

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA INFLUENZA

CLINICAL FEATURES OF INFLUENZA

DR. FRANZ BAEHR M. (1), DR. JORGE MACKENNEY P. (2)

1. Unidad de Enfermedades Respiratorias. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

2. Unidad de Enfermedades Respiratorias. Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes.

Profesor Asistente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Email: fbaehr@clc.cl

RESUMEN

A primera vista el cuadro clínico de la influenza parece similar año tras año y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias puede ser muy difícil. Sin embargo, la anamnesis y el examen físico prolijo permiten revelar variaciones anuales y muchos detalles que en conjunto ayudan a hacer un diagnóstico clínico de influenza.

Esto es especialmente importante en zonas donde no se cuenta con laboratorio especializado porque, la consulta, el diagnóstico y tratamiento precoces cambian notablemente el curso de la enfermedad y su pronóstico.

Palabras clave: Influenza, fiebre, influenza tipo A H1N1.

SUMMARY

The clinical presentation of influenza looks similar each year and the differential diagnosis with other respiratory infections can be difficult. However, the thorough history and physical exam allow to observe annual variations and many details that permit to make the diagnosis of influenza.

This is specially important in places where the laboratory diagnosis is not available, because the early diagnosis and treatment can change the prognosis of the disease.

Key words: Influenza, fever, influenza type A H1N1.

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria causada por un virus de la familia *Orthomyxoviridae*, del cual existen tres tipos: A, B y C, siendo el A el de mayor relevancia para el hombre ya que afecta a humanos y animales y también, debido a su gran capacidad de mutación. El virus tiene múltiples glicoproteínas de superficie, pero son dos las más abundantes, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), de gran importancia en la penetración viral al epitelio respiratorio y por su capacidad antigénica.

En aves hay hemaglutininas desde HA 1 a 16 y neuraminidasas desde NA 1 a 9. Los subtipos "humanos" son A H1N1, A H2N2 y A H3N2, los cuales se han adaptado al hombre en lo que se conoce como "barrera de especie".

Hay variaciones antigénicas menores o *drifts* como ocurrió con la pandemia de 2009 y variaciones antigénicas mayores o *shifts* como sucedió con las grandes pandemias, por cambios en HA o NA. Excepcionalmente, un virus aviar como el A H5N1 puede pasar a humanos en brotes limitados, sin lograr pasar de humano a humano, hasta ahora (1, 2).

Este artículo se refiere al cuadro clínico de la influenza y está dedicado a los colegas que trabajan en zonas que no cuentan con laboratorio especializado.

Aunque a primera vista es similar todos los años, el estudio detallado permite observar variaciones clínicas de gran ayuda para el diagnóstico. El cuadro

clínico varía desde casos leves parecidos a un resfrío común a casos graves que requieren de Unidades de Cuidados Intensivos, de manera que en este trabajo se describen pacientes "tipo" con influenza moderada.

Los síntomas-signos son de dos tipos: locales, por acción directa del virus en el epitelio respiratorio como odinofagia y ardor traqueal; y a distancia como cefalea, mialgias y artralgias, por citoquinas inflamatorias. El virus afecta a todas las personas, de cualquier edad y condición física, pero la respuesta es diferente. Estudios preliminares indican que no hay diferencia en la virulencia de virus obtenidos de pulmones de pacientes con compromiso respiratorio grave de los obtenidos en pacientes con cuadros leves, lo que sugiere que son las personas las que reaccionan en forma diferente frente al mismo virus por razones etarias-inmunitarias (3).

Conviene destacar que hay variaciones en el cuadro clínico entre el niño y el adulto. En el primero se observa con mayor frecuencia compromiso digestivo como náuseas, vómitos y diarrea, a veces como inicio de la enfermedad. El compromiso digestivo es muy poco frecuente en el adulto.

