los síntomas, además regresaron a sus actividades dos a tres días antes en comparación con los que no recibieron el medicamento.

Baloxavir en adultos y adolescentes

El ECA fase II, doble ciego, multicéntrico de Hayden F de 2018 (moderado), cuyo objetivo fue demostrar la disminución del tiempo en el alivio de los síntomas en pacientes con diagnóstico de influenza tratados con una dosis de baloxavir, incluyó 1 436 pacientes de 32 a 38 años de edad, con síntomas parecidos a la influenza, con fiebre por arriba de 38°C, por lo menos un síntoma asociado a infección por influenza (cefalea, escalofríos, mialgias o artralgias), y al menos un síntoma de enfermedad respiratoria (tos, congestión nasal o faringitis), con duración menor a 48 h; se excluyeron todos los pacientes con síntomas que requirierón hospitalización. Se administró una dosis de 40 mg de baloxavir, vía oral, a los pacientes que pesaban < 80 kg y a los pacientes que pesaban >80 kg se les administro una dosis de 80 mg más una dosis de placebo con características iguales al oseltamivir (n= 612), oseltamivir 75 mg dos veces al día, por cinco días, más una dosis de placebo con características iguales al baloxavir (n= 514) o placebo (n= 310).

El resultado primario fue el tiempo para aliviar los síntomas frecuentemente asociados a influenza (tos, faringitis, congestión nasal, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y cansancio), fue ≥ 21.5 h, de acuerdo a la escala de autopercepción. Los resultados favorecieron al baloxavir, al demostrar que disminuye el tiempo de alivio de los síntomas,

en 27 horas (IC 95%, -18 a -36 h) en comparación con el placebo.

El tratamiento con una sola dosis de baloxavir en adultos y adolescentes con influenza no complicada, disminuye la duración de los síntomas en comparación con el placebo; sin embargo, el tratamiento con oseltamivir alivia los síntomas en un tiempo similar.

En el estudio de Dziewiatkowski N de 2019 (muy baja confianza), los ECAs demostraron que el tratamiento con baloxavir dentro de las primeras 48 h de haber iniciado los síntomas se asoció significativamente con un tiempo más corto para aliviar los síntomas de la influenza en comparación con el placebo. El tiempo para aliviar los síntomas fue similar en los grupos de baloxavir y oseltamivir. Los eventos adversos más comúnmente asociados con el baloxavir fueron diarrea, bronquitis, náuseas, nasofaringitis y cefalea.
El baloxavir demostró ser seguro y efectivo en el tratamiento de influenza aguda no complicada en pacientes mayores de 12 años de edad cuando se administró dentro de las primeras 48 h de haber iniciado los síntomas.
El baloxavir se administra oralmente en dosis de 40 mg a 80 mg, dependiendo del peso. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con daño renal o hepático.

Tratamiento con INA en niños
La RS de ECAs con metaanálisis de Malosh R de 2018 (baja confianza), evaluó la eficacia y seguridad del oseltamivir en niños. Reportó que en la población con diagnóstico de influenza tratada con oseltamivir disminuyó significativamente la duración de la enfermedad (el tiempo de supervivencia media restringida fue de -17.6 h; IC 95%: -34.7 h a -0.62 h). Los ensayos que incluyeron pacientes sin asma, la diferencia fue mayor (-29.9 h; IC 95%, -53.9 h a -5.8 h). El riesgo de otitis media fue 34% menor en la población con influenza. Se encontró un incremento del RR para presentar vómitos de 1.63 (IC 95%: 1.30 a 2.04); sin embargo, no hubo incremento de nauseas, diarrea o algún evento adverso grave.
Se observó disminución de la duración de la enfermedad de aproximadamente 18 h en pacientes tratados con oseltamivir en comparación con placebo.
En niños con influenza no complicada el tratamiento con oseltamivir es seguro y efectivo, con eventos adversos mínimos.

Zanamivir contra placebo en niños
Las tasas de infección por influenza son mayores en niños que en otros grupos de edad.
El ECA, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en el hemisferio norte durante la temporada de influenza de 1998 y 1999, de Hedrick

de 2000 (moderada confianza), evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del zanamivir en niños de 5 a 12 años de edad. Incluyó 471 pacientes con síntomas similares a la influenza con menos de 36 h de inicio, que se asignaron aleatoriamente a dos grupos; tratados con zanamivir (n= 224) o con placebo (n= 247). El zanamivir se administró inhalado, durante cinco días, 10 mg dos veces al día, como tratamiento de la influenza sintomática A y B, el cual se comparó con el placebo. Los síntomas se registraron dos veces al día durante el tratamiento, durante 9 días después del tratamiento y por 14 días más, si aún tenían tos moderada a grave o si todavía tomaban medicamentos para aliviar los síntomas. De un total final de 346 pacientes, 73% dieron positivo para influenza por cultivo, serología o reacción en cadena de la polimerasa (65% influenza A y 35% influenza B). En pacientes con infección confirmada de influenza el zanamivir disminuyó el tiempo medio del alivio de los síntomas en 1.25 días comparado con placebo ($p < 0.001$). Los pacientes tratados con zanamivir volvieron a sus actividades normales más rápido y tomaron menos medicamentos para aliviar los síntomas que los pacientes tratados con placebo. El zanamivir fue bien tolerado, los efectos adversos fueron similares a los del placebo y sin cambios significativos en los hallazgos de laboratorio. Las pruebas de susceptibilidad viral no revelaron cepas de influenza A o B resistentes a zanamivir, por lo que el estudio demostró que el zanamivir es eficaz para acortar la duración y la gravedad de la influenza.

Oseltamivir contra placebo en niños

El ECA doble ciego de Heinonen S de 2010 (moderada confianza), evaluó la efectividad del tratamiento temprano con oseltamivir en pacientes pediátricos de 1 a 3 años de edad, con influenza confirmada por laboratorio durante las temporadas de 2007 a 2008 y 2008 a 2009. Los niños del grupo de oseltamivir lo iniciaron dentro de las primeras 24 h después de haber presentado los síntomas, en suspensión, por vía oral, dos veces al día, durante cinco días; los del grupo control recibieron un placebo equivalente. Los niños fueron analizados mediante datos clínicos y los padres registraron detalladamente los síntomas, diariamente, durante 21 días.

De los 408 niños que recibieron oseltamivir (con oseltamivir 203 y placebo 205), 98 tenían influenza confirmada por laboratorio (79 con influenza A y 19 con influenza B). El inició del oseltamivir durante las primeras 12 horas de la aparición de los síntomas disminuyó la incidencia de otitis media aguda en 85% (IC 95%, 25% a 97%), pero no la disminuyó significativamente cuando se inició dentro de las primeras 24 h. Entre los niños con influenza A, el tratamiento con oseltamivir que comenzó dentro de las primeras 24 h, acortó el tiempo promedio de la resolución de la enfermedad en 3.5

días (3.0 contra 6.5 días; p= 0.0002) en todos los niños y en 4.0 días (3.4 contra 7.3; p= 0.006) respectivamente, mostrando una reducción del ausentismo laboral de los padres en 3.0 días, es importante subrayar que no se demostró eficacia contra la infección por influenza B.
El oseltamivir proporciona beneficios clínicos modestos en los niños con influenza cuando se inicia posterior de las primeras 48 h de la aparición de los síntomas. La efectividad del oseltamivir puede ser sustancialmente mayor si el tratamiento se inicia tempranamente, dentro de las primeras 24 a 48 h del inicio de la enfermedad.

INA en niños en cuidados intensivos

El estudio retrospectivo de Coffin S de 2011 (muy baja confianza), determinó el impacto del tratamiento con oseltamivir en la estancia hospitalaria y la mejoría de los pacientes pediátricos con influenza gravemente enfermos. Incluyó seis temporadas invernales consecutivas (2001 a 2007). Se utilizó la base de datos del sistema de información de salud pediatríca que tiene información de 41 hospitales infantiles. Se compararon los pacientes tratados con oseltamivir contra pacientes no tratados con oseltamivir por la probabilidad de exposición al oseltamivir, utilizando un puntaje de propensión que fue derivado de las características del paciente y del hospital. Posteriormente se compararon los resultados de los niños gravemente enfermos tratados con oseltamivir dentro de las 24 h posteriores al ingreso con los de los niños que no fueron tratados con oseltamivir. Se identificaron 1 257 niños con infección por influenza, 264 de los cuales fueron tratados con oseltamivir dentro de las 24 h posteriores al ingreso hospitalario. El análisis multivariado del puntaje de propensión de 252 pacientes tratados con oseltamivir y de 252 pacientes sin tratamiento demostró que los tratados con oseltamivir experimentaron una reducción de 18% en el total de días de hospitalización (relación de tiempo: 0.82, p= 0,02), mientras que la mortalidad hospitalaria y las tasa de reingreso en la unidad de cuidados intensivos no fueron diferentes.
La terapia antiviral reduce la duración de los síntomas y el riesgo de hospitalización entre los niños previamente sanos y enfermos crónicos infectados con influenza estacional. Para los niños gravemente enfermos infectados con influenza estacional el tratamiento con oseltamivir, dentro de las 24 h posteriores a la hospitalización, se asoció con menor duración de la estancia hospitalaria. El estudio observacional de Louie de 2013 (muy baja confianza), en niños de 0 a 17 años de edad, en California, Estados Unidos, llevado a cabo durante la temporada de 2009 a 2012, llegó a conclusiones similares.

INA y administración de antibióticos en niños

El estudio aleatorizado, doble ciego, controlado de Witley de 2001 (baja confianza), evalúo el uso del oseltamivir en la

	población pediátrica infectada por influenza, incluyó a niños de 1 a 12 años de edad con fiebre > 100 °F (> 38 ° C) y con tos <48 h de duración, los cuales recibieron oseltamivir, 2 mg/kg/dosis o placebo dos veces al día, durante cinco días. El criterio de evaluación principal de la eficacia fue el tiempo de resolución de la enfermedad, incluyendo la tos leve o ausente, coriza leve o ausente, retorno a la actividad normal y regreso a la eutermia . El tratamiento con oseltamivir disminuyó la tos, la coriza y la duración de la fiebre. El diagnóstico de otitis media disminuyó 44% (12% contra 21%). Los antibióticos recetados por el médico fueron significativamente menos en el grupo con oseltamivir (68 de 217, 31%) comparado con el placebo (97 de 235, 41%; p: 0.03). La terapia con oseltamivir en general fue bien tolerada, aunque se asoció con mayor frecuencia de emesis (5.8%).	
Rc	Las pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B deben iniciar tratamiento temprano con un inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir vía oral en tabletas o suspensión o zanamivir inhalado), de preferencia dentro de las primeras 48 h de haber iniciado los síntomas de la influenza.	**Fuerte** **GRADE** *Doll M, 2017*
Rc	Se recomienda que el tratamiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B no complicada sea con 75mg de oseltamivir, via oral, cada 12 h o con zanamivir inhalado, 10mg cada 12 h, por cinco días; la dosis debe ajustarse en ciertas poblaciones. **(Cuadro 3)**	**Fuerte** **GRADE** *Doll M, 2017*
Rc	No se recomienda usar dosis superiores a las recomendadas de los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir), ya que no se ha demostrado ningún beneficio en los pacientes ambulatorios, hospitalizados, inmunocomprometidos y gravemente enfermos.	**Fuerte** **GRADE** *Doll M, 2017* *Treanor J,* 2020
R	Se recomienda usar baloxavir en dosis única, para el tratamiento de los pacientes ambulatorios con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B no complicada.	**Débil** **GRADE** *Hayden F 2018* *Doll M, 2017*
R	En pacientes embarazadas con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B, se recomienda el uso de 75 mg de oseltamivir, cada 12 h, vía oral, por cinco días o más, dependiendo de su condición y respuesta clínica.	**Débil** **GRADE** *Louie J, 2009* *Oboho I, 2016*

R	Los pacientes inmunocomprometidos, gravemente enfermos, con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B, que no iniciaron el tratamiento antiviral tempranamente, se ha demostrado el beneficio de administrar antiviral (oseltamivir) después de las 48 h de haber iniciado el cuadro clínico.	**Débil GRADE** *Loui J, 2012*
✓	Se sugiere el tratamiento con oseltamivir por más de cinco días en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B hospitalizados, inmunocomprometidos o gravemente enfermos, sin respuesta clínica favorable, con pruebas de biología molecular positivas después de siete a diez días de iniciado el tratamiento.	**PBP**

Pregunta 13. En pacientes con sospecha o diagnostico confirmado de influenza ¿es efectivo y seguro el tratamiento con antivirales?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	El impacto clínico y virológico del tratamiento con INA en la influenza, es dependiente de varios factores: estatus inmune del huésped, condiciones médicas subyacentes, edad, tipo o subtipo del virus de la influenza A, gravedad o duración de la enfermedad cuando el tratamiento antiviral es iniciado. La mayoría de estudios observacionales, análisis de subgrupos de pacientes y los metaanálisis de pacientes con influenza confirmada por laboratorio han reportado beneficios clínicos con el tratamiento primario entre pacientes hospitalizados, incluyendo personas con alto riesgo de complicaciones por la influenza. El mayor beneficio clínico reportadó es el inicio del tratamiento dentro de los dos primeros días de iniciada la enfermedad, pero también fue benéfico aún cuando se inició cuatro o cinco días y hasta siete días después de iniciada la enfermedad.	**Moderada GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Las RS y los metaanálisis de ECAs del tratamiento temprano con INA en pacientes ambulatorios sanos con influenza confirmada por laboratorio, reportaron beneficio clínico al reducir la duración de la enfermedad en niños y adultos, y al reducir el riesgo de hospitalización en adultos.	**Moderada GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Un metaanálisis de estudios observacionales de pacientes adultos y pediátricos ambulatorios, con influenza confirmada por laboratorio, reportó que el tratamiento con INA disminuyó el riesgo de hospitalización por cualquier causa.	**Baja GRADE** *Uyeki T, 2019*

E	La RS de estudios observacionales con metaanálisis de estudios observacionales, reportó el beneficio de sobrevivencia del tratamiento con INA en pacientes hospitalizados con influenza confirmada por laboratorio.	**Baja GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Se han reportado grandes beneficios clínicos cuando se inician los INA de forma temprana. Tanto en adultos como en niños, el tratamiento con INA iniciado durante las primeras seis horas del inicio de la enfermedad, disminuyó los síntomas por 4 días. Las RS y metaanálisis de ECAs indican que el inicio temprano del tratamiento antiviral (dentro de los dos primeros días del inicio de la enfermedad), puede reducir la duración de la fiebre y los síntomas, especialmente en niños no asmáticos, disminuye el riesgo de otitis media; y el riesgo de complicaciones de las vías respiratorias bajas que requieren de antibióticos y hospitalización en adultos.	**Moderada GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Un metaanálisis de datos de pacientes individuales de más de 3000 pacientes ambulatorios con complicaciones de alto riesgo con influenza confirmada por laboratorio, reportó que el tratamiento con INA disminuyó significativamente la probabilidad de admisión hospitalaria.	**Baja GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Un metaanálisis de estudios observacionales con datos individuales de más de 29 000 pacientes hospitalizados (86% con diagnóstico de influenza confirmada por laboratorio y 14% diagnosticados clínicamente), reportó beneficio de la sobrevida en adultos tratados con INA, comparado con los que no recibieron tratamiento. La sobrevida fue significativamente mayor con el inicio temprano del tratamiento (durante los dos días de inicio de los síntomas) comparado con el inicio tardío. Este estudio también mostró que el tratamiento con INA (incluyendo el inicio > 2 días) contra sin tratamiento, tuvo beneficio significativo en la sobrevida de adultos gravemente enfermos, mujeres embarazadas y en postparto.	**Baja GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Un estudio realizado en California en la pandemia 2009 H1N1 y un metaanálisis, reportaron que las mujeres embarazadas y en postparto que recibieron antivirales dos días después de la presentación del cuadro, fueron más susceptibles de ingresar a la UCI o de morir comparado con aquellas tratadas durante los dos primeros días del inicio del cuadro.	**Baja GRADE** *Uyeki T, 2019*
E	Otros estudios observacionales de pacientes hospitalizados por influenza, reportaron que el tratamiento con INA acortó la duración de la hospitalización y redujo el riesgo de ventilación mecánica en niños, y mejoró la sobrevida en adultos.	**Baja GRADE** *Uyeki T, 2019*

E	El tratamiento antiviral de influenza en pacientes ambulatorios reduce la posibilidad de uso de antibióticos, complicaciones y puede reducir las coinfecciones bacterianas (otitis media y neumonía). Por lo tanto, el tratamiento antiviral de la influenza tiene el potencial de disminuir los costos de cuidado médico y los atribuibles a efectos adversos de los antibióticos y disminuir el potencial de riesgo de resistencia antibiótica.	**Moderada** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	Se debe iniciar el tratamiento antiviral, tan pronto como sea posible, en adultos y en niños con sospecha o confirmación de influenza, independiente de la historia de vacunación.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	Iniciar tratamiento en pacientes de cualquier edad que estén hospitalizadas por influenza, independiente de la duración de la enfermedad previa a la hospitalización.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	Iniciar tratamiento en pacientes ambulatorios de cualquier edad con enfermedad progresiva o grave, independiente de la duración de la enfermedad.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	Iniciar tratamiento en pacientes ambulatorios con alto riesgo de complicaciones por influenza, incluyendo aquellos con condiciones médicas crónicas y en inmunosuprimidos.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki TM,2019*
Rc	Iniciar tratamiento antiviral, tan pronto como sea posible, en niños menores de 2 años de edad, en adultos mayores de 65 años de edad, mujeres embarazadas y en aquellas dentro de las 2 semanas postparto, que padezcan síntomas de influenza o con influenza confirmada.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	Se puede considerar el tratamiento antiviral en adultos y niños, con sospecha o confirmación de influenza, que no estén en alto riesgo de complicaciones por influenza, independiente de la historia de vacunación de influenza.	**Débil** **GRADE** *Uyeki T, 2019*
Rc	Iniciar tratamiento en pacientes ambulatorios sintomáticos que tienen contacto intradomiciliario con personas que están en alto riesgo de desarrollar complicaciones por influenza, particularmente aquellos que están inmunocomprometidos de forma grave.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019*

Rc	Iniciar tratamiento en personal de salud sintomáticos que están al cuidado de pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones por influenza, particularmente aquellos que están inmunocomprometidos de forma grave.	**Fuerte GRADE** *Uyeki T, 2019*
✓	Dado que en los pacientes ambulatorios de alto riesgo, con sospecha o confirmación de influenza, se recomienda tratamiento antiviral temprano; los estudios placebo controlados generalmente no son posibles en muchos países y los beneficios de la terapia antiviral en diferentes grupos de alto riesgo para reducir las complicaciones, no se han reportado en estudios prospectivos, aleatorizados, placebo controlados.	**PBP**

Pregunta 14. ¿Cual es la utilidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con influenza que no presentan respuesta clínica a los medicamentos antivirales?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Existe poca evidencia que informe cuanto tiempo se tiene que esperar para obtener la respuesta clínica a los antivirales en pacientes con influenza. Además de la infección por el virus de influenza, se deben de hacer los diagnósticos diferenciales en pacientes que no mejoran o continúan deteriorándose a pesar del tratamiento antiviral óptimo (Uyeki T, 2019). La neumonía bacteriana puede estar presente hasta en un tercio de los pacientes con influenza grave que requieren ingreso a la UCI (baja confianza). Un estudio realizado por la CDC en 2009, examinó las muestras postmortem de pulmón de pacientes con neumonía bacteriana por influenza pandémica A 2009 (pH1N1). Se encontró coinfección bacteriana en muestras de 22 (29%) de los 77 pacientes (baja confianza). Una RS que incluyó 27 estudios y 3215 pacientes con infección por influenza A pH1N1, encontró que las bacterias coinfectantes más comunes fueron el *Streptococcus pneumoniae* con 35% de las infecciones (IC 95%, 14% a 56%) y *Staphylococcus aureus* con el 28% (IC 95%, 16% a 40%). (baja confianza). Un estudio prospectivo de cohorte realizado en el 2009 en 35 UCI de los EUA, que incluyó 683 pacientes críticos con influenza pandémica H1n1 (pH1N1) probable o confirmada, encontró que 30.3% (207) de los pacientes presentaron coinfección bacteriana al ingreso a la UCI. En total 154 pacientes tuvieron cultivos positivos, siendo los patógenos más comúnmente identificados el *Staphylococcus aureus* (n= 57) y el *Streptococcus pneumoniae* (n= 19). Los pacientes coinfectados tuvieron más probabilidad de presentar choque (21% frente a 10%; p= 0.0001), de requerir ventilación mecánica (VM) en el momento del ingreso a la UCI (63% frente a 52%; p= 0.005), y de mayor estancia en la UCI (mediana, 7 frente a 6 días; p= 0.05).	**Baja a muy baja GRADE** *Uyeki T, 2019* *Metersky M, 2012* *MMWR, 2009* *Klein E, 2012* *Rice T, 2012* *Pfister R, 2014* *Wu M, 2014* *Izurieta H, 2000* *Beigi R, 2011* *Memoli M, 2014*

La mortalidad hospitalaria fue de 23%; en pacientes coinfectados 31% y en pacientes sin coinfección 21% (p= 0.002). La inmunosupresión (RR 1.57; IC 95%, 1.20 a 2.06; p= .0009) y el *Staphylococcus aureus* al ingreso (RR 2.82; IC 95% 1.76 a 4.51; p<0.0001) se asociaron independientemente con un aumento de la mortalidad (baja confianza).

