

## RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFLUENZA

### RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION OF INFLUENZA

Valeska López Salinas\*<sup>a</sup>

Valentina Ferreira Rodríguez<sup>a</sup>

Diego Scherpenisse Duarte<sup>a</sup>

Valentina Castillo Del Villar<sup>a</sup>

Montserrat Kimura Sandoval<sup>a</sup>

Javiera Tala Saieg<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 12 de junio, 2024. Aceptado en versión corregida el 14 de agosto, 2024.

#### RESUMEN

**Introducción:** La influenza es una infección viral respiratoria de interés para salud pública por su impacto en la morbilidad y mortalidad de población de riesgo, sumado a su potencial pandémico. El año 2024 la influenza causó aún más interés debido a casos graves reportados a nivel nacional. **Objetivo:** Describir las estrategias internacionales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la influenza, contrastar los resultados con la realidad nacional y realizar una recomendación en base a la evidencia encontrada. **Metodología:** Se utilizaron artículos de literatura indexada (PubMed, SciElo, ILACS). Se utilizaron términos clave MeSh en cada tópico con los siguientes criterios de inclusión: “Meta-Analysis”, “Review”, “Systematic Review”, “5 years”, “Humans”, “English”, “Spanish”. **Resultado:** Dentro de la prevención primaria, la vacunación es la estrategia principal. Debido a su alta variabilidad antigénica, es necesario monitorizar las cepas circulantes para actualizar las vacunas. Se ha identificado que algunos tipos de vacunas son más beneficiosas en pacientes que se requiere mejorar la respuesta inmunogénica. Para mejorar los resultados en el diagnóstico se recomienda realizar pruebas específicas. Dentro del tratamiento, los medicamentos más comunes son los inhibidores de la neuraminidasa, la administración dentro de 48 horas iniciado el cuadro disminuye la sintomatología y la probabilidad de desarrollar complicaciones. **Discusión y Conclusión:** La recomendación es ir paulatinamente agregando estrategias que han demostrado ser beneficiosas. Se necesitará un estudio costo efectivo para determinar cuál de ellas se debe priorizar. Dentro de las recomendaciones se encuentran: a) Estrategias de adherencia a la vacunación: Recordatorio mediante mensajes; b) Vacunación: Evaluar la incorporación de una vacuna tetravalente o trivalente dosis alta en población adulta mayor, diagnóstico a través de RT-PCR, y cobertura de antivirales. **Palabras clave:** Gripe Humana, Vacunas contra la Influenza, Prevención de Enfermedades.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Influenza is a respiratory viral infection of public health concern because of its impact on morbidity and mortality in at-risk populations, in addition to its pandemic potential. In 2024, influenza caused even more interest due to severe cases reported nationwide. **Objective:** Describe international strategies for the diagnosis, prevention and treatment of influenza, contrast the results with the national reality and make a recommendation based on the evidence found. **Methodology:** Articles from indexed literature (PubMed, SciElo, ILACS) were used. MeSh key terms were used in each topic with the following inclusion criteria: “Meta-Analysis”, “Review”, “Systematic Review”, “5 years”, “Humans”, “English”, “Spanish”. **Results:** Within primary prevention, vaccination is the main strategy. Due to its high antigenic variability, it is necessary to monitor circulating strains in order to update vaccines. It has been identified that some types of vaccines are more beneficial in patients who need to improve the immunogenic response. To improve diagnostic results, specific tests are recommended. Within the treatment, the most common drugs are neuraminidase inhibitors, administration within 48 hours of onset reduces symptoms and the likelihood of developing complications. **Discussion and Conclusion:** The recommendation is to gradually add strategies that have proven to be beneficial. A cost-effective study will be needed to determine which of them should be prioritized. Among the recommendations are: a) Among the strategies for adherence to vaccination: Reminder through messages; b) Vaccination: Evaluate the incorporation of a tetravalent or trivalent high-dose vaccine in older adult population, diagnosis through RT-PCR, antiviral coverage. **Key words:** Influenza, Human, Influenza Vaccines, Disease prevention.

#### INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda causada por virus de la familia Orthomyxoviridae, los tipos A y B son los principales responsables de las epidemias estacionales, los que provocan un cuadro clínico que incluye fiebre, tos no

productiva y otros síntomas generales. La transmisión ocurre por contacto directo o gotas respiratorias, invadiendo células epiteliales y desencadenando una respuesta proinflamatoria<sup>1-4</sup>. Factores de riesgo como edades extremas y comorbilidades aumentan el riesgo de complicaciones

\*Correspondencia: vallopezs@udd.cl  
2024, Revista Confluencia, 7

y mortalidad. Condiciones como hacinamiento, bajo nivel socioeconómico, alta exposición viral (personal de salud), y factores climáticos como el frío y menor humedad, aumentan la transmisión viral<sup>5-7</sup>.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), registró un promedio anual de 2.684.694 casos en América Latina, la mayoría en invierno. Los grupos etarios con mayor tasa de ataque: son menores de 5 años y mayores de 65 años<sup>8,9</sup>. En 2019, la mortalidad global fue de 3,15 muertes por 100.000 habitantes.

El presente año 2024, la influenza ha demostrado ser una amenaza significativa para la salud pública. En Talca, la situación se ha visto reflejada en un trágico aumento de los casos fatales, con 8 decesos reportados hasta mediados de año<sup>10</sup>. Por esto y por su alta incidencia y mortalidad, gran contagiosidad y su potencial pandémico, se creó la necesidad de revisar las estrategias de prevención actuales.

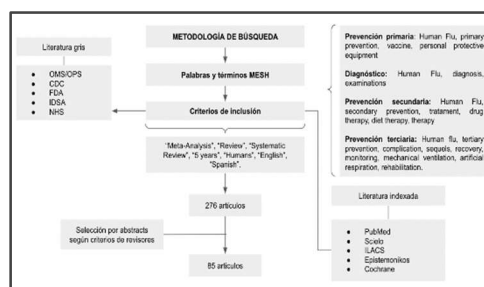
Esta revisión tiene como objetivo describir las directrices internacionales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la influenza, evaluar su aplicación en el contexto nacional, y formular recomendaciones basadas en la evidencia encontrada para mejorar las estrategias de prevención de la enfermedad.

Para realizar la siguiente revisión, se dividió la información según nivel de prevención: primaria, secundaria, terciaria y diagnóstico. Dentro de la prevención primaria, se incluyó: vacunación, estrategias para mejorar aceptación de vacunas y medidas de protección personal. En el diagnóstico, se establece cómo determinarlo y los métodos existentes.

Dada la dificultad para distinguir entre intervenciones de prevención secundaria y terciaria en esta patología aguda, se decidió considerar en prevención secundaria el tratamiento oportuno de influenza (tratamiento antiviral y medidas no farmacológicas). Por último, en prevención terciaria, se incluye tratamiento de enfermedad grave y complicaciones.

Para esta revisión se propuso investigar medidas de prevención contra la influenza a nivel internacional y nacional. Para esto se utilizaron artículos de literatura indexada (PubMed, Scielo, ILACS). Se utilizaron términos clave MeSh en cada tópico con los siguientes criterios de inclusión: "Meta-Analysis", "Review", "Systematic Review", "5 years", "Humans", "English", "Spanish".

Posteriormente, se revisaron y seleccionaron los artículos según el título y resumen a partir de los criterios de inclusión y exclusión, para luego realizar una revisión del texto completo y seleccionar 85 artículos incluidos. Se complementó con artículos de literatura gris, buscados con los mismos criterios. La búsqueda se realizó entre agosto y noviembre del 2023 (Figura 1).