EPIDEMIOLOGÍA

En Chile como en los países del Hemisferio Sur, con estaciones claramente marcadas, la influenza se presenta especialmente durante los meses fríos, durante los cuales se establecen diferentes patrones epidémicos. Habitualmente predomina un tipo de virus aunque pueden cohabitar más de uno. Estos brotes pueden tener carácter epidémico y concentrar una masa significativa de pacientes con una demanda extraordinaria de servicios y gastos en salud. Para que se produzca el brote se requiere una masa de sujetos susceptible, el virus y condiciones ambientales que favorezcan su transmisión y su permanencia en el ambiente, como son el frío y el hacinamiento. El virus se transmite de persona a persona, tiene un período de incubación no mayor a 48 hrs. y habitualmente existe el antecedente de enfriamiento previo. Los pacientes pueden transmitir el virus un día antes del inicio del cuadro hasta siete días después (3,4).

Esta condición epidemiológica permite un buen acercamiento al diagnóstico presuntivo de influenza, ya que durante el brote de influenza existe abundante información clínica, epidemiológica y de los medios de comunicación.

Hay casos aislados de influenza durante los períodos no invernales, especialmente en personas que regresan de viajes al Hemisferio Norte. El estudio de estos casos muestra que no se diseminan.

CUADRO CLÍNICO GENERAL

En los casos típicos es de comienzo brusco, momento que los pacientes recuerdan durante años, con fiebre, calofríos, CEG, mialgias y tos con ardor traqueal. Es muy importante tratar de precisar este comienzo porque sirve de pauta para decidir si se hace o no tratamiento con antivirales. El examen comienza en la sala de espera donde los pacientes no están

correctamente sentados sino que más bien "botados".

En la consulta los pacientes mantienen una postura algo encorvada y se suele escuchar frases como "¿me puedo acostar en la camilla? No puedo estar de pie". En las mujeres llama la atención la falta de preocupación en el peinado. Usan frases como "me duele todo, hasta el pelo". Algunas dicen saber que el pelo no duele, pero el dolor es ubicado en el cuero cabelludo o raíz del pelo. Excepcionalmente los hombres refieren este dolor del cabello.

Este aspecto de los pacientes constituye la primera impresión de un conjunto de síntomas-signos que pueden ayudar a hacer el diagnóstico clínico de influenza.

SÍNTOMAS-SIGNOS

Fiebre de grado variable. En caso de ausencia de fiebre debido a la ingesta de antipiréticos, suele observarse mayor frecuencia cardíaca que la esperada para el grado de temperatura. Piel, con piloerección, durante el ascenso de temperatura. Fría y húmeda a ratos con signos de mala perfusión periférica.

Cefalea de tipo holocránea, no pulsátil. Junto con ello oculargia, dolor de los músculos oculares cuando se le solicita al paciente que mueva los ojos de izquierda a derecha (5), lo cual está asociado a fotofobia. Odontalgia, dolor de toda la arcada dental superior. Se diferencia del dolor por compresión de la rama suborbitaria o maxilar superior del trigémino en caso de sinusitis maxilar, porque en la sinusitis duelen sólo los dos premolares, en un lado o ambos.

Odinofagia, en la vía aérea superior se observa con frecuencia, de grado mayor al esperado, al examinar la faringe congestiva. Disfonía, muy rara. Pese a que hay receptores de ácido siálico en la laringe su compromiso es poco frecuente.

Ardor traqueal, a veces tan doloroso que los pacientes se aprietan la zona con las manos cuando tosen. El ardor traqueal es tan frecuente en la influenza que su presencia debe hacer sospechar la enfermedad u otra virosis respiratoria. No se observa en las enfermedades inflamatorias bacterianas de la vía aérea. En el brote estacional de influenza 2013 muchos pacientes refirieron este síntoma, aunque el cuadro general fuese leve.

Tos, acompañante del ardor traqueal puede ser seca o ruidosa, con o sin expectoración mucosa o coloreada. Pulmones libres y saturación de O₂ normal. La presencia de crépitos y/o desaturación deben hacer sospechar neumonía. Sibilancias, raras en ausencia de antecedentes asmáticos. Durante la pandemia de influenza A H1N1 en 2009 varios pacientes refirieron la sensación de pecho apretado y dolor torácico.