Existen pocas herramientas que ayuden a identificar la presencia de coinfecciones bacterianas en pacientes que cursan con infección por Influenza. La procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR), se han utilizado para intentar diferenciar las neumonías bacteriana de las virales
Un estudio prospectivo demostró que los niveles de PCT, medidos 24 h después del ingreso, fueron significativamente mayores en pacientes con neumonía bacteriana. El punto de corte de la PCT de 0.5 µg /l tuvo una sensibilidad 80.5% (IC 95%, 69.9 a 88.7) y un valor predictivo negativo de 73.2% (IC 95%, 59.7 a 84.2) para el diagnóstico de neumonía bacteriana (Muy baja confianza).
Un estudio de cohorte prospectivo realizado en 2011, incluyó 64 pacientes con influenza, a los que se les realizó RT-PCR a los siete días del diagnóstico y carga viral (CV) durante la primera semana después del diagnóstico; reportó que 16 (25%) pacientes presentaron carga viral positiva. Los factores asociados fueron la admisión a la UCI (69% contra 33%, p= 0.02), expectoración purulenta (75% contra 44%, p= 0.04), dosis más altas de oseltamivir (62.5% contra 27% , p= 0.016), tratamiento con corticosteroides (50% contra 21%, p= 0.05) y uso de VM (50% contra 12.5%, p= 0.004). El análisis multivariado reveló que los factores asociados con la CV sostendia fueron la inmunosupresión (OR 5.15; IC 95%, 1.2 a 22.2; p= 0.03) y la necesidad de VM (OR 11.7; IC 95% 2.5 a 54.4; p= 0.002). La CV al momento del diagnóstico se correlacionó negativamente con la edad y con el choque séptico. Se detectó PVS en 25% de los pacientes hospitalizados con influenza pandémica 2009A (H1N1), que se asoció fuertemente con la inmunosupresión y la necesidad de VM. El estudio concluye que el diagnóstico del aclaramiento viral se relaciona con el curso clínico.
Una RS y metaanálisis de 2013, resume la evidencia de la precisión diagnóstica de las pruebas de PCT para identificar infecciones bacterianas secundarias en pacientes con influenza. Se incluyeron seis estudios, con 137 casos de pacientes con influenza y coinfección bacteriana, y 381 pacientes sin coinfección. Se encontró que el área bajo la curva ROC de la PCT fue de 0.68 (IC 95%: 0.64-0.72). Las estimación general de la sensibilidad fue de 0.84 (IC 95%: 0.75 a 0.90) y de la especificidad fue de 0.64 (IC 95%: 0.58 a 0.69) para las pruebas con PCT. La razón de probabilidad positiva para PCT (LR + = 2.31; IC 95%, 1.93 a 2.78) no fue lo suficientemente alta para usarla como herramienta diagnóstica, mientras que su razón de probabilidad negativa fue razonablemente baja para usarla como herramienta diagnóstica de descarte (LR- = 0.26; IC 95%,

0.17 a 0.40). Se concluye que la PCT tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad para identificar infecciones bacterianas secundarias en pacientes con influenza.

Debido a su razón de probabilidad positiva subóptima y su buena razón de probabilidad negativa, puede usarse como una prueba de descarte adecuada, pero no puede usarse como una prueba diagnóstica (Baja confianza).

Se debe tener en cuenta a las poblaciones especiales. La población pediatrica puede tener más riesgo de complicaciones graves por la infección del virus de la influenza, las tasas de hospitalización son mayores en niños menores a 2 años de edad. Complicaciones extrapulmoares como la miositis, la encefalits y la miocardits pueden ocurrir en niños previamente sanos. Un estudio prospectivo en menores de 18 años de edad, realizado en Estados Unidos durante el periodo de 1992 a 1997, encontró que las tasas de hospitalización por enfermedad respiratoria aguda en niños menores de dos años de edad sin comorbilidades fue de 231 por 100 000 personas-meses, 12 veces más alta que las tasas de los niños de 5 a 17 años de edad (19 por 100 000 personas-mes), siendo similares a las tasas de hospitalización de los niños de 5 a 17 años de edad con afecciones previas de salud (386 por 100 000 personas-meses y 216 por 100 000 personas-meses, respectivamente), concluyendo que los lactantes y niños pequeños sin afecciones médicas crónicas o graves tienen mayor riesgo de hospitalizarse durante las temporadas de influenza (Muy baja confianza).

Así mismo, para el desarrollo de complicaciones debe considerarse que durante el embarazo el metabolismo del oseltamivir se enceuntra alterado. Un estudio multicéntrico de casos y controles realizado en EUA, que incluyó 16 mujeres embarazadas tratadas con oseltamvir por 48 h, encontró que el área bajo la curva (AUC) para la dosis de 75 mg de carboxilato de oseltamivir fue en promedio 30% más bajo en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas ($p= \leq 0.007$). En general, con la dosis utilizada, la concentración máxima (Cmax) alcanzada fue significativamente mayor en mujeres no embarazadas. Se concluyó que durante el embarazo son más bajos los niveles sistémicos del carboxilato de oseltamivir, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis o la frecuencia del oseltamivir, para lograr concentraciones comparables en mujeres embarazadas y no embarazadas (Muy baja confianza).

Los pacientes gravemente inmunosuprimidos, como los postrasplantados de pulmón o de células hematopoyéticas, tienen mayor riesgo de coinfecciones virales, bacterianas y por hongos; así como mayor riesgo de desarrollar neumonía por influenza (baja confianza).

Rc	Los pacientes con influenza, sin mejoría clínica o con deterioro a pesar del tratamiento antiviral óptimo, se les deben realizar pruebas diagnósticas para la búsqueda de otros microorganismos patógenos, así como pruebas diagnósticas para detectar complicaciones pulmonares y extra pulmonares por infección del virus de la influenza. **(Cuadro 6)**	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019* *Metersky M, 2012* *MMWR, 2009* *Klein E, 2012* *Rice T, 2012* *Pfister R, 2014* *Wu M, 2014* *Izurieta H, 2000* *Beigi R, 2011* *Memoli M, 2014*
R	Se deben de realizar cultivos y PCR para bacterias y hongos, para investigar coinfecciones en pacientes con influenza que no responden al tratamiento antiviral o que presenten deterioro clínico.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019* *Metersky M, 2012* *MMWR, 2009* *Klein E, 2012* *Rice T, 2012* *Pfister R, 2014* *Wu M, 2014* *Izurieta H, 2000* *Beigi R, 2011* *Memoli M, 2014*
Rc	En pacientes sin mejoría clínica o con deterioro después de dos o tres días de tratamiento antiviral, deben considerarse los diagnósticos diferenciales o el desarrollo de complicaciones sistémicas asociadas a la influenza, por lo que se solicitarán los estudios de abordaje pertinentes para las mismas. El abordaje diagnóstico y el tratamiento deben individualizarse, y tomar en cuenta las poblaciones especiales como los niños, las mujeres embarazadas y los pacientes inmunodeprimidos. **(cuadro 1)**	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019* *Metersky M, 2012* *MMWR, 2009* *Klein E, 2012* *Rice T, 2012* *Pfister R, 2014* *Wu M, 2014* *Izurieta H, 2000* *Beigi R, 2011* *Memoli M, 2014*
R	En pacientes con neumonía por influenza críticamente enfermos con sospecha de coinfección bacteriana, se sugiere la búsqueda de patógenos intrahospitalarios como el *S. aureus* meticilino resistente (SAMR), debido a las altas tasas de coinfección por este microganismo.	**Fuerte** **GRADE** *Uyeki T, 2019* *Metersky M, 2012* *MMWR, 2009* *Klein E, 2012* *Rice T, 2012* *Pfister R, 2014* *Wu M, 2014* *Izurieta H, 2000* *Beigi R, 2011* *Memoli M, 2014*

R	En pacientes críticamente enfermos con neumonía grave (neumonía extensa, insuficiencia respiratoria, hipotensión y fiebre), se recomida realizar la pueba de PCT para descartar coinfecciones bacterianas; sin embargo, no debe utilizarse como estándar de oro para diagnosticar coinfecciones en pacientes con influenza, debido al bajo rendimiento que muestra la prueba diagnóstica.	**Fuerte GRADE** *Uyeki T, 2019* *Metersky M, 2012* *MMWR, 2009* *Klein E, 2012* *Rice T, 2012* *Pfister R, 2014* *Wu M, 2014* *Izurieta H, 2000* *Beigi R, 2011* *Memoli M, 2014*
✓	En pacientes con influenza que reciben tratamiento con INA por más de cinco días, se recomienda repetir la RT-PCR, entre los siete y diez días de tratamiento, para determinar si persiste la replicación viral.	**PBP**
✓	En pacientes inmunosuprimidos o con factores de riesgo que tienen excreción viral persistente (RT-PCR positiva entre los siete a diez días de tratamiento), se recomienda realizarles pruebas de resistencia al oseltamivir en el gen de la neuraminidasa H275Y.	**PBP**

Pregunta 15. ¿Qué tratamientos adicionales se deben considerar en pacientes con influenza que no presentan respuesta clínica a los antivirales?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	El tratamiento específicos para la influenza se limita a los INA y la amantadina. Los INA imitan el sustrato natural de la neuraminidasa; se unen al sitio activo, con lo que impiden que la enzima corte los receptores de las células huésped, evitando así la infección de nuevas células huésped, deteniendo de esta forma la propagación de la infección. La posibilidad de resistencia ha sido una preocupación en los últimos años. El zanamivir es el sustrato natural de la neuraminidasa, que se acopla directamente al sitio activo para aislarla, así es como se evita la resistencia a este antiviral (Moscona A, 2009). Los corticosteroides muestran evidencia de beneficio en la sepsis y afecciones relacionadas, probablemente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Aunque, comúnmente se prescribe para la influenza grave, existe evidencia del efecto deletéreo de su uso. Se encontró una RS y dos metanálsisis del uso de corticoesteroides en inlfluenza grave. Una RS, mostró que el tratamiento con corticosteroides se asoció significativamente con mortalidad (OR 1.98; IC 95%, 1.62 a 2.43, p <0.00001) y con infecciones nosocomiales (OR 3.16; IC	**Muy baja GRADE** *Moscona A, 2009* *Yang J, 2015* *Rodrigo C, 2016* *Lansbury L, 2019* *Hung I, 2013* *Viasus D, 2011* *Martin-Loeches I, 2013* *Kakeya H, 2014* *Brassard P, 2017* *Kim W, 2011* *Beigel J, 2017* *Tillmann B, 2017* *Sukhal S, 2017*

95% 2.09 a 4.78, p <0.00001). La duración de la VM (DVM 3.82; IC 95% 1.49 a 6.15, p 0.001) y la estancia en la UCI (DMP 4.78, IC 95% 2.27 a 7.29, p 0.0002) fueron notablemente más largas en el grupo de tratamiento con corticosteroides que en el grupo de control (Muy baja; Yang J. W., 2015).

Un metaanálisis que incluyó 13 estudios, con 1 917 individuos; de estos, 12 estudios fueron en pacientes infectados con el virus de la influenza A H1N1 2009 (H1N1pdm09), reportó que la terapia con corticosteroides se asoció con mayor mortalidad (OR 3.06; IC 95%, 1.58 a 5.92). Tres estudios reportaron mayor probabilidad de infección adquirida en el hospital relacionada con la terapia con corticosteroides (Muy baja; Rodrigo C, 2016).

La actualización de un metaanálisis, que incluyó 21 estudios (9 536 individuos), de los cuales 15 fueron en personas infectadas con el virus de la influenza A H1N1 2009 (H1N1pdm09), reportó que la terapia con corticosteroides se asoció con un aumento de la mortalidad (15 estudios; OR 3.90, IC 95%, 2.31 a 6.60; I^2 = 68%). Se observó un aumento similar en el riesgo de mortalidad en un análisis estratificado de estudios que informaron estimaciones ajustadas (5 estudios; OR 2.23; IC 95% 1.54 a 3.24; I^2= 0%). También se observó asociación entre la terapia con corticosteroides y el aumento de la mortalidad en el análisis agrupado de seis estudios que informaron cocientes de riesgo ajustados (HR) (HR 1.49; IC 95% 1.09 a 2.02; I^2= 69%). Se encontraron mayores probabilidades de infección adquirida en el hospital relacionada con la terapia con corticosteroides en el análisis agrupado de siete estudios (OR agrupado 2.74; IC 95%, 1.51 a 4.95; I^2= 90%); todos eran estimaciones no ajustadas (Muy baja; Lansbury L, 2019).

En cuanto al tratamiento con otras terapias inmnunomodulaoras, la experiencia que proviene de las pandemias de influenza sugieren que el tratamiento con plasma de pacientes convalecientes, administrado dentro de los pirmeros cuatro a cinco días de haber iniciado los síntomas, puede ser beneficioso.

Un estudio de 2009 a 2011, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con un total de 35 pacientes, reportó que 48.6% de los pacientes recibieron gamaglobulina hiperinmune (H-IVIG) y 18 (51.4%) IVIG estándar; fallecieron 9 (34%). El análisis multivariado de los pacientes que recibieron H-IVIG en los primeros cinco días, tuvo reducción en la mortalidad (0% contra 40%), con un OR, 0.14 (IC 95%, 0.02 a 0.92; p: 0.04). La carga viral respiratoria en pacientes tratados con H-IVIG fue significativamente menor entre los cinco y siete días de iniciado el tratamiento en comparación con el control (p:0.04 y p:0.02, respectivamente). (moderada; Hung I, 2013).

Existe pobre evidencia acerca del uso rutinario de terapias inmunomoduladoras en pacientes con influenza. Un estudio de 197 pacientes con influenza pandémica A (H1N1) 2009 complicada por neumonía, de los cuales 68 (34.5%) recibieron alguna terapia antiinflamatoria desde el ingreso hospitalario (corticosteroides 37, macrólidos 31 y estatinas 12), reportó que

la enfermedad grave ocurrió en 29 (14.7%) pacientes. Después del ajuste por factores de confusión, las terapias inmunomoduladoras como grupo no se asociaron con un menor riesgo de desarrollar enfermedad grave (OR 0.64; IC 95%: 0.22 a 0.86). En el análisis multivariado se incluyeron corticosteroides, macrólidos y estatinas; se descubrió que ninguna de estas terapias estaba asociada con un menor riesgo de desarrollar enfermedad grave (muy baja; Viasus D, 2011).

Los estudios prospectivos sobre el uso de macrolidos en la influenza, han demostrado resultados poco contundentes sobre el beneficio en la mortalidad. En el primer estudio del 2013, prospectivo, observacional de una cohorte de 148 pacientes críticos, en España, el tratamiento a base de macrólidos no demostró beneficio en la mortalidad (OR 0.87; IC 95% 0.55 a 1.37, p = 0.5). El subanálisis demostró que no hubo diferencias tampoco en pacientes con VM(OR 0.77; IC 95 %: 0.44 a 1.35, p = 0.4). (Muy bajo; Martin-Loeches I, 2013).

El segundo estudio de terapia combinada con macrólidos y oseltamivir, realizado en Japón en 2014, aleatorizado, multicéntrico y etiqueta abierta; incluyó 1007 participantes diagnosticados con influenza entre 2010 y 2011. Se aleatorizaron pacientes 1:1 para recibir oseltamivir 75 mg (monoterapia) cada 12 horas contra oseltamivir más 2000 mg de azitromicina (grupo combinado). Los valores basales de IL-6, IL-8, IL-12, TNF-a, IL-1b, TGFb1, PCT y HMGB1 los días 0, 2 y 5, no difirieron entre los grupos. Se observó disminución de la temperatura en el día cuatro, mayor en el grupo combinado contra el control (p=0.048); así como, mejoría de la disfagia en el día dos (p<0.05). Con tendencia en el grupo combinado de resolución de la fiebre (p = 0.05 al día 2 y p = 0.06 al día 5). (Baja; Kakeya H, 2014).

El estudio de cohorte prospectivo de 2017, que incluyó 5 181 usuarios de estatinas aleatorizados con 5 181 no usuarios. La incidencia de hospitalización o de muerte a los 30 días fue 3.5% en usuarios de estatinas y 5.2% en no usuarios, lo que resulta en una incidencia 27% menor con el uso de estatinas (índice de incidencia acumulada: 0.73, IC 95%: 0.59 a 0.89). Sin embargo, el efecto protector fue menos evidente en los nuevos usuarios de estatinas (menos de 90 d; CIR: 0.88; IC 95%: 0.47 a 1.62), observandose un efecto benefico de las estatinas en pacientes con uso previo de las mismas. (Bajo; Brassard P, 2017).

En cuanto al tratamiento combinado antiviral, se encontró un estudio de cohorte retrospectivo de 245 pacientes adultos críticamente enfermos con influenza A H1N1, ingresados en una de las UCI de 28 hospitales en Corea. Se incluyeron 127 pacientes, de los cuales 24 pacientes recibieron terapia antiviral triple (TC) con 75 mg de oseltamivir cada 12 horas, 100 mg de amantadina cada 12 horas y 300 mg de ribavirina cada 8 horas; y 103 pacientes que recibieron monoterapia con oseltamivir. La mortalidad fue de 17% en el grupo con TC y de 35% en el grupo de oseltamivir (p= 0.08) a los 14 días; la mortalidad a los 90 días fue de 46% en el grupo con TC y de 59% en el grupo de

	oseltamivir (p= 0.23). En el análisis de regresión logística el OR para la mortalidad fue de 0.58 (IC 95%, 0.24 a 1.42; p 0.24). (Muy baja; Kim W, 2011). Un estudio fase II realizado en 2017, de tratamiento antiviral triple con oseltamivir, amantadina y ribavirna; reportó que 80 de 200 (40.0%) participantes en el brazo combinado tuvieron virus detectable en el día tres en comparación con 97 de 194 (50.0%) en el brazo control (IC 95%, 0.2% a 19.8%, p = 0.046). Sin embargo, no hubo beneficio en múltiples criterios clínicos de evaluación secundaria, como la mediana de la duración de los síntomas (4.5 días en el brazo combinado contra 4.0 días en el brazo de oseltamivir; p= 0.21). (Baja; Beigel J, 2017). Se encontraron dos RS sobre el uso de la técnica de oxigenación por membrana extracorporéa (ECMO). En la RS de 2017, que icluyó 1 782 citas, 27 estudios (n= 1674) cumplieron los criterios de inclusión. La supervivencia hospitalaria para pacientes con ECMO varió de 33.3% a 86%, mientras que la supervivencia con la terapia convencional varió de 36.3% a 71.2%. Se identificaron cinco estudios con grupos control apropiados, que permitieron la comparación, pero debido al alto grado de variabilidad entre los estudios (I^2= 63%), sus resultados no se pudieron agrupar. Dos de estos estudios demostraron una diferencia significativa, ambos a favor de la ECMO sobre la terapia convencional. La supervivencia al alta hospitalaria para pacientes que recibieron la ECMO se informó en 23 estudios (755 pacientes), la cual varió de 33.3% a 86%, concluyendo que dada la falta de estudios con grupos control apropiados, se necesitan estudios futuros sobre el uso de la ECMO en SIRA grave para aclarar su papel en esta enfermedad (Baja; Tillmann B, 2017). Otra RS de 2017, que incluyó un total de 494 pacientes que recibieron la ECMO, reportó que la mortalidad general fue de 37.1% (IC 95%: 30% a 45%), limitada por la heterogeneidad subyacente (I^2= 65%, valor p del estadístico Q= 0.006). La mediana de duración de la ECMO fue de 10 días, la ventilación mecánica fue de 19 días y la estadía en la UCI fue de 33 días. No se identificó ningún moderador de mortalidad estadísticamente significativo (p <0.05), excepto la duración de la ventilación mecánica pre-ECMO en días (coeficiente 0.19, EE: 0.09, Z= 2.01, p <0.04, R2= 0.16). (Muy baja; Sukhal S, 2017).	
Rc	No se deben administrar corticosteroides para el tratamiento de adultos o niños con sospecha o confirmación de influenza estacional, neumonia, insuficiencia respiratoria o SIRA asociado a influenza, a menos que este indicado por otros motivos clínicos.	**Fuerte** **GRADE** *Moscona A, 2009* *Yang J, 2015* *Rodrigo C, 2016* *Lansbury L,2019* *Hung I, 2013* *Viasus D, 2011* *Martin-Loeches I, 2013* *Kakeya H, 2014*

		Brassard P, 2017 *Kim W, 2011* *Beigel J, 2017* *Tillmann B, 2017* *Sukhal, S, 2017*
R	No se debe administrar gammaglobulina hiperinmune G (IViG) de manera rutinaria para el tratamiento de adultos o niños con sospecha o confirmación de influenza estacional, ni en neumonía, insuficiencia respiratoria o SIRA, asociados a influenza.	**Fuerte** **GRADE** *Moscona A, 2009* *Yang J, 2015* *Rodrigo C, 2016* *Lansbury L,2019* *Hung I, 2013* *Viasus D, 2011* *Martin-Loeches I, 2013* *Kakeya H, 2014* *Brassard P, 2017* *Kim W, 2011* *Beigel J, 2017* *Tillmann B, 2017* *Sukhal, S, 2017*
R	No se recomienda de forma rutinaria la administración de agentes inmnomoduladores, como estatinas o macrólidos, para el tratamiento de adultos o de niños con sospecha o confirmación de influenza estacional, ni en neumonía, insuficiencia respiratoria o SIRA, asociados a influenza.	**Débil** **GRADE** *Moscona A, 2009* *Yang J, 2015* *Rodrigo C, 2016* *Lansbury L,2019* *Hung I, 2013* *Viasus D, 2011* *Martin-Loeches I, 2013* *Kakeya H, 2014* *Brassard P, 2017* *Kim W, 2011* *Beigel J, 2017* *Tillmann B, 2017* *Sukhal, S, 2017*
R	No se recomienda la administración de terapia antiviral combinada, para el tratamiento de adultos o niños con sospecha o confirmación de influenza estacional, ni en neumonía, insuficiencia respiratoria o SIRA, asociados a influenza.	**Débil** **GRADE** *Moscona A, 2009* *Yang J, 2015* *Rodrigo C, 2016* *Lansbury L, 2019* *Hung I, 2013* *Viasus D, 2011* *Martin-Loeches I, 2013* *Kakeya H, 2014* *Brassard P, 2017*

		Kim W, 2011 *Beigel J, 2017* *Tillmann B, 2017* *Sukhal, S, 2017*
R	No se recomienda el uso de la técnica de oxigenación por membrana extra corpórea (ECMO) para el tratamiento de adultos con neumonía, insuficiencia respiratoria o SIRA, asociados a influenza.	**Débil** **GRADE** *Moscona A, 2009* *Yang J, 2015* *Rodrigo C, 2016* *Lansbury L, 2019* *Hung I, 2013* *Viasus D, 2011* *Martin-Loeches I, 2013* *Kakeya H, 2014* *Brassard P, 2017* *Kim W, 2011* *Beigel J, 2017* *Tillmann B, 2017* *Sukhal, S, 2017*
✓	Los pacientes que presentan resistencia al oseltamivir en el gen de la neuraminidasa H275Y, pueden ser candidatos a tratamiento con zanamivir.	**PBP**

Pregunta 16. ¿Cuáles diagnósticos diferenciales se deben considerar en pacientes con influenza que no presentan respuesta clínica a los antivirales?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Una GPC con evidencia en pacientes que después de dos o tres días de tratamiento antiviral no mostraron mejoría clínica, especialmente cuando se empezó el tratamiento al inicio del curso clínico, hace las siguientes consideraciones diagnósticas: Inadecuada exposición a INA si la administración es vía oral: vómitos, pobre apego, deficiencia de la esterasa para convertir el fosfato de oseltamivir a carboxilato de oseltamivir. • Si la administración es inhalada: inadecuada entrega a los sitios de infección, pobre tolerancia o falta de adherencia. • En niños menores de dos años de edad la tasa de infección es mucho más alta, debido a la inmadurez del sistema inmune y la carencia de exposiciones previas al virus de influenza. • Durante el embarazo el metabolismo del oseltamivir esta incrementado, reduciendo la exposición al coarboxilato de oseltamivir en 30% comparado con	**Baja** **GRADE** *Uyeki T, 2018*

	mujeres no embarazadas, algunos expertos sugieren considerar dosis más altas de oseltamivir. • Los inmunocomprometidos pueden ser más susceptibles a infecciones virales, bacterianas y fúngicas. Los pacientes trasplantados de médula ósea, pueden experimentar más resistencia antiviral durante o después de la terapia, en parte debido a la pobre respuesta del huésped con replicación prolongada del virus. La replicación prolongada del virus de la influenza puede ocurrir aún sin resistencia a los antivirales. • El médico debe estar alerta a los efectos adversos asociados al tratamiento inmunosupresor que pueden resultar en deterioro clínico de los pacientes gravemente inmunocomprometidos, entre otros; se ha reportado neumonitis en pacientes que reciben sirolimus o everolimus.	
R	Si un paciente bajo tratamiento con INA persiste con síntomas o presenta deterioro clínico debe considerarse, inadecuada exposición a los INA, complicaciones pulmonares como coinfección bacteriana, fúngica o viral, complicaciones extrapulmonares o pobre respuesta del huésped.	**Débil** **GRADE** *Uyeki T, 2018*

Pregunta 17. ¿Cuándo se deben hacer pruebas de resistencia antiviral a los pacientes con influenza estacional?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Los inhibidores INA, son medicamentos antivirales eficaces para el tratamiento y la profilaxis de las infecciones por el virus de la influenza pandémica A (H1N1) 2009. Los virus H1N1pdm09 que poseen cambio de la histidina (H) a tirosina (Y) en la posición del aminoácido 275 de los genes de la neuraminidasa (mutación H275Y), presentan un alto nivel de resistencia al oseltamivir (>200 veces de pérdida de susceptibilidad) y susceptibilidad reducida al peramivir. Una RS de 15 estudios del 2011, reportó que la incidencia de resistencia al oseltamivir fue de 2.6% (IC 95%, 0.7 a 5.5). La incidencia de resistencia para el zanamivir y el peramivir fue de 0% en ambos. En EU, durante el periodo 2013 a 2014, 59 (1.2%) de 4968 virus pdm09 analizados de influenza A (H1N1) presentaron la sustitución H275Y con la subsecuente resistencia a oseltamivir H275Y. En México, un estudio realizado en Guanajuato de 2009 a 2012, de un total de 1 192 casos confirmados por laboratorio de influenza H1N1pdm09, solo identificó la sustitución H275Y en una muestra, concluyendo que la prevalencia de resistencia al oseltamivir fue muy baja en dicho estado. La resistencia a zanamivir se ha reportado raramente.	**Baja** **GRADE** *Gaur A, 2010* *Thorlund K, 2011* *Graitcer S, 2011* *Mosqueda G, 2015*

	Durante abril de 2009 a junio de 2010, 37 (0.5%) de 6 740 virus pandémicos (H1N1) 2009 enviados al sistema de vigilancia de EU fueron resistentes al oseltamivir. La mayoría de los pacientes con infecciones resistentes al oseltamivir estaban inmunocomprometidos gravemente (76%) y 21 (70%) habían recibido oseltamivir como profilaxis. Un estudio prospectivo realizado de 2008 a 2011, incluyó 32 pacientes inmunosuprimidos gravemente (con cáncer, en inmunoterapia o post trasplantados de médula ósea) y 54 inmunocompetentes; todos los pacientes inmunosuprimidos requirieron hospitalización al diagnóstico, seis pacientes (18% requirieron ingreso en la UCI y ventilación mecánica, comparado con el 29.6 % de ingresos hospitalarios de pacientes sin inmunocompromiso, p= 0.0001), la duración media de la excreción viral fue de 19 dias en los pacientes inmunosuprimidos contra 6.4 en inmunocompetentes (p=0.04). Se aislaron seis cepas H1N1 con la mutación de resistencia en el gen de neuraminidasa H275Y. Se concluye que los pacientes inmunosuprimidos tienen mayor riesgo de presentar complicaciones, mayor excreción viral y mayor riesgo de desarrollar complicaciones (baja, Memoli M, 2014). Un estudio realizado en 2015, en 42 pacientes inmunosuprimidos, demostró que 69% seguían positivos a influenza (RT-PCR) el día 1: los días 3, 6 y 9, la mayoría de los pacientes evaluados no habían eliminado el virus. Dos de cinco pacientes evaluados después del día 9 continuaron diseminando el virus hasta el día 15. Se detectó virus H1N1pdm09 H275Y en muestras de cuatro pacientes (de 52 a 61 años de edad), uno de los cuales tuvo diseminación viral prolongada; la prevalencia de resistencia fue de 17%.	
Rc	Las pruebas de resistencia a los INA se pueden considerar en pacientes inmnosuprimidos con influenza, que tengan evidencia de replicación viral persistente (RT-PCR positiva después de 7 a 10 días de tratamiento antiviral).	**Fuerte** **GRADE** *Gaur A, 2010* *Thorlund K, 2011* *Graitcer S, 2011* *Mosqueda G, 2015*
R	Las pruebas de resistencia a los INA se pueden considerar en pacientes que desarrollen influenza confirmada durante o inmediatamente después de la quimioprofilaxis con INA.	**Débil** **GRADE** *Gaur A, 2010* *Thorlund K, 2011* *Graitcer S, 2011* *Mosqueda G, 2015*
R	Las pruebas de resistencia a los INA se pueden considerar en pacientes inmunocomprometidos con sospecha o confirmación de influenza, con síntomas respiratorios persistentes después de 7 a 10 días de tratamiento antiviral.	**Débil** **GRADE** *Gaur A, 2010* *Thorlund K, 2011* *Graitcer S, 2011* *Mosqueda G, 2015*

R	Las pruebas de resistencia a los INA se pueden considerar en pacientes con influenza confirmada por laboratorio, que recibieron dosis subterapéuticas de INA y que permanecen clínicamente enfermos (pacientes con vómitos, intolerancia gástrica, mujeres embarazadas, entre otros).	**Débil GRADE** *Gaur A, 2010 Thorlund K, 2011 Graitcer S, 2011 Mosqueda G, 2015*
R	Las pruebas de resistencia a los INA se pueden considerar en pacientes con influenza grave, que no mejoran con el tratamiento con los INA y que tienen evidencia de replicación viral persistente (RT-PCT positiva después de 7 a 10 días de tratamiento antiviral).	**Débil GRADE** *Gaur A, 2010 Thorlund K, 2011 Graitcer S, 2011 Mosqueda G, 2015*
✓	Las pruebas de resistencia antiviral pueden considerarse en contactos de pacientes con enfermedad clínica de influenza resistente.	**PBP**

Pregunta 18. ¿Cuáles son las principales complicaciones y secuelas en los pacientes con influenza?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La infección por influenza frecuentemente se limita a la vía área superior, sin embargo, en el huésped susceptible de complicaciones se puede desarrollar a nivel pulmonar y extrapulmonar. Las complicaciones pulmonares y la coinfección bacteriana son las más frecuentes. Se encontró una revisión de las complicaciones pulmonares en la influenza. **Neumonía bacteriana**: un estudio realizado en Francia, en 23 UCI durante la pandemia A(H1N1) de 2009, estudió 103 casos confirmados de influenza A; 48 (46.6%) tenían coinfección bacteriana confirmada. La frecuencia de neumonía bacteriana superpuesta en todos los pacientes críticos fue de 20% a 32%. Distinguir neumonía por influenza, de la influenza complicada con neumonía bacteriana puede ser difícil. En el mismo estudio, 19 de los coinfectados tenían estudio de procalcitonina, usando un punto de corte de procalcitonina de 0.8 pudieron distinguir de neumonía viral de la neumonía bacteria, con una sensibilidad de 91% y especificidad de 68%. Cuando se combina la prueba de procalcitonina con el punto de corte de 0.8 con la condensación alveolar radiológica, es fuertemente sugestivo de coinfección bacteriana. Otro estudio mediante un metaanálisis mostró que la procalcitonina es sensible (rango 74.1% a 100%) pero no específica (52.5% a 70%). Esta estrategia ha mostrado que minimiza el uso de antibióticos sin comprometer los resultados del paciente.	**Baja a muy baja GRADE** *Daoud A, 2019 Sellers A, 2017*

Infección fúngica: la ruptura del epitelio respiratorio que ocasiona el virus de la influenza junto con el deterioro del sistema inmune, predispone a infecciones por hongos. Las invasiones fúngicas que complicaron la infección por influenza en la pandemia de 2009 se observaron en 12.9% de los casos. La incidencia de aspergilosis invasiva es reportada por arriba de 16%, con una mortalidad de 47 % a 61% después de la infección por influenza. La aspergilosis invasiva ha sido reportada en pacientes immunocomprometidos o immunocompetentes con una media de aparición de 5.5 días posterior al diagnóstico de influenza. Un estudio durante la temporada 2015 a 2016 mostró que seis de ocho pacientes de la UCI con influenza, tenían aspergilosis aislada en espécimen respiratorio; cinco fueron clasificados como enfermedad invasiva contra ninguno de los pacientes que no tenían influenza. Ninguno de los pacientes tenía inmunosupresión. Se trataron con antiviral más antifúngico; murieron tres de los cinco casos, el uso de corticoesteroides sistémicos durante la hospitalización y el retraso en el diagnóstico de sobreinfección por hongos fueron asociados a peor pronóstico. El *Pneumocistis jirovechi* se reportó en un paciente con trasplante de médula ósea que estaba en tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped e influenza A, sobrevivió a la terapia agresiva para ambas infecciones. Otro caso fue descrito en un paciente con HIV.

Neumonía organizada criptogénica: se conoce que el virus de la influenza ocasiona una tormenta de citocinas, las cuales causan daño al epitelio respiratorio. Esto altera la inmunidad del huésped y deteriora la depuración mucociliar, lo cual predispone al tejido pulmonar a neumonía organizada. La neumonía organizada debe sospecharse en pacientes que desarrollan empeoramiento de la fiebre y de la tos dentro de las semanas tres a cinco, después de la mejoría inicial de los síntomas de influenza. En un estudio de incluyó 50 pacientes con neumonía organizada idiopática, muchos de ellos tenían historia sugestiva de neumonía viral de lenta resolución de semanas a pocos meses. La prednisona permanece como el tratamiento de elección resultando usualmente en resolución completa o parcial de los cambios fibróticos.

Exacerbación de EPOC o del asma: un estudio que investigó a 170 pacientes con exacerbación contra 96 estables, en control por tres años; reportó que se detectó infección viral en 47.6% de los pacientes con exacerbación y en 25% de los estables; los virus identificados fueron adenovirus, sincitial respiratorio e influenza. El virus de la influenza fue uno de los menos comunmente involucrado en la exacerbación del EPOC y del asma. Entre los niños y adultos hospitalizados por influenza, el antecedente de asma fue reportado en 24% a 50% y de EPOC en 36% de los adultos.

Exacerbación de fibrosis quística (FQ): hay una alta incidencia de exacerbaciones de FQ en la temporada de influenza en comparación con el verano (595/10 000 personas mes contra

549.6/10 000 personas mes). Un excedente de 2.1% de exacerbaciones de FQ ocurren en la temporada de influenza, lo que implica su papel en la exacerbación.

Síndrome de diestrés respiratorio agudo (SDRA): es difícil caracterizar a los pacientes susceptibles de desarrollar el SDRA. La influenza A(H1N1)pdm09 se asoció más como causa del SDRA cuando se comparó con la AH3N2 (OR 0.5; IC 95%, 0.3 a 0.5) y la influenza B (OR 0.5; IC 95%, 0.4 a 0.6). En 2009 con la pandemia de AH1N1 se encontraron como factores de riesgo destacados para desarollar el sindrome la edad de 36 a 55 años (OR 1.5, IC 95%: 1.2 a 2.0), el embarazo (OR 3.0, IC 95%: 1.3 a 6.9) y la obesidad (OR 1.8, IC 95%: 1.1 a 3.0). Cuando se comparó el SDRA causado por AH1N1 con otras causas del SDRA, se encontró que en el grupo AH1N1, los pacientes fueron significativamente más jóvenes, 39 años contra 51 años de edad (p=0.02), además tuvo mayor porcentaje de mujeres embarazadas, 14.3% contra 0%, p= 0.035. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos.

Se encontró una RS que incluyó 241 estudios observacionales, que describe las complicaciones extrapulmonares reportadas en la literatura; la calidad está limitada por la naturaleza de su diseño y los factores confusores que se pudiesen involucrar, además puede presentar sesgo de publicación, por la extensa cantidad de literatura generada durante la epidemia de 2009.

Complicaciones cardiovasculares. La miocarditis definida como síntomas con la elevación de las enzimas cardiacas y hallazgos ecocardiográficos, estuvo presente en 0.4% a 13% de los adultos hospitalizados con influenza documentada. En pacientes con influenza fatal, los hallazgos histopatológicos clásicos de infiltración celular y necrosis de miocitos se encontraron en 30% a 50% de las autopsias sin sospecha clínica de involucro cardiaco. Por subtipo viral, la miocarditis es más frecuente en la influenza A(H1N1)pdm09 (70%9, seguida de Influenza B (11%) y A H3N2 (4%). El cuadro clínico se manifiesta cuatro a siete días posterior a los síntomas iniciales de influenza, con dolor torácico, disnea, síncope, hipotensión y arritmia. La miocarditis frecuentemente ocurre en ausencia de complicaciones respiratorias graves. Se encontró un estudio que reportó que solo 40% (6 de 15 pacientes) tenían también neumonía documentada. Un 97%, 34 de 36 pacientes, solicitaron atención hospitalaria por manifestaciones cardiovasculares más que por síntomas respiratorios. Los que desarrollaron miocarditis, 30% tenían derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca por hipocinesia regional o global en el ecocardiograma o presente en 84% de la IRM. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca, 62% requirieron terapia avanzada de soporte cardiaco. La mortalidad de los pacientes con miocarditis relacionada con influenza fue 23%. Un estudio en veteranos, incluyó 600 pacientes positivos a influenza, 24% tenían lesión cardiaca aguda, 80% de los cuales ocurrieron dentro de los tres días del diagnóstico de influenza y 49% de estos tuvieron infarto al miocardio. Otra observación fue que la

incidencia del infarto al miocardio disminuyó en los siguientes 60 días de la vacunación con virus inactivados contra influenza. En un estudio de serie de casos, el efecto fue más fuerte en las primeras dos semanas después de la vacunación, con una reducción del infarto al miocardio de 32% (IRR 0.82; IC 95%, 0.75 a 0.90) entre los 25 a 59 días postvacuna, los resultados fueron similares a otro estudio doble ciego placebo controlado de 658 pacientes con enfermedad arterial coronaria (HR 0.54, IC 95% 0.29 a 0.99). Otro estudio de casos y controles (75 000 pacientes) encontró una reducción del infarto (OR 0.81; IC 95%, 0.77 a 0.85). El estudio FLUVACS (ensayo prospectivo sobre vacunación antigripal en pacientes con síndromes coronarios agudos) incluyó 100 sujetos con infarto nuevo, los cuales fueron aleatorizados para recibir vacuna, reportó disminución de la muerte cardiovascular, infarto no fatal e isquemia grave a seis meses (RR 0.50; IC 95%, 0.29 a 0.85) comparado con placebo. Otro estudio de casos y controles que incluyó 218 sujetos, reportó efecto protector contra un nuevo infarto (OR 0.33; IC 95%, 0.13 a 0.82). Un estudio retrospectivo con 1 378 sujetos, no encontró reducción en eventos subsecuentes de infarto. Un estudio retrospectivo que evaluó el efecto de los INA sobre la tasa de recurrencia de enfermedad cardiovascular posterior a infección por influenza; se les prescribió oseltamivir a los pacientes, y quienes recibieron el tratamiento dentro de las primeras 48 h de la enfermedad tuvieron menos recurrencia de infarto al miocardio (0.2% contra 1.4%, p <0.005) y menos efectos cardiacos combinados dentro de los 30 días (OR 0.417; IC 95%, 0.35 a 0.50).