Abdomen. El compromiso digestivo como vómito y/o diarrea es muy raro en el adulto. El dolor abdominal es más raro aún y ha sido muy poco mencionado en la literatura médica (5, 6, 8).

Mialgias. Aunque los pacientes relatan dolor muscular generalizado es posible circunscribir las áreas más dolorosas que corresponden a la zona alta del dorso (postura encorvada), zona lumbar y muslos. Disestesias en muslos, esta sensación de alfileres en la cara anterior de muslos es muchas veces relacionada espontáneamente por los pacientes y son muy característicos de influenza. Artralgias, casi siempre de rodillas y/o tobillos uni o bilaterales.

Las manifestaciones clínicas de la influenza en niños dependen en parte de la edad, de las condiciones de base o factores de riesgo y del gen epidemiológico imperante durante el transcurso de cada año (9-11). Se estima que hasta un 60% de las infecciones pueden ser subclínicas o bien de una infección respiratoria alta sin mayor complicación y constituye la forma más frecuente de presentación y a la vez de diseminación. Sin embargo en un grupo significativo de niños la influenza se presenta con mayor intensidad y gravedad, incluso la muerte (12-14).

Un factor determinante de la presentación, así como de las complicaciones de la influenza es la edad (15). La vía aérea de los niños pequeños es más lábil y propensa a la obstrucción bronquial, así como su sistema inmune inmaduro los hace más susceptibles, por ello las tasas de ataque son mayores en los extremos del curso de la vida. En niños pequeños, especialmente lactantes, la fiebre alta, a veces rebelde a tratamiento antipirético, muchas veces no se logra distinguir de otros cuadros febriles propios de esta edad, a lo que se suma con frecuencia síntomas gastrointestinales como vómitos, diarrea (16) y el dolor abdominal, incluso de carácter severo, que hace necesario el diagnóstico diferencial con cuadros de abdomen agudo. Estudios chilenos como extranjeros muestran que la influenza es una causa importante de hospitalización, siendo responsable entre un 3,5-10% de las hospitalizaciones pediátricas (17, 18). La mayoría de los niños hospitalizados son niños sanos menores a dos años y las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, rinitis, tos seca y dificultad respiratoria con el desarrollo de neumonía, obstrucción bronquial, laringitis obstructiva, sepsis e insuficiencia respiratoria, con un promedio de días de hospitalización de cuatro días (19-21). Se estima que un 5% de estos podría requerir necesidad de cuidados intensivos. También se menciona en especial en niños pequeños los cuadros convulsivos asociados a fiebre que son un diagnóstico diferencial de la meningitis (22). Dada esta evidencia epidemiológica es que en Chile como en el mundo, la vacunación de influenza está recomendada desde los seis meses en adelante, en especial al grupo de menores de dos años (23-25).

La evolución clásica del adulto con fiebre y calofríos, odinofagia y tos seca, cefalea y mialgias son poco usuales en niños pequeños sin embargo, a mayor edad, como en escolares y adolescentes, éstas se pueden observar y determinar una alta sospecha clínica (26).

El otro aspecto relevante en el desarrollo de las complicaciones y de la letalidad por influenza son los factores de riesgo propios de cada paciente. Los factores asociados a mayor riesgo de hospitalización y de complicaciones son todas las afecciones crónicas respiratorias (asma,

enfermedad pulmonar crónica), enfermedades cardíacas especialmente las asociadas a *shunt* y otras enfermedades crónicas como las metabólicas, renales, inmunológicas, neurológicas, etc. Respecto a la letalidad cabe destacar que es rara en pacientes pediátricos, 10 veces menor que en el mayor de 60 años, dada su mejor condición de salud (27, 30).