Complicaciones neurológicas. En cuanto a evento vascular cerebral (EVC) solo hay dos casos reportados, el riesgo de EVC se ve reducido en vacunados en el año de comparación de un estudio francés (OR 0.50; IC 95%, 0.26 a 0.94), esta protección fue más fuerte en personas menores de 75 años de edad, el resultado fue similar en un estudio alemán que mostró reducir el riesgo de EVC tras la vacunación (OR 0.46, IC 95%, 0.28 a 0.77). En contraste, un estudio en 23 000 pacientes no encontró asociación entre la vacuna y la reducción de EVC. Hay 28 casos reportados de encefalitis asociada a influenza, 61% en A(H1N1), 14% relacionados a influenza A(H3N2), 11% a influenza B y 14% a otros virus A. El 68% de los pacientes tenían entre 20 y 86 años de edad, en 88% se presentó dentro de la primera semana de la enfermedad viral.

El síndrome de Guillain-Barré fue documentado en cinco pacientes; 40% fueron mujeres, 4 de 5 (80%) eran menores de 40 años de edad, todos asociados a influenza A, los síntomas los desarrollaron dentro de la primera semana de la influenza.

La narcolepsia es un trastorno del sueño caracterizado por somnolencia excesiva, que puede asociarse o no a cataplejía. Un análisis retrospectivo en China, que incluyó 629 pacientes con inicio de narcolepsia, demostró un incremento de tres veces la incidencia de narcolepsia después de la influenza pandémica AH1N1 en 2009. El 96% de los pacientes que

desarrollaron narcolepsia no estaban vacunados, sugiriendo que la asociación es con la infección viral y no con la vacuna.

Complicaciones musculares. Se han informado 27 casos de rabdomiólisis, 15 (55%) fueron mujeres, entre 19 y 86 años de edad, 44% fueron mayores de 60 años de edad. El inicio de los síntomas fue en el curso de la enfermedad. La frecuencia de rabdomiólisis ligada por subtipo fue de 88% para influenza A y 12% para influenza B. El diagnóstico se realizó por medio de la medición de la CK, la mioglobina en orina o con la biopsia muscular. De 18 pacientes en México con A(H1N1)pdm09, 62% tenían elevación moderada de creatinincinasa (CK). La elevación de la CK se asoció con mayor duración de la ventilación mecánica (15 contra 11 días, $p<0.001$), y con más días de estancia en la UCI (13 contra 8 días, $p= 0.01$). La rabdomiólisis puede conducir a falla renal por obstrucción tubular por exceso de mioglobina, lesión tubular directa o vasoconstricción de los vasos renales. De los 27 casos, 16 (59%) tenían falla renal y 12 (44%) requirieron terapia de reemplazo. De los que requirieron terapia de reemplazo se recuperaron 83% antes del alta hospitalaria; uno murió y otro continúo con terapia de reemplazo renal posterior al alta.

Complicaciones oculares. El virus puede invadir la conjuntiva, manifestandose como conjuntivitis, menos frecuente como retinopatía, síndrome de derrame uveal y neuritis óptica. El subtipo H7 tiene mayor trofismo ocular. En el brote de A(H7N7), en Holanda, 91% (75 de 82) presentaron conjuntivitis como manifestación única y 6% tuvieron conjuntivitis más enfermedad similar a influenza. Un estudio de 194 individuos con A(H7N7), la profilaxis con oseltamivir redujo significativamente el riesgo de infección (OR 0.14; IC 95%, 0.078 a 0.23) con un OR 0.031 (IC 95% 0.008 a 0.73), sugiriendo que el oseltamivir puede ser eficaz en la conjuntivitis por influenza. La conjuntivitis en A(H1N1)pdm09 también fue reportada en un estudio que incluyó 89 pacientes, de estos pacientes 58 (65%) tuvieron conjuntivitis, 7 (8%) síndrome de derrame uveal y 3 (3%) neuritis óptica. Estos últimos dos fueron tratados con corticoesteroides.

Complicaciones renales. Estudios observacionales calculan la incidencia de 18% a 66% en pacientes de la UCI. Pueden requerir terapia de reemplazo renal durante su hospitalización 8% a 22% de los pacientes. Los factores de riesgo reportados para desarrollar lesión renal aguda son: obesidad, enfermedad renal crónica previa, gravedad de la enfermedad al ingreso evaluado por Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II y con Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) y mayor edad.

Una gran cohorte prospectiva de A(H1N1)pdm09 sugiere que solo Acute Kidney Injury (AKIN) categoría III, es factor independiente asociado a mortalidad.

Complicaciones hepáticas. La elevación de la AST y la ALT pueden depender del subtipo especifico del virus de la influenza, 97 pacientes con A(H1N1)pdm09 elevaron 25% la AST

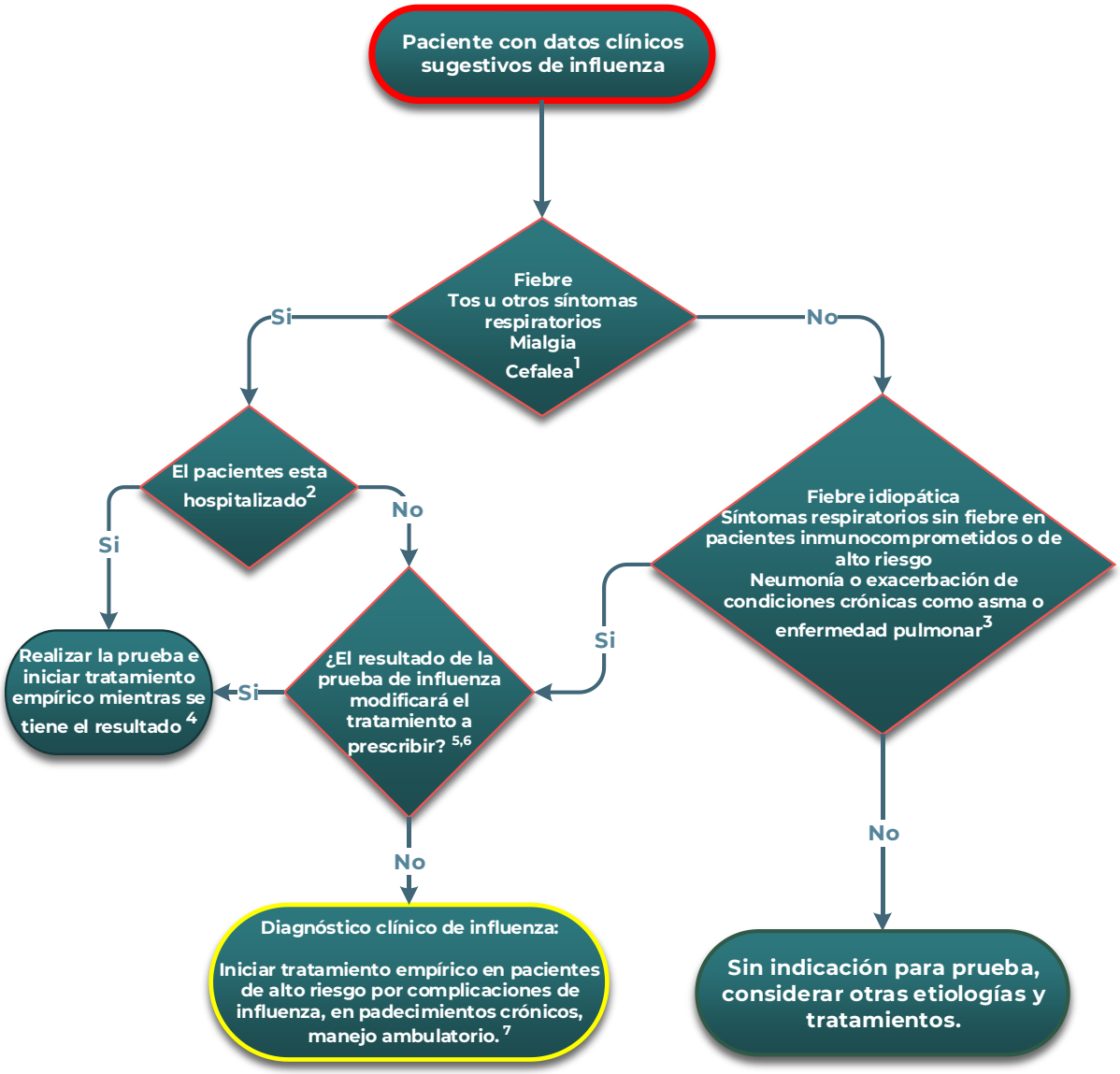
	y 26% la ALT comparado con 86 pacientes de influenza estacional (18% AST y 7.36% ALT). La elevación fue más frecuente en casos graves de influenza A(H5N1): 60% (6 de 11) elevaron las transaminasas y en A(H7N9) 66% (73 de 111). La elevación de las enzimas hepáticas posiblemente sea secundaria a la inflamación sistémica mediada por el virus, la cual está presente en un porcentaje significativo de casos, sugiriendo que el monitoreo de las enzimas hepáticas debe realizarse con atención. **Tromboembolia pulmonar (TEP)**. En estudios postmorten, de ocho casos de influenza fatal A(H1N1), 75% presentaron TEP contra 5% de los pacientes de la UCI general. Un estudio de casos y controles, no identificó a la infección por influenza como factor de riesgo independiente para TEP (OR 0.22; IC 95% 0.03 a 1.72). Otro estudio retrospectivo de 119 pacientes con A(H1N1)pdm09, reportó que solo 5.9% (7 de 119) tenían evento trombótico significativo, TVP, TEP o IM. Un estudio francés de casos y controles, con 1 454 adultos, encontró que la vacuna se relacionó con la reducción del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (OR 0.74; IC 95%, 0.57 a 0.97). **Complicaciones hematológicas**. El síndrome urémico hemolítico se reportó en cuatro casos. El síndrome hemofagocítico, se reportó en una revisión postmorten de seis pacientes con influenza A(H5N1; se encontró que todos tenían evidencia de hemofagocitosis en la autopsia de médula ósea. En otro reporte de tres casos, dos tenían enfermedad autoinmune previa, lupus y AR, estos fueron tratados con altas dosis de cortociesteroides y uno además con inmunoglobulina intravenosa (IVIG), ambos sobrevivieron. **Complicaciones endocrinas**. Los pacientes con diabetes mellitus son considerados de alto riesgo por el CDC para infectarse de influenza. La cetoácidosis y el coma hiperosmolar han sido asociados a influenza, sin embargo, son reportes de casos donde no se puede definir si es una exacerbación de una condición subyacente o una verdadera complicación por el virus de la influenza, se debe mantener un alto umbral de sospecha.	
Rc	Las complicaciones son frecuentes en la infección por influenza, empeoran el pronóstico y deben diagnosticarse y tratarse oportunamente. Las complicaciones más frecuentes son pulmonares por coinfección (por bacterias y hongos), cardiovasculares y renales.	**Fuerte** **GRADE** *Daoud A, 2019* *Sellers A, 2017*
R	La neumonía bacteriana es la complicación pulmonar más frecuente en la influenza. Debe tenerse un umbral de sospecha muy alto cuando la exploración pulmonar es anormal.	**Fuerte** **GRADE** *Daoud A, 2019*

R	El valor de procalcitonina >0.8, ha sido aceptado en la influenza para discriminar la coinfección bacteriana.	**Débil GRADE** *Daoud A, 2019*
R	En influenza grave con afectación pulmonar y falta de respuesta al tratamiento, se debe descartar la coinfección fúngica, y a su vez se recomienda descartar la aspergilosis invasiva, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes. La sobreinfección se presenta 5.5 días posterior al diagnóstico de influenza.	**Fuerte GRADE** *Daoud A, 2019*
R	La neumonía organizada criptogénica debe sospecharse en pacientes con empeoramiento de la fiebre y la tos, tres a cinco semanas después de la mejoría de los síntomas de la influenza.	**Débil GRADE** *Daoud A, 2019*
R	Las exacerbación de las enfermedades pulmonares crónicas en temporada de influenza, deben sospecharse que sean secundarias a la infección por virus de la influenza.	**Fuerte GRADE** *Daoud A, 2019*
R	Los factores de riesgo para desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) son el virus A(H1N1)pdm09, edad entre 36 a 55 años, embarazo y obesidad; por lo que deben ser vigilados estrechamente y referidos oportunamente al presentar desaturación o anormalidades en la exploración pulmonar.	**Fuerte GRADE** *Daoud A, 2019*
R	Sí se presenta dolor torácico, disnea, síncope, hipotensión o arritmia, cuatro a siete días después de haber iniciado los síntomas de influenza, se debe sospechar de miocarditis, por lo que se recomienda solicitar enzimas cardiacas y realizar el abordaje pertinente.	**Débil GRADE** *Sellers A, 2017*
R	En casos confirmados de miocarditis que desarrollen falla cardíaca, debe considerarse referir a un centro con infraestructura para dar terapia avanzada de soporte cardíaco.	**Fuerte GRADE** *Sellers A, 2017*
R	En pacientes con influenza grave, es recomendable la vigilancia estrecha de la CK, la mioglobina y de la función renal. La terapia de reemplazo renal es efectiva en casos de falla renal secundaria a rabdomiólisis.	**Fuerte GRADE** *Sellers A, 2017*

R	La elevación de las enzimas hepáticas está presente en 25% de los casos y hasta en 60% de los casos graves, por lo que se sugiere en los casos graves el monitoreo de las enzimas hepáticas.	**Débil GRADE** *Sellers A, 2017*
R	Se recomienda prestar atención a las complicaciones neurológicas. En la primera semana de la enfermedad se presentan casos de encefalitis o encefalopatía asociadas a influenza; síndrome de Guillain-Barré más frecuente en la influenza A.	**Débil GRADE** *Sellers A, 2017*
R	En pacientes con somnolencia excesiva y antecedente de infección por influenza, sospechar de narcolepsia. Es recomendable referirlos a un centro con atención especializada.	**Débil GRADE** *Sellers A, 2017*
R	La tromboprofilaxis estándar es recomendable por el riesgo de TEP en pacientes con inmovilización prolongada durante la hospitalización.	**Débil GRADE** *Sellers A, 2017*
R	El subtipo H7 tiene mayor trofismo ocular, las manifestaciones incluyen conjuntivitis, retinopatía, síndrome de derrame uveal y neuritis óptica. Se recomienda evaluar que se lleve a cabo el estudio oftalmológico si se presentan alteraciones oculares durante el cuadro de influenza.	***Fuerte GRADE*** *Sellers A, 2017*
R	El síndrome urémico hemolítico y el síndrome hemofagocítico se han informado en pocos casos de influenza. Se recomienda tenerlos presentes.	**Débil GRADE** *Sellers A, 2017*
R	La cetoácidosis y el coma hiperosmolar han sido asociados a influenza, se debe mantener un umbral de sospecha alto, sobre todo en pacientes con riesgo de diabetes o antecedentes de la misma.	**Débil GRADE** *Sellers A, 2017*
✓	La influenza es una enfermedad habitualmente autolimitada, sin embargo, cuando se presentan complicaciones pulmonares o extrapulmonares pone en riesgo la vida, en estos casos debe referirse al paciente para el abordaje y el manejo integral, con la participación de especialistas en neumología, infectología, nefrología, medicina crítica, medicina interna y de cualquier otro especialista que se requiera.	**PBP**

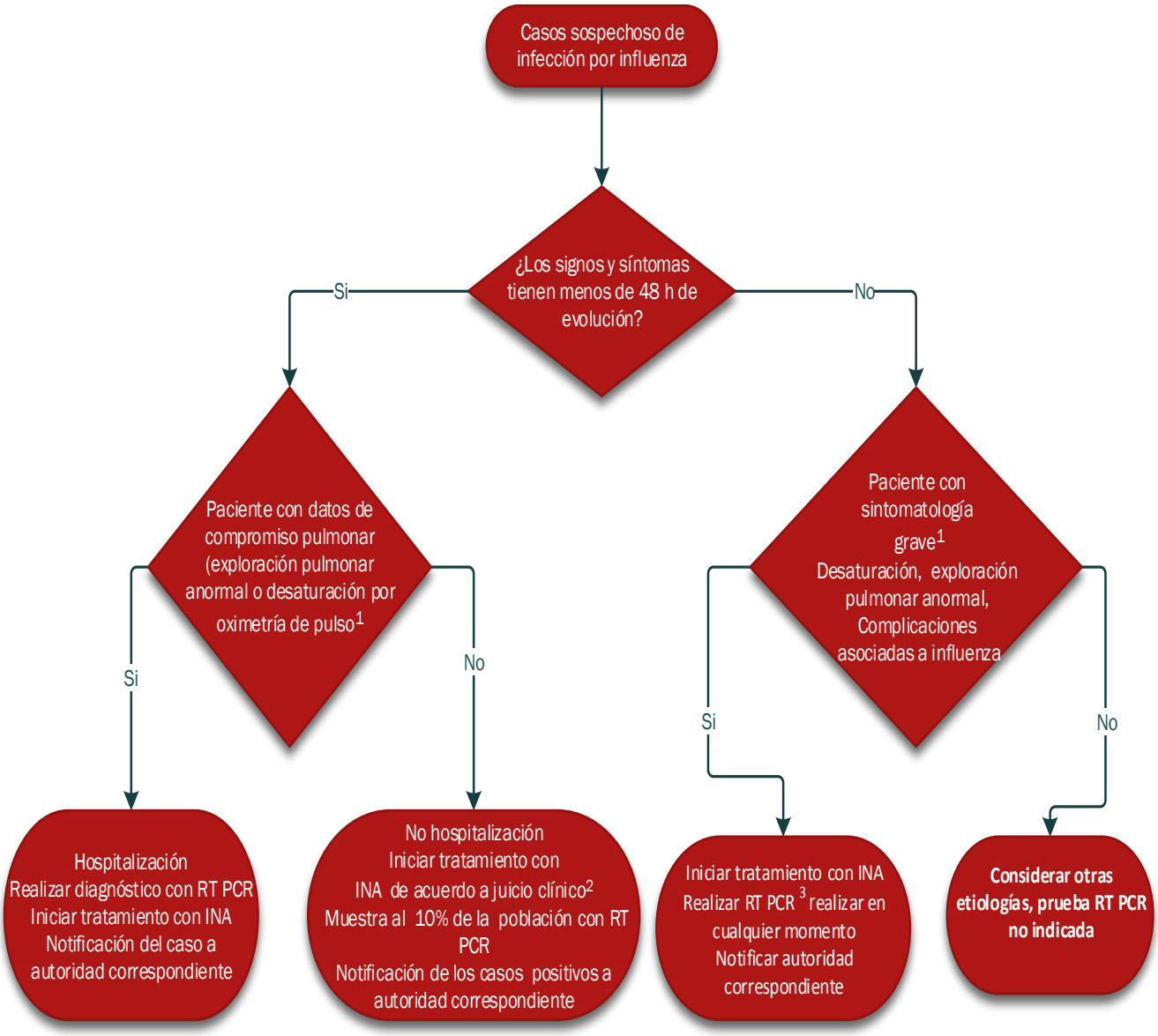
3. ANEXOS

3.1. Diagramas de flujo



1. La toma de decisión debe basarse en signos y síntomas de influenza y factores epidemiológicos.
El inicio empírico del tratamiento antiviral no debe retrasarse a la espera de la confirmación diagnóstica.
El tratamiento antiviral es clínicamente más benéfico cuando se empieza lo más cercano al inicio del padecimiento.
2. Signos y síntomas de influenza no complicada
3. Manifestaciones clínicas y complicaciones asociadas con influenza y personas con alto riesgo de complicaciones por influenza
4. Debe realizarse prueba de detección a todo paciente hospitalizado con sospecha de influenza, para propiciar la detección temprana e iniciar medidas de control esenciales para prevenir un brote nosocomial
5. La prueba de influenza puede realizarse para informar la decisión en el uso de antibióticos o la continuación de medicamento antiviral, otros métodos diagnósticos, considerar manejo ambulatorio o para hacer recomendaciones informadas a pacientes que viven con personas en alto riesgo de complicaciones por la influenza
6. Las pruebas para influenza pueden informar el inicio de acciones de control de infecciones
7. El tratamiento antiviral se recomienda en pacientes ambulatorios con sospecha de influenza y con alto riesgo de complicaciones o aquellos con enfermedades progresivas que no requieran hospitalización. El tratamiento antiviral del paciente ambulatorio sin riesgo alto de complicaciones puede ser considerado con base en el juicio clínico si acude a consulta dentro de los primeros días del inicio del padecimiento.

Detección de casos graves de influenza



1. Criterios de referencia a nivel superior

2. Ver recomendaciones de tratamiento

3. En general, no se recomienda después de 48 h en inmunocompromiso, puede ser en cualquier momento

3.2. Cuadros o figuras

Cuadro 1. Alto riesgo de complicación por influenza

PERSONAS CON ALTO RIESGO DE COMPLICACIONES POR INFLUENZA
Niños de menos de 5 años de edad, especialmente de menos de 2 años de edad
Adultos mayores de 65 años de edad
Personas con enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma), cardiovascular (excepto hipertensión por si sola), renal, hepática, hematológica (incluyendo enfermedad de células falciformes o trastornos metabólicos (incluyendo diabetes mellitus) o condiciones neurológicas y del neurodesarrollo (incluyendo trastornos del cerebro, médula espinal, nervios periféricos y músculos, parálisis cerebral, epilepsia (trastornos convulsivos). Ataques, dishabilidad intelectual (retraso mental), deterioro en el desarrollo moderado a grave, distrofia muscular o daño de médula espinal
Personas con inmunosupresión, incluyendo aquellas causadas por medicamentos o por infección por el VIH
Mujeres embarazadas o en postparto (dentro de las 2 semanas después del parto)
Niños y adolescentes hasta los 18 años de edad, que estén recibiendo medicamentos que contengan aspirina o salicilatos, y quienes pueden estar en riesgo de experimentar síndrome de Reye después de la infección por el virus de influenza
Personas con Obesidad (IMC mayor a 40)
Desordenes sanguíneos
Residentes de casas hogar, guarderías u otras estancias de cuidados crónicos.

Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2017–18 influenza season. MMWR Recomm Rep 2017; 66:1–20.

Cuadro 2. Signos de advertencia

PERSONAS CON SIGNOS DE ADVERTENCIA QUE DEBEN RECIBIR ATENCIÓN MÉDICA INMEDIATA	
Niños	**Adultos**
Respiración acelerada o problemas para respirar	Dificultad para respirar o falta de aire
Coloración azulada en los labios o el rostro	Dolor o presión constante en el pecho o abdomen
Se expande la caja torácica al respirar	Mareos persistentes, confusión, dificultad para despertarse
Dolor de pecho	Convulsiones
Dolor muscular intenso (el niño se rehúsa a caminar)	No orina
Deshidratación (no orina por 8 horas, tiene la boca seca y al llorar no tiene lágrimas)	Dolor muscular intenso
No está alerta, ni interactúa cuando está despierto	Debilidad o inestabilidad intensa
Convulsiones	Fiebre o tos que mejora pero reincide o empeora
Fiebre por encima de los 40 °C	Agravamiento de las afecciones crónicas
En el caso de niños menores de 12 semanas de edad, cualquier cuadro febril	
Fiebre o tos que mejora pero reincide o empeora	
Agravamiento de las afecciones crónicas	

Cuadro 3. Quimioprofilaxis y tratamiento de la influenza

TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIS ANTIVIRAL DE LA INFLUENZA (Dosis y recomendaciones)		
Antiviral y grupo de edad	**Tratamiento**	**Quimioprofilaxis**
Oseltamivir		
Adultos	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Embarazadas (cualquier trimestre)[a]	75 mg dos veces al día [b]	75 mg una vez al día [b]
Niños de 1 año o más de edad, ≤15 kg	30 mg dos veces al día	30 mg una vez al día
Niños >15 a 23 kg	45 mg dos veces al día	45 mg una vez al día
Niños >23 a 40 kg	60 mg dos veces al día	60 mg una vez al día
Niños >40 kg	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Lactantes de 9 a 11 meses de edad	3.5 mg/kg por dosis por día	3.5 mg/kg por dosis por día [c]
	3 mg/kg por dosis por día	3 mg/kg por dosis por día [c]
Infantes a término de 0 a 8 meses de edad	3 mg/kg por dosis por día	3 mg/kg una vez por día si tiene 3 meses o más; no recomendado en infantes menores a 3 meses.
Infantes pretérmino	Ver detalles en pie de página [a]	sin datos
Zanamivir		
Adultos	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg), dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg), una vez al día
Niños ≥ 7años de edad	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg), dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg), una vez al día
Baloxavir		
≥12 años de edad y en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología De 40 a 80 kg	40 mg vía oral, dosis única	40 mg vía oral, dosis única [d]
≥12 años y en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología >80 kg	80 mg vía oral, dosis única	80 mg vía oral, dosis única [d]

Abreviaturas: mg: miligramo, kg: kilogramo NA: no aplica

a La dosificación basada en peso para recién nacidos pretérmino es más baja que la de recién nacidos a término, ya que pueden tener una depuración más baja de oseltamivir por inmadurez en su función renal, pudiendo resultar en concentraciones altas del medicamento para este grupo de edad. A través de información del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, el Grupo de Estudio Colaborativo en Antivirales diseñó las bases para la dosificación en infantes pretérmino utilizando su edad posmenstrual (edad gestacional + edad cronológica): 1.0 mg/kg por dosis oral, dos veces al día, para <38 semanas de edad posmenstrual; 1.5 mg/kg por dosis oral dos veces al día para 38 a 40 semanas edad postmenstrual; 3.0 mg/kg por dosis oral dos veces al día, para >40 semanas de edad postmenstrual. En infantes prematuros extremos (<28 semanas), favor de consultar al infectólogo pediatra.

b Basados en datos de farmacocinética en el embarazo, sin importar el trimestre, se predice que una dosis de 105 mg dos veces al día resulte en una exposición efectiva similar a la de personas adultas no embarazadas. Algunos expertos recomiendan 150 mg dos veces al día en mujeres embarazadas con influenza grave. Se desconoce la dosis óptima de profilaxis en mujeres embarazadas.

c La Academia American de Pediatría recomienda 3.5 mg/kg por dosis dos veces al día; la dosis aprobada por el CDC y la FDA es de 3 mg/kg por dosis dos veces al día para niños de 9 a 11 meses de edad.

d Referencia: Single-dose baloxavir for the prevention of influenza among household contacts: a randomized, double-blinded, placebo controlled post-exposure prophylaxis study (blockstone) Enrolled HHC were randomized 1:1 to either a single, weight-based oral dose of BXM, or placebo.

Cuadro 4. Recomendaciones de vacunas contra neumococo en adultos

RECOMENDACIONES PARA VACUNA CONJUGADA CONTRA NEUMOCOCO (VCN13) Y VACUNA POLISACÁRIDA CONTRA NEUMOCOCO (VPSN23S) ENTRE ADULTOS MAYORES DE 19 AÑOS					
Grupo de Indicación Médica	Condición Médica Subyacente	VCN13 para personas > 19 años	VPSN23S para personas de 19 a 64 años	VCN13 para personas mayores de 65 años	VPSN23 para personas >65 años
Personas inmunocompetentes	Ninguna	No recomendación	1 dosis, si VCN13 se ha dado, entonces dar VPS23S ≥1 año después de VCN13	1 dosis Basado en evaluación clínica Adultos pueden recibir máximo una dosis de VCN13 Si se aplicó primero VPSN23 aplicar ≥ 1 año después VCN13	1 dosis si nunca se aplicó Adultos pueden recibir máximo 3 dosis de VPSN23 con diferencia de 5 años durante su vida
Personas inmunocompetentes con factores de riesgo	Alcoholismo Enfermedad cardiaca crónica[&] Enfermedad hepática crónica Enfermedad Pulmonar crónica[&] Tabaquismo Diabetes Mellitus Implantes coclear Fistula de LCR	1 dosis Si se aplicó primero VPSN23, aplicar ≥1 año después VCN13	1 dosis, si VCN13 se ha dado entonces dar VPS23S ≥ 1 año después de VCN13	1 dosis Basado en evaluación clínica Si se aplicó primero VPSN23 aplicar ≥ 1 año después VCN13	1 dosis en pacientes naive, si VCN13 se ha dado ya, entonces dar VPSN23S ≥1 año después de VCN13 y ≥ 5 años después de cualquier dosis de VPSN23S
		1 dosis Si se aplicó primero VPSN23, aplicar ≥ 1 año después VCN13	1 dosis ≥ 8 semanas después de VCN13	1 dosis si no hay vacunación previa con VCN13 Esperar >= 1año si se aplicó primero VPSN23	1 dosis ≥ 8 semanas después de VCN13 y ≥ 5 años VPS23
Personas inmunocomprometidas	Asplenia adquirida o congénita Enfermedad de células falciformes/otras hemoglobinopatías Falla renal crónica	1 dosis Si se aplicó primero VPSN23, aplicar ≥ 1 año después VCN13	2 dosis, 1era dosis ≥ 8 semanas después de VCN13 y 2da dosis ≥ 5 años después de	1 dosis si no hay vacunación previa con VCN13 Esperar ≥ 1 año si se aplicó	1 dosis ≥ 8 semanas después de VCN13 y ≥ 5 años después de cualquier

	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas ** Malignidades generalizadas Infección por el VIH Enfermedad e Hodgkin Inmunosupresión iatrogénica ++ Leucemia Mieloma Múltiple Síndrome Nefrótica Trasplante de órgano sólido		la dosis de VPS23	primero VPSN23	dosis de VPSN23S

&Incluye falla cardiaca congestiva y cardiomiopatía.
** Incluye deficiencia humoral-B y de linfocitos T, deficiencias del complemento particularmente C1,C2,C3 y C4) y trastornos fagocíticos (excluyendo enfermedad granulomatosa crónica).
†† Enfermedades que requieren tratamiento con drogas inmunosupresoras incluyendo esteroides sistémicos a largo plazo, terapia de radiación.

https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html

Cuadro 5. Recomendaciones de vacunas contra neumococo en niños

RECOMENDACIONES DE LA VACUNA CONJUGADA CONTRA NEUMOCOCO (VCN13) EN NIÑOS DE 2 A 59 MESES Y HASTA LOS 18 AÑOS DE EDAD		
Dosis	**Edad y frecuencia**	**Observaciones**
Primera	2 meses	Edad mínima 6 semanas
Segunda	4 meses	Intervalo mínimo de 4 semanas entre la primera y la segunda dosis
Tercera	6 meses	Intervalo mínimo de 8 semanas entre la segunda y tercera dosis
Cuarta	12 a 15 meses	
Para niños no vacunados de 7 o más meses de edad requieren menos dosis		
2 dosis más refuerzo	7 a 11 meses	
2 dosis*	12 a 23 meses	Sin refuerzo
1 dosis	24 a59 meses	Sin refuerzo
2 dosis*	24 a 71 meses**	
1 dosis si no hay antecedente de vacunación previa con VCN13	A partir de los 6 años a los 18* años de edad	

*Separadas por lo menos 8 semanas
** Niños con enfermedades crónicas como patología cardiaca, diabetes, fístula de Líquido Cefalorraquídeo, implante coclear, enfermedad de células falciformes, hemoglobinopatías, asplenia funcional o anatómica, infección por el VIH, condiciones de inmunocompromiso.

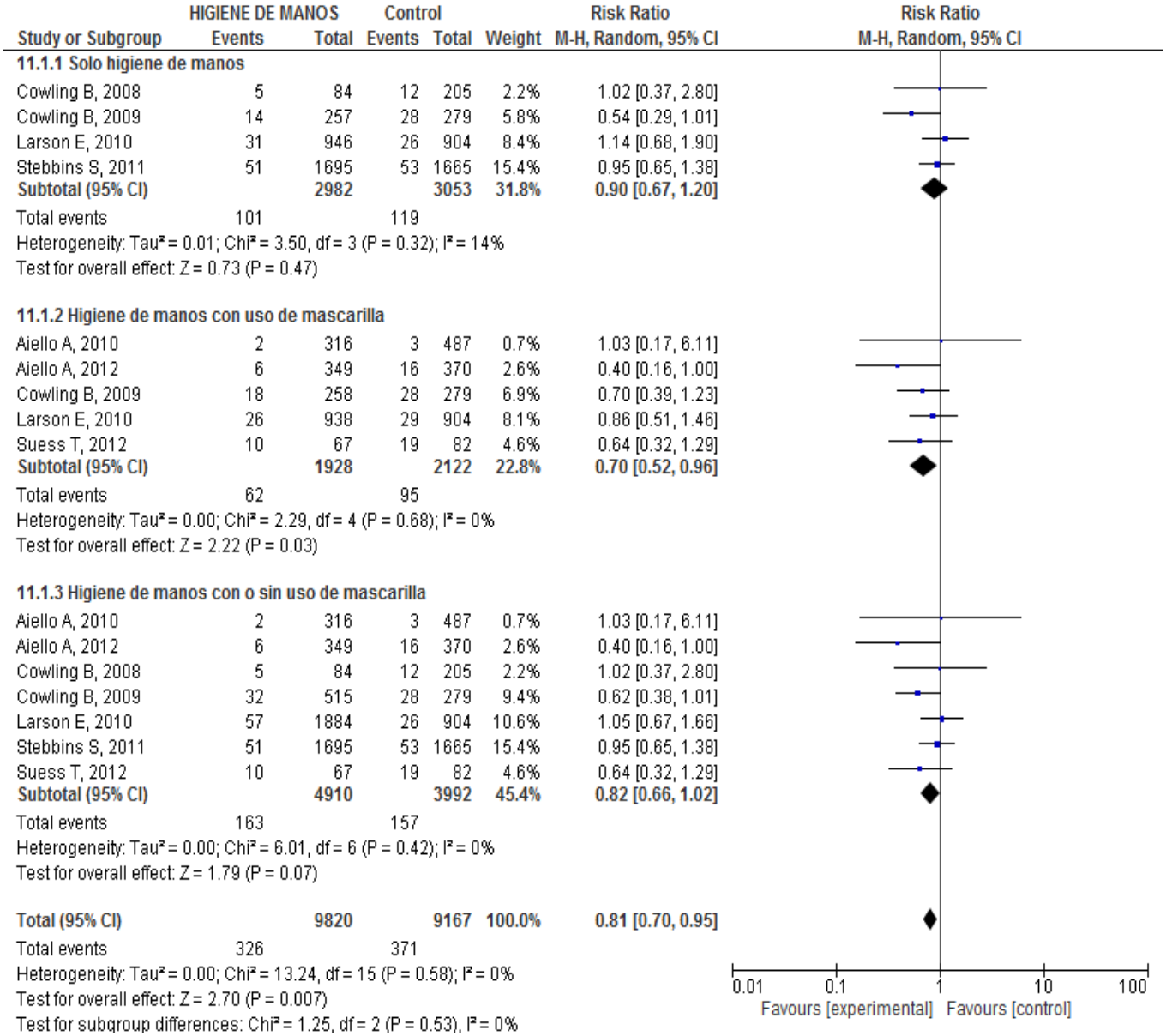
https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html

Cuadro 6. Diagnósticos diferenciales en pacientes con influeza

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN PACIENTES CON INFLUENZA QUE PRESENTAN DETERIORIO CLÍNICO O SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO		
Causas	**Diagnósticos dierenciales**	**Pruebas diagnósticas**
Exposicion inadecuada a los inhibidores de neuraminidasa (INA)	-Dosis inadecuada del antiviral: -Vómito -Mala adherencia al tratamiento -Pobre tolerancia	
Complicaciones extra pulmonares	-Encefalopatia o encefalitis -Miocarditis -Pericarditis -Miositis -Rabdomiolisis	Enzmias cardiacas Enzimas musculares (CPK, troponinas, CPK-MB) Creatinina
Complicaciones inmunológicas postinfluenza	-Síndrome de Guillain-Barré -Encefalitis o ADEM	Valoración neurológica
Coinfección bacteriana adquirida en la comunidad	-Neumonía -Otitis media -Sinusitis -Traqueitis -Meningitis -Síndrome de Choque tóxico	Inidacadores clinicos, estudios de imagen, PCR y PCT Cultivo bacteriano de muestras de tracto respiratorio superior e inferior Antígenos urinarios
Coinfeccion viral adquirida en la comunidad	-Adenovirs -Virus Sincitial Respiratorio (VSR) -Metaneumovirus	PCRs virales
Infección Asociada a la Atención Sanitaria (viral, bacteriana, fúngica)	-Neumonía asociada a la ventilación mecánica -Bacteremia asociada a catéter -Infección de vías urinarias asociada a sondaje urinario	Lavado broquioalveolar Cultivo de aspirado Bronquial Hemocultivos Galactomanao sérico y en lavado bronquial
Infección por influenza resistente a INA		Mutaciones de resitencia a neuraminidasa
Disfunción orgánica múltiple	-Insuficiencia respiratoria -Insuficiencia renal -Coagulación intravascular diseminada -Choque séptico	Indicadores clinicos, estdios de imagen, marcadores de laboratorio, Procalcitonina
SIRA por Influenza		Indicadores clinicos, estudios de imagen
Eventos cardiovasculares	-Arritminas -Angina -Infarto	Electrocariograma, enzimas cardiacas , valoración clinica.
Eventos pulmonares	-Mal control de enfermedades de base -EPOC -Falla cardiaca -Treomboembolia pulmonar	Indicadores clinicos y estudios de laboraotrio apropiados

Eventos cerebrales	-Evento vascular cerebral (EVC)	Valoración clínica por neurología, estudios de imagen
Síndromes específicos por inmunosupresíon	-Síndome urémico hemolítico	Estado mental alterado,
Inmunodeficiencia con respuesta inadecuad al antiviral	Quimioterapia, embarazo	Historia clinica y estudios de laboratorio apropiados.
Abreviaturas: ADEM: encefalomielitis aguda diseminada; INA: inhibidores de neuraminidasa; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.		