Para evaluar el riesgo de hospitalización se han elaborado diferentes sistemas de puntaje, los que pueden ser útiles al tomar decisiones frente a un cuadro específico. Éstos contemplan al menos seis factores que determinan el riesgo de complicaciones serias y de mala evolución como son: la historia de enfermedad pulmonar crónica (OR 10.3, 95% IC 1.5 a 69.8), historia de parálisis cerebral/ alteración del desarrollo (10.2, IC 2.0 a 51.4), signos de dificultad respiratoria (retracción torácica) (9.6, 3.2 a 29.0), signos de deshidratación (8.8, IC 1.6 a 49.3), requerimientos de oxígeno (5.8, IC 2.0 a 16.2), y taquicardia relativa a la edad (28).

Diagnóstico clínico y de laboratorio.

Con respecto a la sensibilidad del diagnóstico clínico, determinado por el inicio brusco de fiebre y tos, depende fundamentalmente de la prevalencia existente y de la sospecha clínica. En pediatría el cuadro clínico es menos específico y existe habitualmente co-circulación con otros virus respiratorios que afectan al niño y dan síntomas similares, en especial el VRS. Para niños menores de cinco años la sensibilidad del diagnóstico clínico es cercana al 50% y es menor al 25% en el menor de un año, en cambio en el mayor de cinco años la sensibilidad del diagnóstico clínico puede alcanzar entre el 60 al 80%, comparado con métodos de IFD o PCR (29). Por ello, en niños en especial en los menores de cinco años, es mejor realizar una prueba específica para confirmar el diagnóstico, particularmente en aquellos candidatos a tratamiento, salvo aquellos con patología grave o que requieren hospitalización, pues en ellos no se espera realizar examen para iniciar el tratamiento. En el adulto la sensibilidad varía de cerca del 30% en adultos mayores de 65 años no hospitalizados, a cerca del 50% en hospitalizados.

Para la confirmación diagnóstica existen diferentes pruebas:

Test Rápido o Test Pack por inmunocromatografía, de moderada sensibilidad tiene buena especificidad y su resultado puede estar listo en pocas horas

IFD o inmunofluorescencia directa, tiene mejor sensibilidad aunque es más lento.

RPC (Real time ready RT-PCR) es un examen altamente sensible y específico, se pueden detectar todos los virus respiratorios en una sola muestra de aspirado nasofaríngeo, pero su uso está limitado a algunos centros y su costo es aún elevado.

Diagnóstico diferencial

La diferencia entre influenza A o B es en la práctica clínica imposible. Se dice que la influenza B es más suave que la A, pero el cuadro clínico es similar y el tratamiento es eficaz en ambos casos. Los exámenes de laboratorio definen entre los dos tipos.

La amigdalitis aguda bacteriana o viral produce síntomas parecidos,

pero el examen de la faringe con pus y ganglios submaxilares inflamados la diferencian del cuadro general de la influenza.

Con la neumonía bacteriana es más difícil el diagnóstico diferencial pues tiene síntomas similares a influenza pero no hay ardor traqueal, la tos es más productiva y la presencia de crépitos y/o desaturación pueden ser de gran ayuda.

En pediatría existen diferentes patologías producidas por el virus influenza tales como bronquiolitis, laringitis obstructiva y neumonía. Puede presentarse asociada a otitis aguda y en lactantes, con convulsiones febriles. En niños mayores el dolor abdominal, a veces de carácter agudo, es también una forma de presentación que requiere descartar un foco abdominal.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con influenza en la mayoría de los casos no requiere medidas especiales, requiere sólo manejo sintomático: aislamiento, hidratación, alimentación liviana y fraccionada y control de la fiebre. En este aspecto es necesario hacer énfasis en que el manejo de este signo clínico debe ser cuidadoso y criterioso, pues aunque la fiebre puede durar varios días, la fiebre persistente es un buen signo de alarma de una evolución potencialmente tórpida o complicación. Se aconseja dejar antipiréticos según necesidad y evitar la sobremedicación y la terapia horaria fija, ya que podrían encubrir alguna complicación. Así mismo no está indicado el uso de antibióticos profilácticos por persistencia de la fiebre, salvo evidencia de sobreinfección bacteriana. La tos puede ser muy molesta debido a la traqueobronquitis que produce, su manejo es sintomático y puede llegar a durar al menos dos semanas cuando el epitelio respiratorio se ha recuperado (4).