Fig 1. Forest plot higiene de manos contra control. Outcome: influenza confirmada por laboratorio

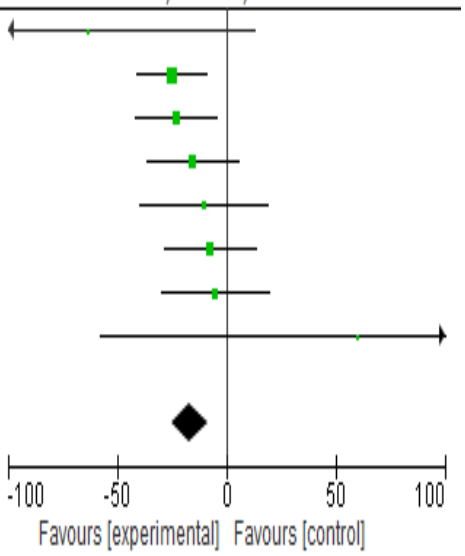


Modificado de *Wong V et al, 2014*

Fig 2. Forest Plot oselatmivir contra placebo. Outcome: tiempo de disminución de la sintomatología (en horas)

Study or Subgroup	OSELTAMIVIR Mean	SD	Total	PLACEBO Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
WV15730	107.6	104.6	31	171	177.1	27	1.2%	-63.40 [-139.68, 12.88]
M76001	140.6	125.2	933	165.5	156.5	473	26.4%	-24.90 [-41.13, -8.67]
WV15671	102.4	89.9	204	125.3	98.9	200	20.5%	-22.90 [-41.34, -4.46]
WV15670	129	114.6	240	144.5	118	235	15.9%	-15.50 [-36.42, 5.42]
WV15812/WV15872	193.7	152.3	199	203.9	146.3	202	8.1%	-10.20 [-39.44, 19.04]
WV15819/WV15876/WV15978	185	145.6	358	192.4	145.2	375	15.7%	-7.40 [-28.46, 13.66]
WV16277	138.7	138.4	226	143.7	125.4	225	11.7%	-5.00 [-29.37, 19.37]
WV15707	154	166.5	17	93.6	134.4	9	0.5%	60.40 [-57.81, 178.61]
Total (95% CI)			**2208**			**1746**	**100.0%**	**-16.76 [-25.10, -8.42]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.33, df = 7 (P = 0.50); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.94 (P < 0.0001)

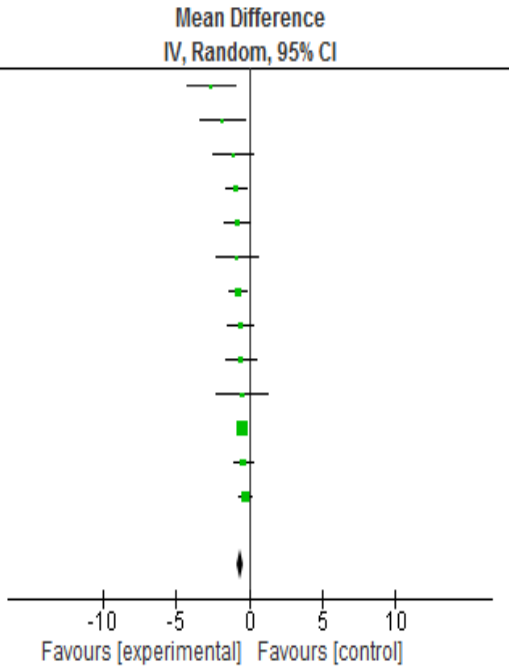


Modificado de *Heneghan, C et al, 2016. Elaborado por el grupo desarrollador*

Fig 3. Forest plot zanamivir contra placebo. Outcome: tiempo de disminución de la sintomatología (días)

Study or Subgroup	ZANAMIVIR Mean	SD	Total	PLACEBO Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
NAIB3002	7.97	7.32	174	10.58	8.53	182	1.5%	-2.61 [-4.26, -0.96]
JNAI-04	3.84	2.06	32	5.68	2.75	16	1.8%	-1.84 [-3.36, -0.32]
NAI30008	9.61	8.11	262	10.72	8.46	263	2.1%	-1.11 [-2.53, 0.31]
NAIB3001	6.48	3.74	227	7.35	3.83	228	8.0%	-0.87 [-1.57, -0.17]
NAIB2005	5.06	2.33	64	5.9	2.73	63	5.1%	-0.84 [-1.72, 0.04]
NAI30010	7.11	6.52	163	7.93	6.58	158	2.0%	-0.82 [-2.25, 0.61]
JNAI-01	3.13	1.33	29	3.9	0.96	31	10.7%	-0.77 [-1.36, -0.18]
NAI30015	4.29	5.23	293	4.86	5.64	295	5.2%	-0.57 [-1.45, 0.31]
NAIA3002	8.34	7.4	412	8.9	7.77	365	3.6%	-0.56 [-1.63, 0.51]
NAI30012	10.45	8.89	191	10.93	8.47	169	1.3%	-0.48 [-2.27, 1.31]
NAIA/B2008	5.87	2.46	834	6.34	2.25	422	33.8%	-0.47 [-0.74, -0.20]
NAIA2005	5.29	2.31	139	5.7	2.49	81	8.7%	-0.41 [-1.07, 0.25]
JNAI-07	4.41	1.95	211	4.67	1.98	107	16.3%	-0.26 [-0.72, 0.20]
Total (95% CI)			**3031**			**2380**	**100.0%**	**-0.60 [-0.81, -0.39]**

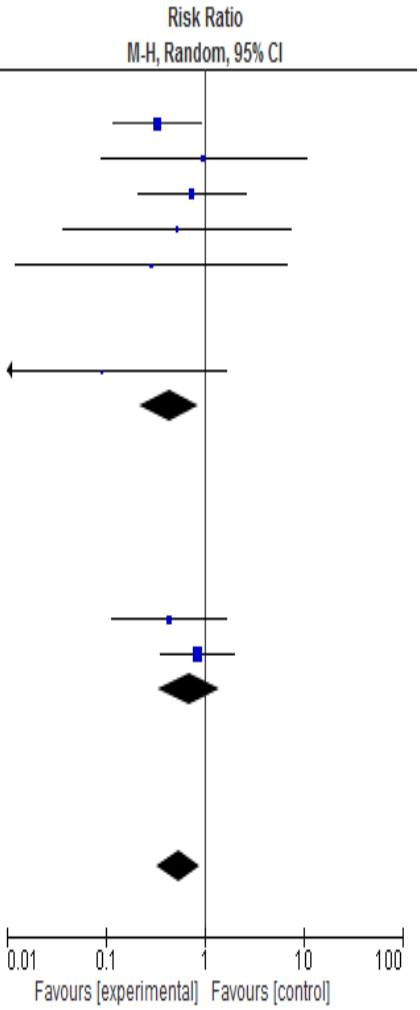
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 13.24, df = 12 (P = 0.35); I² = 9%
Test for overall effect: Z = 5.69 (P < 0.00001)



Modificado de *Heneghan, C et al, 2016. Elaborado por el grupo desarrollador*

Fig. 4. Oseltamivir contra placebo para el tratamiento de complicaciones. Outcome: neumonía en adultos

Study or Subgroup	OSELTAMIVIR Events	OSELTAMIVIR Total	PLACEBO Events	PLACEBO Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
8.1.1 Ensayos que recopilaron datos sobre eventos adversos inespecíficos o enfermedades secundarias / intercurrentes						
M76001	6	965	9	482	23.7%	0.33 [0.12, 0.93]
WV15670	2	484	1	235	4.4%	0.97 [0.09, 10.66]
WV15671	6	411	4	204	15.9%	0.74 [0.21, 2.61]
WV15707	1	17	1	9	3.6%	0.53 [0.04, 7.50]
WV15730	0	31	1	27	2.5%	0.29 [0.01, 6.88]
WV15812/WV15872	0	0	0	0		Not estimable
WV15819/WV15876/WV15978	0	0	0	0		Not estimable
WV16277	0	225	5	226	3.0%	0.09 [0.01, 1.64]
Subtotal (95% CI)		**2133**		**1183**	**53.0%**	**0.44 [0.22, 0.88]**
Total events	15		21			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.66, df = 5 (P = 0.75); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.34 (P = 0.02)						
8.1.2 Ensayos que recopilaron datos sobre el formulario específico de "diagnóstico de enfermedad secundaria"						
WV15812/WV15872	3	199	7	202	13.9%	0.44 [0.11, 1.66]
WV15819/WV15876/WV15978	9	362	11	373	33.1%	0.84 [0.35, 2.01]
Subtotal (95% CI)		**561**		**575**	**47.0%**	**0.69 [0.33, 1.44]**
Total events	12		18			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.66, df = 1 (P = 0.42); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.99 (P = 0.32)						
Total (95% CI)		**2694**		**1758**	**100.0%**	**0.55 [0.33, 0.90]**
Total events	27		39			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.09, df = 7 (P = 0.77); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.38 (P = 0.02)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.78, df = 1 (P = 0.38), I² = 0%						



Modificado de *Heneghan, C et al, 2016. Elaborado por el grupo desarrollador*

3.3. Listados de recursos

3.3.1. *Cuadro de medicamentos*

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **influenza estacional** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:**

Medicamentos					
Clave	Principio activo	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.4582.00	Oseltamivir	CÁPSULA Cada cápsula contiene: Oseltamivir 75.0 mg. **Envase con 10 cápsulas** CÁPSULA Cada cápsula contiene: Fosfato de oseltamivir equivalente a 45 mg de oseltamivir **Envase con 10 cápsulas** **CAPSULA** Cada cápsula contiene: Fosfato de oseltamivir equivalente a 30 mg de oseltamivir **Envase con 10 cápsulas** SUSPENSIÖN Cada envase con 30 g de polvo contiene: Fosfato de oseltamivir equivalente a 0.9 g de oseltamivir Envase con 30 g. Reconstituir con 100 ml de agua para formar una suspensión conteniendo 900 mg/75 ml (12 mg/ml)	Náusea, vómito, bronquitis, insomnio, vértigo	Ninguna de importancia clínica	Hipersensibilidad al fármaco o a algún otro componente del medicamento
010.000.4583.00					
010.000.4584.00					
010.000.4585.00					
010.000.4374.00	Zanamivir	Oral por inhalación		Ninguna de importancia clínica	Hipersensibilidad conocida al fármaco o a

		Adultos y niños mayores de 5 años: Tratamiento de la influenza: 2 inhalaciones de 5 mg cada 12 horas por 5 días. Profilaxis: dos inhalaciones de 5 mg cada 24 horas durante 10 días	En muy raras ocasiones se han presentado reacciones de hipersensibilidad (tipo alergia). Bronco espasmo, disnea, y eritema cutáneo		otro componente del medicamento
En proceso	Baloxavir marboxil	Cada tableta contiene: Baloxavir marboxil equivalente a 20mg o 40mg dependiendo la presentación. Caja con 2 tabletas de 20mg Caja con 4 tabletas de 20mg Caja con 1 tableta de 40mg Caja con 2 tabletas de 40mg	Diarrea, bronquitis, náuseas, nasofaringitis, cefalea	Evitar administración conjunta con laxantes que contengan cationes polivalentes, antiácidos o suplementos orales (calcio, hierro, magnesio, selenio o zinc)	Hipersensibilidad conocida al fármaco o a otro componente del medicamento
020.000.0148.00 020.000.0148.01	Vacuna conjugada neumococica 13-valente	SUSPENSION INYECTABLE Cada dosis de 0.5 ml contiene: Sacáridos de Streptococcus pneumoniae de los serotipos. 1 2.2 µg. 3 2.2 µg. 4 2.2 µg. 5 2.2 µg. 6A 2.2 µg. 6B 4.4 µg. 7F 2.2 µg. 9V 2.2 µg. 14 2.2 µg. 18C 2.2 µg. 19A 2.2 µg. 19F 2.2 µg. 23F 2.2 µg. Proteína diftérica. CRM197 32 µg. Envase con una jeringa prellenada de 0.5 ml (1 dosis), y aguja. Envase con 10 jeringas prellenadas	Disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia, diarrea, vómito, erupción cutánea, urticaria, crisis convulsivas	La vacuna conjugada neumococica 13-valente, puede administrarse con cualquiera de los siguientes antígenos de vacunas ya sea como vacuna monovalente o combinada: difteria, tos ferina, tétanos, Haemophilus influenzae tipo B, poliomielitis inactivada, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. Estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas y los perfiles de seguridad de las vacunas administradas no fueron afectadas	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto biológico. Precauciones: La vacuna no debe inyectarse en el área de los glúteos. Niños en grupos específicos en mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (infección por VIH, niños con disfunción esplénica) pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa debido al deterioro de la reacción inmunológica. Debe considerarse el monitoreo por lo menos 48 horas después de la vacunación en el caso de lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación)

		cada una con 0.5 ml (1 dosis) y agujas.			
020.000.0145.00 020.000.0145.01 020.000.0146.00 020.000.0146.01 020.000.0146.02	Vacuna antineumocóccica	SUSPENSION INYECTABLE Cada dosis de 0.5 ml contiene: Sacáridos del antígeno capsular del Streptococcus pneumoniae serotipos. 4 2 µg. 9V 2 µg. 14 2 µg. 18C 2 µg 19F 2 µg. 23F 2 µg. 6B 4 µg Proteína diftérica CRM197 20 µg. Envase con un frasco ámpula de 0.5 ml. Jeringa prellenada de 0.5 ml y aguja (1 dosis). SOLUCIÓN INYECTABLE Cada dosis de 0.5 ml contiene: Poliósidos purificados del Streptococcus pneumoniae serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, cada uno con 25 µg. Envase con frasco ámpula de 0.5 ml. Envase con frasco ámpula de 2.5 ml. Envase con jeringa prellenada de 0.5 ml	Eritema, induración y dolor en el sitio de aplicación, fiebre, irritabilidad.	Ninguna de importancia clínica	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna, fiebre, antecedentes de reacciones severas en dosis previas, VIH/SIDA , tratamiento con corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores o citotóxicos. Precauciones: Las personas transfundidas o que han recibido inmunoglobulina, esperarán tres meses para ser vacunadas. La vacuna de 23 serotipos no debe ministrarse a niños menores de dos años
020.000.3822.00 020.000.3822.01 020.000.3822.02	Vacuna antiinfluenza	SUSPENSIÓN INYECTABLE Cada dosis de 0.5 ml contiene: Fracciones antigénicas purificadas de virus de influenza inactivados correspondientes a las cepas autorizadas por la	Dolor, enrojecimiento o inflamación donde se administró la inyección. Cefale Fiebre	Con inmunosupresores, corticosteroides y antimetabolitos, se disminuye la respuesta inmunológica. Se ha reportado inhibición de la	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna, menores de 6 meses de edad, reacciones graves a dosis previas,

		Organización Mundial de la Salud (OMS) en el periodo pre-invernal e invernal de los años correspondientes del hemisferio norte. Envase con frasco ámpula o jeringa prellenada con una dosis. Envase con 1 frasco ámpula con 5 ml cada uno (10 dosis). Envase con 10 frascos ámpula con 5 ml cada uno (10 dosis).	Náuseas Dolores muscular	biotransformación de fenitoína, teofilina y warfarina después de su aplicación	alergia al huevo, enfermedades graves con o sin fiebre, antecedente de aplicación del biológico inferior a un año. Precauciones: Las personas transfundidas o que han recibido inmunoglobulina, esperarán tres meses para ser vacunadas.

3.4. Protocolo de búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **"Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional".** Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de GPC y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español o inglés.**
- Documentos publicados del **1 de enero de 2015 al 30 de noviembre de 2019.** (Posteriormente se procedió a ampliar la búsqueda 5 años más, de 2010 a 2014)
- **Documentos enfocados a humanos.**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en idioma distinto a español o inglés.

3.4.1. *Búsqueda de GPC*

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el término MeSh "influenza, human", **considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 18** resultados, se utilizó **1** documento en la actualización de la GPC. (Este documento es también la actualización de una referencia bibliográfica utilizada en la versión anterior de la guía).

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2019/11/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	18

Se replicó la búsqueda, pero ahora 5 años más en retrospectiva (de 2010 a 2014). Se obtuvieron 38 resultados, se utilizó 1 documento en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	38

Además se realizó la búsqueda de GPC en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	influenza human	1	0
Base Internacional de Guías Grade	influenza human	1	0
ECRI Institute. Guidelines Trust.	influenza human	6	0
NHS EVIDENCE	"influenza human"	0	0
NICE	influenza human Document type: Guidance Guidance category: Clinical guidelines NICE guidelines Status: Published	1	0

SIGN	Influenza human	2	0
CPG INFOBASE	Influenza human Language: English	11	1
Australian Clinical Practice Guidelines	Influenza human	0	0
GUÍASALUD (España)	influenza	0	0
GUIASAUGE. MINISTERIO SALUD. CHILE	influenza	0	0
Colombia. Ministerio de Salud. GPC	influenza	0	0
TOTAL		**22**	**1**

3.4.2. Búsqueda de revisiones sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el término MeSh "influenza, human", **considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 225** resultados, de los cuales se utilizaron **21** documentos en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2019/11/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	225

Se replicó la búsqueda, en 5 años más en retrospectiva (de 2010 a 2014). Se obtuvieron 187 resultados, se utilizaron 11 documentos en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	187

Además se realizaron una serie de búsquedas de revisiones sistemáticas en los siguientes sitios Web:

SITIO WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
NHS EVIDENCE	"influenza human" Evidence type: Systematic Reviews Area of interest: clinical Date: 01/01/2010 – 30/11/2019	31	2 (Ya se habían obtenido como resultado en búsqueda anterior)
The Cochrane Library	MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees Custom range: 01/01/2010 – 30/11/2019	22	2 (Uno de éstos ya se había obtenido como resultado en búsqueda anterior)
TOTAL		**53**	**4** (3 de éstos ya se habían obtenido como resultado en búsquedas anteriores)

3.4.3. *Búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados*

Se realizó la búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados con el término MeSh "influenza, human" considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **323** resultados de los cuales se utilizaron **3** documentos en la actualización de la guía.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2019/11/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	323

Se replicó la búsqueda, en 5 años más en retrospectiva (de 2010 a 2014). Se obtuvieron 435 resultados, se utilizaron 8 documentos en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	435

3.4.4. *Búsqueda de estudios observacionales*

Se realizó la búsqueda de estudios multicéntricos en PubMed con el término MeSh “influenza, human” con los criterios previamente definidos. Se obtuvieron **264** resultados de los cuales se utilizaron **3** documentos (2 de éstos ya se habían obtenido como resultado en búsqueda anterior) en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND (Multicenter Study[ptyp] AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2019/11/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	264

Se replicó la búsqueda, en 5 años más en retrospectiva (de 2010 a 2014). Se obtuvieron 390 resultados, se utilizaron 5 documentos (1 de éstos ya se había obtenido como resultado en búsqueda anterior) en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND (Multicenter Study[ptyp] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	390

Además se realizó la búsqueda de estudios comparativos en PubMed, con el término MeSh “influenza, human”, considerando los criterios definidos. Se obtuvieron **319** resultados, de los cuales se utilizaron **3** documentos; (1 de éstos ya se había obtenido como resultado en búsqueda anterior).

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"influenza, human"[MeSH Terms] AND (Comparative Study[ptyp] AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2019/11/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	319

Se replicó la búsqueda, en 5 años más en retrospectiva (de 2010 a 2014). Se obtuvieron 762 resultados, se utilizaron 4 documentos; (1 de éstos ya se había obtenido como resultado en búsqueda anterior).

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
influenza, human"[MeSH Terms] AND (Comparative Study[ptyp] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	762

A continuación se enlista una serie de sitios web del área clínica, donde se ubicaron documentos que se utilizaron en el apartado de justificación y en evidencias y recomendaciones en la actualización de la GPC. Estos documentos fueron publicados entre enero de 2010 a noviembre de 2019.

SITIOS WEB	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
Organización Mundial de la Salud (OMS)	3
Centers for Disease Control and Prevention (CDC USA)	3
MEDIGRAPHIC	1
PubMed Central (PMC)	6
Clinical Key	1

A continuación se enlistan las referencias bibliográficas que se retomaron de la versión de la guía que se actualizó:

No.	BIBLIOGRAFÍA DE LA VERSIÓN 2015
1	Louie JK, 2013
2	Memoli MJ, 2014
3	Siston AM, 2010
4	Thorlund K, 2011

Además se ubicaron y utilizaron las actualizaciones de 2 referencias bibliográficas que se emplearon en la versión anterior de la guía en cuestión; así como 4 referencias bibliográficas relacionadas a Medicina Basada en Evidencias como fundamento metodológico.

3.5. Escalas de gradación

Escala GRADE

Criterios GRADE para jerarquizar el grado de calidad de la evidencia			
Paso 1 Grado inicial de la evidencia según el diseño	**Paso 2 Reducir nivel (-1 o -2) si:**	**Paso 3 Aumentar nivel (+1 o +2) si:**	**Nivel de calidad de evidencia**
ECA Calidad alta Grado 4	**Calidad metodológica** Limitaciones metodológicas serias (-1) Limitaciones metodológicas muy serias (-2) **Consistencia** Trabajo con resultados inconsistentes (-1) **Aplicabilidad** Diferencia en población, intervenciones o variables de resultado (-1 o -2) **Otras** Datos confusos o imprecisos (-1) Probabilidad de sesgos (-1)	**Fuerza de la asociación** (intervención *vs.* variable de resultado) Magnitud efecto fuerte (+1) RR >2 e IC <0.5 en dos o más estudios observacionales Magnitud de efecto muy fuerte (+2) RR >5 e IC <0.2 **Todo o nada** Gradiente de respuesta relacionado con la dosis (+1) **Factores de confusión** (-1 si perjudican el efecto)	ALTO
Estudios Cuasi-experimentales Calidad moderada Grado 3			MODERADO
E. Observacional Calidad baja Grado 2			BAJO
Otros diseños Calidad muy baja Grado 1 o 0			MUY BAJO

Significado de los niveles de calidad de la evidencia	
Calidad de la evidencia	**Definición**
Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias substanciales
Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser substancialmente diferente al efecto real
Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea substancialmente diferente al efecto real

Criterios GRADE Estimación del grado de la recomendación		
Grado	**Prerrequisitos**	**Implicaciones**
Fuerte	Calidad de la evidencia alta	La mayoría de los especialistas bien formados elegirá esta opción
Débil	Balance favorable daño/beneficio	La recomendación debe ser seguida
Basado en el consenso (punto de buena práctica)	Calidad de la evidencia moderada o alta	Muchos de los especialistas bien informados elegirán esta opción, pero una sustancial minoría no

Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones desde diferentes perspectivas (pacientes, clínicos y gestores)		
	Recomendación fuerte	**Recomendación débil**
Para pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y sólo una pequeña proporción no lo estaría.	La mayoría de las personas en esta situación estarían de acuerdo con la acción sugerida, pero muchos no lo estarían.
Para profesionales de la salud	Las herramientas formales para la toma de decisiones probablemente no serán necesarias para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente individual y que se deberá alentar a que cada paciente alcance una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
Para tomadores de decisiones y gestores	La mayoría de las personas deberían recibir la intervención recomendada.	El desarrollo de políticas en salud requerirá considerables debates y la participación de los diversos grupos de interés. La documentación adecuada del proceso de toma de decisiones para una recomendación débil podría utilizarse como una medida de calidad, en particular, si está basada en evidencia de alta calidad.

Fuente: Guyatt, G.H., et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336(7650): p. 924-6. Jaeschke, R., et al., Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ, 2008. 337: p. a744.

3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):	**Influenza estacional**		
CIE-10/CIE-9	J11.1		
Código del CMGPC:	GPC-SS-384-20		
TÍTULO DE LA GPC			**Calificación de las recomendaciones**
Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional			
POBLACIÓN BLANCO	**USUARIOS DE LA GUÍA**	**NIVEL DE ATENCIÓN**	
Niños, mujeres, hombres y adultos mayores	Infectólogos, pediatras, internistas, médico general, enfermería, neumólogos	Primero, segundo y tercer nivel	**(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)**
PREVENCIÓN			
Se recomendó incentivar la higiene de manos de calidad y que se realice de manera frecuente en el entorno hospitalario, laboral, escolar y de la comunidad aunado a otras medidas físicas de prevención. En los médicos el lavado de manos se recomendó realizar antes de tocar a un paciente, antes de un procedimiento aséptico, después de un procedimiento que involucre la exposición a fluidos corporales de alto riesgo infeccioso y después de tocar a un paciente.			
Se recomendó el uso de guantes por el personal médico cuando exista contacto con sangre, fluidos corporales, membranas mucosas o piel no intacta.			
Se indicó que el uso de guantes no es un sustituto del lavado de manos por lo que después de retirarlos siempre de deberá de realizar siempre este procedimiento.			
Se recomendó vacunar a todas las personas que se encuentran en mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a influenza.			
Se recomendó que cuando el suministro de vacunas sea limitado, los esfuerzos de vacunación deben centrarse en administrar la vacuna a las personas con mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a la influenza grave que no tienen contraindicaciones.			
Se recomendó que la vacunación no debe retrasarse si un producto específico no está disponible. Para personas de ≥65 años, cualquier formulación IIV apropiada para la edad (dosis estándar o dosis alta trivalente o cuadrivalente, no adyuvante o adyuvante) o RIV4 son opciones aceptables.			
Se recomendó el uso de mascarillas faciales en los pacientes con síntomas de infección respiratoria aguda con el fin de evitar la diseminación de los patógenos aéreos.			
Se recomendó el uso de batas, goggles o mascarillas de alta eficiencia en el personal médico o en algunos casos no médico, para proteger las conjuntivas y las membranas mucosas cuando existe un contacto estrecho con pacientes infectados o cuando se tenga que realizar un procedimiento asociado a alto riesgo de transmisión de patógenos aéreos (intubación endotraqueal, ventilación no invasiva, traqueostomia, ventilación manual.			
Se recomendó aplicar la vacuna VCN13 intramuscular en niños menores de cinco años de edad de acuerdo al esquema adecuado para evitar complicaciones bacterianas asociadas a influenza.			
Se recomendó la vacuna de neumococo 13 serotipos para todos los niños de 2 a 59 meses y para niños de 60 a 71 meses con enfermedades crónicas subyacentes (diabetes, enfermedades cardiacas), inmunocompromiso, VIH, asplenia, fístulas			

de LCR, implantes cocleares. Para niños de 6 a 18 años bajo las mismas condiciones así como adultos mayores de 18 años y hasta 65 años.	
Se recomendó la aplicación de VCN13 en adultos mayores de 65 años de edad en base a la evaluación clínica de factores de riesgo, considerando la exposición a enfermedad invasiva. Además se indicó que se debe administrar antes de la VPN23S y que el intervalo recomendado deber ser de un año entre ambas vacunas.	
La vacuna contra el neumococo no se indicó de manera rutinaria en adultos mayores de 65 años. Se recomendó la evaluación clínica para identificar al paciente adecuado y se investigo el antecedente de inmunosupresión, implantes cocleares o fístulas de LCR.	
Se recomendó continuar con la vacunación con VPSN23S de forma rutinaria en adultos mayores de 65 años seleccionados en una sola dosis. En adultos mayores de 65 años que recibieron una dosis de VPSN23S antes de los 65 años deben recibir una dosis adicional por lo menos 5 años después de la primera dosis de VPSN23S.	
DIAGNÓSTICO	
El diagnóstico clínico se realizó mediante la identificación de la combinación de fiebre + tos + congestión nasal y la combinación de fiebre + tos + debilidad y caer en cama. Además se identificó las variables en individual que apoyan el diagnóstico de influenza como escalofríos, sudoración y fiebre tres días antes del inicio de la enfermedad. En mayores de 65 años se identificó la combinación de tos, fiebre 38°C y duración de la enfermedad menor a 7 días como predictor de influenza A.	
Se recomendó realizar la radiografía de tórax en pacientes con influenza con exploración pulmonar anormal, sospecha de neumonía, posterior a esto se indicó realizar la tomografía de tórax después de realizar la radiografía de tórax en los pacientes que presentan desaturación y radiografía de tórax que sugiere neumonía.	
Se recomendó identificar el deterioro clínico para establecer diagnósticos diferenciales si un paciente bajo tratamiento con inhibidor de neuroaminidasa persiste con síntomas o presenta deterioro clínico, teniendo encuenta la inadecuada exposición a inhibidores de neuroaminidasa, complicaciones pulmonares como coinfección bacteriana, fúngica o viral, complicaciones extrapulmonares, pobre respuesta del huésped.	
En pacientes con sospecha clínica de influenza hospitalizados, inmunocomprometidos, de alto riesgo para desarrollar complicaciones o con presentaciones clínicas atípicas se recomendó realizar detección de influenza A/B por métodos de biología molecular para la detección de ácidos nucleicos: ensayos moleculares rápidos por PCR, PCR en tiempo real (RT-PCR) O PCR múltiple.	
Los resultados de pruebas antigénicas positivas a influenza A/B se confirmarón por método de RT-PCR sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, hospitalizados, críticamente enfermos o defunciones en temporada alta y baja de influenza (periodo interestacional) o en sospecha de brote.	
Los resultados de pruebas antigénicas negativas a influenza A/B se confirmarón por método de RT-PCR sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, hospitalizados, críticamente enfermos o defunciones en temporada de influenza.	
TRATAMIENTO	
Se recomendó iniciar el tratamiento antiviral, tan pronto como sea posible, en adultos y niños con sospecha o documentación de influenza, independientemente de la historia de vacunación.	

Se recomendó iniciar tratamiento en personas de cualquier edad que estén hospitalizadas con influenza, independiente de la duración de la enfermedad previa a la hospitalización.	
Se recomendó iniciar tratamiento en pacientes ambulatorios de cualquier edad con enfermedad severa o progresiva, independiente de la duración de la enfermedad.	
Se recomendó iniciar tratamiento en pacientes ambulatorios de alto riesgo de complicaciones de influenza, incluyendo aquellos con condiciones médicas crónicas y pacientes inmunosuprimidos.	
En pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B se recomendó iniciar tratamiento temprano a base de un inhibidor de la neuraminidasa de preferencia antes de las 48 h del inicio de síntomas (oseltamivir oral en tabletas o suspensión o zanamivir inhalado).	
Se recomendó que el tratamiento en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B no complicada sea a base de oseltamivir 75 mg vía oral cada 12 h o zanamivir inhalado 10 mg cada 12 h por 5 días, y que la dosis deberá ser ajustada en ciertas poblaciones	
No se recomendó el uso de inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) en dosis superiores a las recomendadas ya que no se ha demostrado ningún beneficio en pacientes ambulatorios, hospitalizados, inmunocomprometidos y críticamente enfermos.	
En pacientes embarazadas con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B se recomendó el uso de oseltamivir 75 mg cada 12 h, vía oral, por cinco días o más dependiendo de su condición y respuesta clínica.	
En pacientes críticamente enfermos e inmunocomprometidos con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B en quienes no se inició tratamiento temprano antiviral se recomendó administrar antiviral (oseltamivir) después de las primeras 48 h de iniciado el cuadro clínico.	
Se recomendó el uso de oseltamivir con duraciones mayores a los cinco días en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de influenza A/B hospitalizados, inmunocomprometidos o críticamente enfermos, que no tengan respuesta clínica favorable y que continúan con pruebas de biología molecular positivas después de 7 a 10 días de iniciado el tratamiento.	
COMPLICACIONES	
Se recomendó diagnosticar y se trató oportunamente las complicaciones en infección por influenza identificando las más frecuentes que son pulmonares por coinfección secundarias a bacterias y hongos, cardiovasculares y renales.	
Se recomendó investigar y se trató empíricamente coinfecciones bacterianas en pacientes con sospecha o confirmación por laboratorio de influenza en quienes presentan inicialmente enfermedad grave (neumonía extensa, falla respiratoria, hipotensión y fiebre), además del tratamiento antiviral para influenza.	
Se recomendó investigar y tratar empíricamente coinfecciones en pacientes con deterioro luego de mejoría inicial, particularmente en aquellos tratados con antivirales.	
Se recomendó investigar coinfección bacteriana en pacientes que no mejoran luego de tres a cinco días de tratamiento antiviral.	
Se consideró la posibilidad de coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con influenza y se tomaron los cultivos bacterianos para evitar la exposición al riesgo de uso innecesario de antibióticos de forma prolongada. Se seleccionaron los antibióticos apropiados y descontinuar la terapia o desescalar de acuerdo a la evolución y resultados microbiológicos.	

Se recomendó considerar el diverso perfil de patógenos coinfectantes y se recomendó la cobertura con antibióticos de amplio espectro para neumonía relacionada a influenza. Se recomendó la cobertura empírica para SAMR adquirido en el hospital en neumonía relacionada a influenza en pacientes con sospecha de adquisición hospitalaria a diferencia de la neumonía comunitaria donde se puede considerar *S. aureus* meticilino sensible.	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

4.GLOSARIO

Antivíricos: medicamentos para combatir los virus; oseltamivir y zanamivir son inhibidores de la neuraminidasa (proteína) de los virus gripales. Si son administrados precozmente, disminuyen la duración y la intensidad de los síntomas.

Contagiosidad: aptitud de un virus de ser transmitido de persona a persona.

Gripe estacional: la corriente que ocurre esencialmente en invierno. Las epidemias estacionales se deben a subtipos de gripe que ya circularon entre la población.

Gripe H1N1: causante de la actual pandemia; se trata de una gripe causada por un nuevo virus A (H1N1) que nunca antes había circulado entre los humanos. Es un virus híbrido que resultó de la recombinación del virus porcino, aviario y humano.

Gripe aviaria: provocada por virus gripales A (H5, H7, H9) de origen aviario que afecta a los pájaros domésticos o salvajes. La cepa H5N1 mató a más de 250 personas desde 2003, principalmente en el sureste asiático, en la mayoría de los casos entre quienes habían tenido un contacto cercano con aves de corral.

Grupo A: responsable de las pandemias. La gripe humana se debe a tres grupos de virus: A, B y C. Los virus A y B son los responsables de las epidemias estacionales, pero solo el virus A es responsable de pandemias. El virus C ocasiona casos esporádicos.

H y N: dos proteínas (antígenos) de la superficie de la envoltura viral que define los diferentes tipos de virus, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Por ejemplo H1N1 o H5N1.

Mascarillas: Existen potentes mascarillas de protección respiratoria (tipo FFP2) para el personal médico y otros profesionales expuestos. Otros tipos de mascarillas, llamadas anti-proyecciones o quirúrgicas, son usadas por los enfermos, para proteger a su entorno.

Mutación: Los virus gripales se caracterizan por sus mutaciones frecuentes. Esta evolución genética ocurre:
– o bien por deslizamiento durante las epidemias estacionales
– o bien por rotura, solamente en el caso de los virus de tipo A
Un virus gripal de una especie (pájaro, por ejemplo) puede intercambiar material genético con virus de otras especies: es lo que se llama “recombinación”. Se crea entonces un nuevo virus híbrido: se habla entonces de “rotura” o de “salto” antigénico.

Pandemia: enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región. En este caso, es una epidemia global debida al surgimiento de un nuevo subtipo de virus gripal A que provoca numerosos casos graves.
En el siglo XX hubo tres graves pandemias de gripe: la gripe española (virus H1N1) de 1918-1919, la gripe asiática (H2N2) en 1957 y la gripe de Hong Kong (H3N2) en 1968.

Vacuna: prepara el sistema inmunológico para defender al organismo contra una infección viral. Las vacunas antigripales contienen generalmente una forma debilitada del virus en circulación.
La vacuna antigripal anual, contra la gripe estacional, es generalmente un cóctel contra dos cepas virales del grupo A y una del grupo B, adaptado cada año en función de las recomendaciones de la OMS para tener en cuenta las cepas virales en circulación.
La vacuna contra la gripe estacional no protege contra el nuevo virus H1N1, por eso fue necesario fabricar una nueva.

Virulencia: la virulencia de una cepa gripal se traduce por la tasa de mortalidad entre las personas enfermas. El virus actual es muy contagioso, pero parece poco virulento.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed F, Zviedrite N, Uzicanin A. Effectiveness of workplace social distancing measures in reducing influenza transmission: a systematic review. BMC Public Health. 2018 Apr 18;18(1):518. doi: 10.1186/s12889-018-5446-1
2. Anekthananon T, Pukrittayakamee S, Ratanasuwan W, et al. Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks [published correction appears in J Antimicrob Chemother. 2013; 68:697-707.
3. "An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI)". Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2019–2020. Public Health Agency of Canada.
4. AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019. Pediatrics. 2018;142(4):e20182367or 2018–2019"
5. Bartoszko, J. McNamara, I, Aras, O., Hylton, D., Zhang, Y, Malhotra, D. et al. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2018. 36(24); 3434:3444
6. Beigi R, Han K, Venkataramanan R, Hankins G, Clark S, Hebert M, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(6 Suppl 1):S84-8.
7. Beigel J, Bao Y, Beeler J, Manosuthi W, Slandzicki A, Dar S, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2017;17(12):1255-65.
8. Belongia E, Simpson M, King J, Sundaram M, Kelley N, Osterholm M et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. Lancet Infect Dis. 2016 Aug;16(8):942-51. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8.
9. Brendish N, Malachira A, Armstrong L, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2017; 5(5):401–11.
10. Breteler, J, Tam, J, Jit, M, Ket, J, De Boer, M. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2013 31 (45),;5168:5177
11. Bowles S, Lee W, Simor A, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. J Am Geriatr Soc. 2002 Apr;50(4):608-16.
12. Brassard P, Wu J, Ernst P, Dell'Aniello S, Smiechowski B, Suissa S. The effect of statins on influenza-like illness morbidity and mortality. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(1):63-70.
13. Busson L, Hallin M, Thomas I, De Foor M, Vandenberg O. Evaluation of 3 rapid influenza diagnostic tests during the 2012–2013 epidemic: influences of subtype and viral load. Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 80(4) :287–91
14. Busson L, Mahadeb B, De Foor M, Vandenberg O, Hallin M. Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza. Diagn Microbiol Infect Dis 2017; 87(3):238–42.
15. Castillejos M, Cabello-Gutiérrez C, Choreño-Parra JA, Hernández V, Romo J, Hernández-Sánchez et al. High performance of rapid influenza diagnostic test and variable effectiveness of influenza vaccines in Mexico.Int J Infect Dis. 2019;89:87-95.
16. Caini S, Kroneman M, Wiegers T, El Guerche-Séblain C, Paget J. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic literature review. Influenza Other Respir Viruses. 2018 Nov;12(6):780-792. doi: 10.1111/irv.12575.