En cuanto al uso de antivirales, basados en la inhibición de la neuraminidasa como son oseltamivir y zanamivir, están indicados en los pacientes con enfermedad confirmada o sospecha diagnóstica que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave (tablas 1 y 2); en los pacientes hospitalizados con IRA baja grave confirmados o con alta sospecha clínica su inicio debe ser idealmente antes de 48 hrs. de iniciados los síntomas y sin esperar el resultado de los test diagnóstico, pues su efecto disminuye considerablemente si su uso es más tardío (30, 31).

CRITERIOS DE GRAVEDAD

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

Taquipnea: FR > 26 x minuto.

Hipotensión: PAS < 90 mmHg.

Disnea.

Cianosis.

Hipoxemia: saturación de O₂ < 90% por oxímetro de pulso, respirando aire ambiental.

Consulta repetida por deterioro clínico.

TABLA 1. CONDICIONES DE RIESGO DEL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA GRAVE EN EL ADULTO

Embarazo
Inmunodepresión
Diabetes Mellitus
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Asma
Insuficiencia cardíaca
Daño Pulmonar Crónico
Obesidad mórbida (IMC >40)
Daño hepático crónico
Insuficiencia renal crónica
Daño neuromuscular
Epilepsia
Edad mayor de 60 años

TABLA 2. CONDICIONES DE RIESGO DEL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA GRAVE EN NIÑOS

Edad menor de dos años*
Asma
Diabetes
Cardiopatías congénitas
Inmunodeprimido
Insuficiencia renal crónica
Daño pulmonar crónico
Enfermedad neuromuscular
SBOR
Epilepsia

* En niño o niña entre dos y cinco años sin comorbilidad manejado ambulatoriamente, la indicación de antiviral deberá realizarse de acuerdo a la evaluación clínica y seguimiento de cada caso.

Hospitalización

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

Hipoxemia: saturación de O₂ < 93% respirando aire ambiental.

Deshidratación o rechazo alimentario (en lactantes).

Dificultad respiratoria o aumento del trabajo respiratorio.

Compromiso hemodinámico.

Consulta repetida por deterioro clínico.

PREVENCIÓN

La vacunación anual anti-influenza se ajusta a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Hemisferio Sur. La vacunación es el método más efectivo para prevenir muertes y morbilidad grave causada o secundaria a infección por virus Influenza (32).

La población objetivo de la vacunación está compuesta por los siguientes grupos de personas:

- Las embarazadas, a partir de la 13ª semana de gestación.
- Los niños y niñas de edades comprendidas entre seis y 23 meses.
- Las personas de 65 años y más.
- Trabajadores de avícolas y de criaderos de cerdos.
- Las personas entre 2-64 años portadores de alguna de las siguientes condiciones de riesgo:
 - Diabetes
 - Enfermedades pulmonares crónicas: asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa.
 - Cardiopatías: congénitas, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa.
 - Enfermedades neuromusculares congénitas o adquiridas que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias.
 - Obesidad mórbida

- Insuficiencia renal en etapa cuatro o mayor.
- Insuficiencia renal en diálisis.
- Insuficiencia hepática crónica.
- Enfermedades autoinmunes como lupus, escleroderma, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, etc.
- Cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo.
- Infección por VIH.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas

Para las últimas cuatro enfermedades se requiere que se encuentre estabilizada o en fase de remisión. La postergación se basa en lograr mejor inmunogenicidad de la vacuna, no en problemas de seguridad. En situaciones epidemiológicas de riesgo debe administrarse la vacuna según el esquema habitual.