17. Centers for Disease C, Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(38):1071-4.
18. Chan K, Chan K, Ho Y, et al. Quantitative analysis of four rapid antigen assays for detection of pandemic H1N1 2009 compared with seasonal H1N1 and H3N2 influenza A viruses on nasopharyngeal aspirates from patients with influenza. J Virol Methods 2012; 186(1-2):184–8.
19. Chartrand C, Leeflang M, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 156(7):500–11.
20. Chemaly R, Torres H, Aguilera E, et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. Clin Infect Dis 2007; 44:964–7
21. Choi S, Kim T, Park K, Kwak Y, Chung J, Lee M. Early administration of neuraminidase inhibitors in adult patients hospitalized for influenza does not benefit survival: a retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36(9):1673–7.
22. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller M, Echevarría-Zuno S, González-León M, Aburto V. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. BMC Infect Dis. 2012 Apr 20;12:97.
23. Chu H, Lofgren E, Halloran M, Kuan P, Hudgens M, Cole S. Performance of rapid influenza H1N1 diagnostic tests: a meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses 2012; 6(2):80–6.
24. Coffin S, Leckerman K, Keren R, Hall M, Localio R, Zaoutis T. Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(11):962–6.
25. Coleman B, Fadel S, Fitzpatrick T, Thomas S. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2018 Jan;12(1):22-29. doi: 10.1111/irv.12504.
26. Coleman B, Boggild A, Drews S, Li Y, Low D, McGeer A. Respiratory illnesses in Canadian health care workers: a pilot study of influenza vaccine and oseltamivir prophylaxis during the 2007/2008 influenza season. Influenza Other Respir Viruses. 2011 Nov;5(6):404-8. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00245.x.
27. Cowling, B, Ng, S, Fang, V, Chi So, H. Wai, W, Cheng, C, et al. Protective Efficacy Against Pandemic Influenza of Seasonal Influenza vaccination in Children in Hong Kong: A Randomized Controlled Trial. CID 2012:55.
28. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani A. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. Postgrad Med. 2019;131(5):299-308.
29. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary L, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub5.
30. Dobson J, Whitley R, Pocock S, Monto A. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2015 May 2;385(9979):1729-1737. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1. Epub 2015 Jan 30. Review. Erratum in: Lancet. 2015 May 2;385(9979):1728. Lancet. 2015 May 2;385(9979):1728.)
31. Doll M., Winters N., Boikos C., Kraicer-Melamed H, Gore G., Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. J Antimicrob Chemother 2017; 72:2990-3007
32. Domínguez-Cherit G, Lapinsky S, Macias A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302:1880–7.
33. Dziewiatkowski N, Osmon E, Chahine E, Thornby K. Baloxavir: A Novel Single-Dose Oral Antiviral for the Treatment of Influenza.Sr Care Pharm. 2019 Apr 1;34(4):243-252
34. Ebell M, White L, Casault T. A systematic review of the history and physical examination to diagnose influenza. J Am Board Fam Pract. 2004 Jan-Feb;17(1):1-5.

35. Fry A, Goswami D, Nahar K, Sharmin A, Rahman M, Gubareva L, et al. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2015;15(6):654-62
36. Gaur A, Bagga B, Barman S, Hayden R, Lamptey A, Hoffman J, et al. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. N Engl J Med. 2010;362(1):88-9.
37. Giannella M, Alonso M, Garcia de Viedma D, Lopez Roa P, Catalan P, Padilla B, et al. Prolonged viral shedding in pandemic influenza A(H1N1): clinical significance and viral load analysis in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2011;17(8):1160-5.
38. Graitcer S, Gubareva L, Kamimoto L, Doshi S, Vandermeer M, Louie J, et al. Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009, United States. Emerg Infect Dis. 2011;17(2):255-7.
39. Grohskopf L, Sokolow L, Broder K, Walter E, Fry A, Jernigan D. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2018 Aug 24;67(3):1-20. doi: 10.15585/mmwr.rr6703a1.
40. Gubareva L, Webster R, Hayden F. Comparison of the activities of zanamivir, oseltamivir, and RWJ-270201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(12):3403-8.
41. Gubareva L, Besselaar T, Daniels R, Fry A, Gregory V, Huang W, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015-2016. Antiviral Res. 2017;146:12-20.
42. Guyatt G, et al., Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336(7652): p. 1049-51.
43. Guyatt, G, et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336(7650): p. 924-6.
44. Guyatt, G.H., et al., Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ, 2008. 336(7654): p. 1170-3.
45. Guyatt G, et al., What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336(7651): p. 995-8.
46. Hayden F, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong M, Hurt A, et al. Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir Marboxil forUncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. N Engl J Med. 2018 Sep 6;379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197.
47. Hedrick J, Barzilai A, Behre U, Henderson F, Hammond J, Reilly L, Keene O. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2000 May;19(5):410-7.
48. Heneghan C, Onakpoya I, Jones M, Doshi P, Del Mar C, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health Technol Assess. 2016 May;20(42):1-242. doi: 10.3310/hta20420.
49. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):887-94. doi: 10.1086/656408
50. Higa F, Tateyama M, Tomishima M, Mukatake S, Yamashiro T, Owan T, et al. Role of neuraminidase inhibitor chemoprophylaxis in controlling nosocomial influenza: an observational study. Influenza Other Respir Viruses.2012 Jul;6(4):299-303. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00311.x
51. https://www.who.int/es/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy. Consultada el 10 de Agosto de 2019
52. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal). Consultada el 10 de Agosto de 2019

53. https://espanol.cdc.gov/enes/flu/fluvaxview/nifs-estimates_nov2018.htm. consultada el 10 de Agosto de 2019
54. https://espanol.cdc.gov/enes/flu/symptoms/symptoms.htm. Consultada el 5 de abril de 2019
55. Hung I, To K, Lee C, Lee K, Yan W, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. Chest. 2013;144(2):464-73.
56. Ison, M, Szakaly, P., Shapira, M, Kriván, G., Nist, A., Dutkowski, R. Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. Antiviral therapy 2012; 17:955-964
57. Izurieta H, Thompson W, Kramarz P, Shay D, Davis R, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med. 2000;342(4):232-9.
58. Jackson R, Cooper K, Tappenden P, Rees A, Simpson E, Read R et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. J Infect. 2011 Jan;62(1):14-25. doi: 10.1016/j.jinf.2010.10.003. Epub 2010 Oct 13.
59. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary L, Bawazeer G, van Driel M, Nair S, Jones M, Thorning S, Conly J. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD006207. doi: 10.1002/14651858.CD006207.
60. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study. PLoS One. 2014;9(3):e91293.
61. Kakuya F, Haga S, Okubo H, Fujiyasu H, Kinebuchi T.Effectiveness of baloxavir marboxil against influenza in children. Pediatr Int. 2019;61(6):616-18
62. Kang H, Lee K, Jeong Y, Lee H, Kim K, Nam K. Computed tomography findings of influenza A (H1N1) pneumonia in adults: pattern analysis and prognostic comparisons. J Comput Assist Tomogr. 2012;36(3):285-90.
63. Kim M, Kim M, Lee H, Lee S, Choi S, Kim Y, et al. CT findings in viral lower respiratory tract infections caused by parainfluenza virus, influenza virus and respiratory syncytial virus. Medicine (Baltimore). 2016 Jun;95(26):e4003. doi: 10.1097/MD.0000000000004003. Erratum in: Medicine (Baltimore). 2017 Feb 24;96(8):e6277.
64. Kim W, Young Suh G, Huh J, Kim S, Kim M, Kim Y, et al. Triple-combination antiviral drug for pandemic H1N1 influenza virus infection in critically ill patients on mechanical ventilation. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5703-9.
65. Klein E, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y, Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2016 Sep;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398.
66. Kumar D, Michaels M, Morris M, et al; American Society of Transplantation H1N1 Collaborative Study Group. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. Lancet Infect Dis 2010; 10:521–6.
67. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim W. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. Crit Care Med. 2019.
68. Lee J, Lam G, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg D, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Vaccines. 2018 May;17(5):435-443. doi: 10.1080/14760584.2018.1471989.
69. Lina B, Boucher C, Osterhaus A, Monto A, Schutten M, Whitley R, et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. Influenza Other Respir Viruses. 2018;12(2):267-78.
70. Louie J, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 2012; 55(9):1198–204.

71. Louie J, Yang S, Samuel M, Uyeki T, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. Pediatrics 2013; 132(6):e1539–45
72. Malosh R, Martin E, Heikkinen T, Brooks W, Whitley R, Monto A. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2018; 66(10):1492–500
73. Marchello C, Ebell M, Dale A, Harvill E, Shen Y, Whalen C. Signs and Symptoms That Rule out Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Board Fam Med. 2019;32(2):234-47.
74. Martin-Loeches I, Bermejo-Martin J, Valles J, Granada R, Vidaur L, Vergara-Serrano J, et al. Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. Intensive Care Med. 2013;39(4):693-702.
75. Memoli M, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. Clin Infect Dis. 2014;58(2):214-24.
76. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2017; 167(6):394–409.
77. Metersky M, Masterton R, Lode H, File T, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. Int J Infect Dis. 2012;16(5):e321-31.
78. Moncion K, Young K, Tunis M, Rempel S, Stirling R, Zhao L. Effectiveness of hand hygiene practices in preventing influenza virus infection in the community setting: A systematic review. Can Commun Dis Rep. 2019 Jan 3;45(1):12-23. doi: 10.14745/ccdr.v45i01a02.
79. Monto A, 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
80. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. N Engl J Med. 2009 Mar 5;360(10):953-6. doi: 10.1056/NEJMp0900648
81. Mosqueda-Gomez J, Belaunzaran-Zamudio P, Barba A, Cordova-Villalobos J, Cuellar-Rodriguez J, Ernesto Macias A. Surveillance of Oseltamivir-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 in Guanajuato State, Mexico from 2009 to 2012. Rev Invest Clin. 2015;67(4):235-9.
82. Mullooly J, Bridges C, Thompson W, Chen J, Weintraub E, Jackson L, et al. Vaccine Safety Datalink Adult Working Group. Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults. Vaccine. 2007 Jan 15;25(5):846-55.
83. Muthuri S, Venkatesan S, Myles P, et al. PRIDE Consortium Investigators. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014; 2:395–404.
84. Nichols M, Andrew M, Ye L, Hatchette T, Ambrose A, Boivin G, et al. Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). The Impact of Prior Season Vaccination on Subsequent Influenza Vaccine Effectiveness to Prevent Influenza-related Hospitalizations Over 4 Influenza Seasons in Canada. Clin Infect Dis. 2019 Aug 30;69(6):970-979. doi: 10.1093/cid/ciy1009.
85. Nutter S, Cheung M, Adler-Shohet F, Krusel K, Vogel K, Meyers H. Evaluation of indirect fluorescent antibody assays compared to rapid influenza diagnostic tests for the detection of pandemic influenza A (H1N1) pdm09. PLoS One 2012; 7(3):e33097.
86. Oboho I, Reed C, Gargiullo P, et al. Benefit of Early Initiation of Influenza Antiviral Treatment to Pregnant Women Hospitalized With Laboratory- Confirmed Influenza. J Infect Dis 2016; 214:507–15

87. Offeddu V, Yung C, Low M, Tam C. Effectiveness of Masks and Respirators Against Respiratory Infections in Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2017 Nov 13;65(11):1934-1942. doi: 10.1093/cid/cix681.
88. Osterholm M, Kelley N, Sommer A., Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012, 12 (1); 36:44
89. Park K, Lee S, Choi S, Kim M, Lee J, Yi H, et al. Successful salvage therapy with inhaled zanamivir in a patient with peramivir-resistant pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. Scand J Infect Dis. 2011;43(2):151-5.
90. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado M, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. Crit Care. 2014;18(2):R44
91. Radonovich L, Simberkoff M, Bessesen M, Brown A, Cummings D, Gaydos C, et al. ResPECT investigators. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Sep 3;322(9):824-833. doi: 10.1001/jama.2019.11645.
92. Ramsay L, Buchan S, Stirling R, Cowling B, Feng S., et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine (2019) 17:9
93. Rice T, Rubinson L, Uyeki T, Vaughn F, John B, Miller R, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. Crit Care Med. 2012;40(5):1487-98.
94. Reid G, Huprikar S, Patel G, et al. A multicenter evaluation of pandemic influenza A/H1N1 in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis 2013; 15:487–92
95. Remschmidt, C., Wichmann, O., Harder, T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: Systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. Vaccine, 2014, 32 (43); 5585:5592
96. Remschmidt, C., Wichmann, O., Harder, T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine (2015) 13:53
97. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD010406.
98. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent J, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al; GETGAG; Infectious Diseases Work Group (GTEI) of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC); Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. [Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit]. Med Intensiva. 2012 Mar;36(2):103-37. doi: 10.1016/j.medin.2011.11.020.
99. Rondy M, El Omeiri N, Thompson M, Levêque A, Moren A, Sullivan S. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. J Infect. 2017 Nov;75(5):381-394. doi: 10.1016/j.jinf.2017.09.010.
100. Ryoo S, Kim W, Sohn C, Seo D, Oh B, Lee J, et al. Factors promoting the prolonged shedding of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in patients treated with oseltamivir for 5 days. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7(5):833-7.
101. Saunders-Hastings P, Crispo J, Sikora L, Krewski D. Effectiveness of personal protective measures in reducing pandemic influenza transmission: A systematic review and meta-analysis. Epidemics. 2017 Sep;20:1-20. doi: 10.1016/j.epidem.2017.04.003.

102. Sellers S, Hagan R, Hayden F, Fischer W. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respir Viruses. 2017;11(5):372-93.
103. Siston A, Rasmussen S, Honein M, Fry A, Seib K, Callaghan W, et al. Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA. 2010 Apr 21;303(15):1517-25. doi: 10.1001/jama.2010.479.
104. Stebbins S, Cummings D, Stark J, Vukotich C, Mitruka K, Thompson W, et al. Reduction in the incidence of influenza A but not influenza B associated with use of hand sanitizer and cough hygiene in schools: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2011 Nov;30(11):921-6. doi: 10.1097/INF.0b013e3182218656.
105. Smith J, MacDougall C, Johnstone J, Copes R, Schwartz B, Garber G. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2016 May 17;188(8):567-574. doi: 10.1503/cmaj.150835.
106. Spencer S, Thompson M, Flannery B, Fry A.Comparison of Respiratory Specimen Collection Methods for Detection of Influenza Virus Infection by Reverse Transcription-PCR: a Literature Review. J Clin Microbiol. 2019;57(9). pii: e00027-19.
107. Stewart R, Flannery B, Chung J, et al.Influenza Antiviral Prescribing for Outpatients With an Acute Respiratory Illness and at High Risk for Influenza-Associated Complications During 5 Influenza Seasons-United States, 2011-2016. Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):1035-1041. doi: 10.1093/cid/cix922.
108. Sukhal S, Sethi J, Ganesh M, Villablanca P, Malhotra A, Ramakrishna H. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. Ann Card Anaesth. 2017;20(1):14-21.
109. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. BMC Infect Dis. 2011;11:134.
110. Tillmann B, Klingel M, Iansavichene A, Ball I, Nagpal A. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a treatment strategy for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the low tidal volume era: A systematic review. J Crit Care. 2017;41:64-71.
111. Treanor J, Hayden F, Vrooman P, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 2000; 283(3):1016–24.
112. Uyeki T, Bernstein H, Bradley J, Englund J, File T, Fry A, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa. Clin Infect Dis. 2019;68(6):895-902
113. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data metaanalysis. Clin Infect Dis 2017; 64(10):1328–34
114. Vasileiou, E. Sheikh A., Butler C., Kerkh K, von Wissmann B, McMenamin J, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Anaylisis. CID 2017:65
115. Viasus D, Pano-Pardo JR, Cordero E, Campins A, Lopez-Medrano F, Villoslada A, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. J Infect. 2011;62(3):193-9.
116. Vos L, Bruning A, Reitsma J, Schuurman R, Riezebos-Brilman A, Hoepelman A, et al. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. Clin Infect Dis. 2019;69(7):1243-1253
117. Watanabe A, Ishida T, Hirotsu N, Kawaguchi K, Ishibashi T, Shishido T, et al. Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes

from a randomized phase 2 study. Antiviral Res. 2019 Mar;163:75-81. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.012.

118. Wang C, Chiu M, Lin P, et al. Prompt oseltamivir therapy reduces medical care and mortality for patients with influenza infection: an Asian population cohort study. Medicine (Baltimore) 2015; 94(27):e1070.
119. Welliver R, Monto A, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):748-54.
120. Whitley R, Hayden F, Reisinger K, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J. 2001 Feb;20(2):127-33. Erratum in: Pediatr Infect Dis J 2001 Apr;20(4):421.
121. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta A, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2017 May 15;35(21):2775-2780. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092
122. Wolkewitz M, Schumacher M. Neuraminidase inhibitors and hospital mortality in British patients with H1N1 influenza A: a re-analysis of observational data. PLoS One 2016; 11(9):e0160430
123. Wong V, Cowling B, Aiello A. Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 2014 May;142(5):922-32. doi: 10.1017/S095026881400003X.
124. World Health Organization. (2010). Clinical management of adult patients with complications of pandemic influenza A (H1N1) 2009: emergency guidelines for the management of patients with severe respiratory distress and shock in district hospitals in limited-resource settings. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44351. Consultado el 10 de abril de 2019
125. Wu M, Lin C, Huang S, Shih H, Wang C, Lee C, et al. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7(3):349-55.
126. Yang S, Cao B, Liang L, et al; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. PLoS One 2012; 7(1):e29652.
127. Yang J, Fan L, Miao X, Mao B, Li M, Lu H, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2015;21(10):956-63.

6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, del Hospital Juárez de México, del IMSS y del Hospital Español** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **CENETEC**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del **INER y del CMNO del IMSS** que participaron en los procesos de **validación** de esta guía.

7. COMITÉ ACADÉMICO

Centro Nacional de Excelencia Tecnologica en Salud

Dr. Francisco Ramos Gómez	*Dirección General*
Dr. Jesús Ojino Sosa García	*Dirección de Integración de GPC*
Dr. Arturo Ramírez Rivera	*Subdirección de GPC*
Dr. Miguel Patiño González	*Coordinación metodológica*
Dra. Mónica Rosalía Loera Pulido	*Coordinación metodológica*
Dr. Joan Erick Gómez Miranda	*Coordinación metodológica*
Dr. Christian Fareli González	*Coordinación metodológica*
Dra. Lourdes Amanecer Bustamante Lambarén	*Coordinación metodológica*
Lic. José Alejandro Martínez Ochoa	*Departamento de Centros de Desarrollo de GPC*
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	*Departamento de Apoyo Científico para GPC*

8. DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud
Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Zoé Robledo Aburto
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Mtro. Luis Antonio Ramírez Pineda
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia
Lic. María del Rocío García Pérez
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
Ing. Octavio Romero Oropeza
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almte. José Rafael Ojeda Durán
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
Gral. Luis Cresencio Sandoval González
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. José Ignacio Santos Preciado
Secretario del Consejo de Salubridad General

9. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Asa Ebba Christina Laurell ***Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud***	Presidenta
Dr. Hugo López-Gatell Ramírez ***Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud***	Titular
Dr. Gustavo Reyes Terán ***Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad***	Titular
Mtro. Juan Antonio Ferrer Aguilar ***Comisionado Nacional de Protección Social en Salud***	Titular
Dra. María Eugenia Lozano Torres ***Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Salud***	Titular
Dr. José Ignacio Santos Preciado ***Secretario del Consejo de Salubridad General***	Titular
Gral. Bgda. M.C. Ramón Arturo Valdés Espinosa ***Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional***	Titular
CAP. NAV. SSN. MCN. TO. Javier Nicolás Zepeda de Alba ***Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México***	Titular
Dr. Víctor Hugo Borja Aburto ***Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social***	Titular
Dr. Ramiro López Elizalde ***Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado***	Titular
Dr. Rodolfo Lehmann Mendoza ***Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos***	Titular
Lic. María del Rocío García Pérez ***Titular del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Onofre Muñoz Hernández ***Comisionado Nacional de Arbitraje Médico***	Titular
Dr. Javier Mancilla Ramírez ***Director General de Calidad y Educación en Salud***	Titular
Dra. Elsa Ladrón de Guevara Morales ***Directora General de Evaluación del Desempeño***	Titular
Mtro. Juan Carlos Gómez Martínez ***Director General de Información en Salud***	Titular
Dr. Francisco Ramos Gómez ***Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud***	Titular y Suplente de la presidenta del CNGPC
Dr. Marco Antonio Cantú Cuevas ***Secretario de Salud del Estado de Morelos***	Titular 2019-2020
C.P. Adolfo Enrique Clausen Iberr ***Secretario de Salud Pública del Estado de Sonora***	Titular 2019-2020
Dr. Miguel Ángel Piza Jiménez ***Secretario de Salud y Director General del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes***	Titular 2019-2020
Dra. Teresita Corona Vázquez ***Presidenta de la Academia Nacional de Medicina de México***	Titular
Dr. Juan Miguel Abdo Francis ***Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía***	Titular
Dr. Javier Mancilla Ramírez ***Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría***	Titular
Lic. Héctor Valle Mesto ***Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Roberto F. Solís Hernández. ***Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Heberto Arboleya Casanova ***Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma ***Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Frausto ***Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud***	Asesor Permanente
Dr. Jesús Ojino Sosa García ***Director de Integración de Guías de Práctica Clínica***	Secretario Técnico