Junto con la vacunación son importantes las medidas de aislamiento y prevención de contactos, con el adecuado lavado de manos y el alejamiento de los enfermos o sospechosos. Además se debe mantener una adecuada alimentación e hidratación, evitar cambios bruscos de temperatura, enfriamiento y procurar una correcta ventilación de los espacios que se habitan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avendaño L. Virus influenza, Virología Clínica. Mediterráneo. Editorial Mediterráneo Ltda. Santiago 2011 p. 121-127.
2. Baehr F. Notas Influenzianas N° 1 Rev. Med. Clí. Condes, enero 2011, Vol. 22 N° 1: 116-116.
3. Kilbourne E. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12 (1): 9-14.
4. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), August 8, 2008 / Vol. 57 / No. RR-7.
5. Baehr F, Morin G, Del Solar J, Olivi H, Torrez J Caracterización clínica de adultos menores y mayores de 50 años hospitalizados por influenza A H1N1 2009 en un centro hospitalario privado en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (2): 139-143.
6. Cao B, Wang Li X, Mao Y, et als. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361; 26: 2507-17.
7. Baehr F. Notas Influenzianas N°3. Rev. Med. Clí. Condes, marzo 2011. Vol.22 N° 2: 234.
8. Baehr F. Notas Influenzianas N° 8. Rev. Med. Clí. Condes, julio 2011. Vol. 22 N° 4: 538.
9. Arostegui K N, Montes M, Pérez-Yarza E G, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus influenza. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 5-12.
10. Nicholson K, Wood J, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
11. Neuzil K M, Mellen B G, Wright P F, Mitchel E F, Griffin M R. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.
12. Kappagoda C, Issacs D, Mellis C, Peat J, De Silva L, O'Connell A. Critical influenza virus infection. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 318-21.
13. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 299-305.
14. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1246-52.
15. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277-82.
16. Arena C, Amoros JP, Vaillant V, Balay K, Chikhi-Brachet R, et al.

Simultaneous investigation of influenza and enteric viruses in the stools of adult patients consulting in general practice for acute diarrhea. *Virology Journal* 2012; 9:116.

17. Vega-Briceño L E, Platzer L, Oyarzún MA., Abarca K, Pulgar D. e Sánchez I. Hospitalización por influenza en un Servicio de Pediatría de Santiago de Chile, 2001- 2005 *Rev Chil Infect* 2008; 25 (4): 262-267.

18. Delpiano L, Guillen B, Casado M C. Comportamiento clínico-epidemiológico de la influenza en niños hospitalizados. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 159-65.

19. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalisations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342:225-231.

20. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalisation for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342:232-239.

21. Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernández MB, Marín MA, Folgueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jul;25(7):596-601.

22. Influenza-associated illness is an important contributor to febrile convulsions in Danish children. Harder KM, Mølbak K, Glismann S, Christiansen AH. *J Infect.* 2012 May;64(5):520-4.

23. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Dutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. Available at: <http://www.nice.org.uk/pdf/influenzaassrep.pdf>. Accessed May 10, 2004.

24. Frank A, Taber L, Wells C, Glezen W, Paredes A. Pattern of shedding of myxovirus and paramyxovirus in children. *J Infect Dis.* 1981;144: 433-441.

25. Poehling et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.

26. Muñoz F M. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 99-104.

27. Perret C. Influenza pandémica a un año de la primera ola. ¿Qué podemos decir ahora?. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (2): 144-147.

28. Dalziel, SR. Et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. Predictors of severe H1N1 infection in children. *BMJ* August 2013; 2013; 347.

29. Perret C, Vizcaya C, Hirsch T, Valenzuela P, Godoy P, et al. Correlación entre el diagnóstico clínico de síndromes respiratorios y la etiología viral mediante inmunofluorescencia directa en el periodo de circulación de influenza A(H1N1) 2009. Libro de resúmenes XXVI Congreso Chileno de Infectología, Viña del Mar 2009. Resumen CO 29, pág 41.

30. Influenza Guía MINSAL mayo 2013.

31. Baehr F. Notas Influenzianas N° 5. *Rev. Med. Clín. Condes*, mayo 2011. Vol.22 N° 8: 404.

32. Kempe A, Daley M, Barrow J, Allred N, Hester N, Beaty BL, et al. Implementation of universal influenza immunization recommendations for healthy young children: Results of a randomized, controlled trial with registry-based recall. *Pediatrics* 2005; 115: 146-54.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.