**Figura 1.** Diagrama de búsqueda bibliográfica para realizar revisión.

## RESULTADO

### Revisión de evidencia internacional sobre recomendaciones para cada nivel de prevención

#### 1. Prevención Primaria

##### a) Vacunación

La influenza es una enfermedad viral con alta variabilidad antigénica, dificultando la respuesta inmune y aumentando su virulencia<sup>1</sup>. La vacunación es fundamental para la prevención primaria, ya que reduce hospitalizaciones, especialmente en niños y adultos mayores, aunque su efectividad varía año a año<sup>2,3</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS), monitorea las cepas circulantes para actualizar las vacunas, evaluando la eficacia de las trivalentes y tetravalentes<sup>4</sup>.

Las vacunas pueden ser generadas a base de huevo o recombinantes, inactivadas o atenuadas<sup>1</sup>. La vacuna trivalente contiene antígenos de los subtipos de influenza A H1N1 y H3N2, y uno de los dos subtipos de influenza B, la que ha demostrado mayor eficacia en adultos de 18 a 49 años. Por otra parte, la vacuna trivalente en dosis altas (HD-IIV3) es más eficaz que la trivalente de dosis estándar (SD-IIV), reduciendo significativamente los casos de influenza y sus complicaciones, siendo más inmunogénica en adultos mayores e inmunodeprimidos<sup>5-8</sup>. La vacuna tetravalente, que incluye H1N1, H3N2 más los dos subtipos B, es más eficaz que la trivalente<sup>4,9</sup>.

En Estados Unidos, la vacunación universal se recomienda desde 2010-2011, especialmente para mayores de 65 años<sup>11</sup>. En Canadá, la vacunación anual es para todos los mayores de 6 meses, prefiriendo las dosis altas para mayores de 65 años<sup>12</sup>. En Reino Unido se utilizan la vacuna tetravalente con coadyuvante (aQIV) y la tetravalente recombinante<sup>13</sup>. Se recomienda vacunar desde los seis meses de edad, incluyendo personas alérgicas al huevo, con comorbilidades, embarazadas y trabajadores de la salud. Inmunizar a los grupos más susceptibles es ético y económicamente eficaz<sup>14</sup>.

##### b) Estrategias para mejorar la aceptación de la vacunación

La toma de decisiones compartidas ha demostrado ser eficaz en todos los grupos etarios, aumentando las tasas de vacunación, especialmente en grupos de riesgo<sup>15</sup>. Por otra parte, se ha descrito que los mensajes escritos como recordatorio y las

campañas informativas o programas gubernamentales han tenido un impacto positivo en aumentar las tasas de vacunación en adultos mayores<sup>16-18</sup>. Por otro lado, intervenciones educativas pueden mejorar los conocimientos y comportamientos preventivos<sup>19</sup>. Por último, el acceso a la vacuna a través de servicios móviles es una intervención útil en poblaciones vulnerables<sup>20</sup>.

### c) Actividad física

La actividad física puede mejorar la respuesta inmune a la vacunación, especialmente en personas mayores<sup>21</sup>. El ejercicio aeróbico moderado prolongado puede reducir el riesgo de infección por influenza y mejorar la respuesta inmune a la vacunación<sup>22</sup>.

### d) Otros

Medidas de protección personal, el uso de pañuelos desechables, la higiene de manos y el uso de mascarillas son cruciales, especialmente en poblaciones de alto riesgo<sup>1</sup>. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), recomienda varias medidas para minimizar exposiciones, como la higiene respiratoria, evitar visitas a pacientes con influenza, usar mascarillas en pacientes sintomáticos y mantener una distancia de al menos 2 metros entre personas<sup>23</sup>.

## 2. Diagnóstico

El diagnóstico de la influenza se basa en la presentación clínica de fiebre y tos, con sensibilidad del 70% en adultos durante periodos de alta circulación viral<sup>24,25</sup>. Aunque la evaluación clínica es útil, no es suficiente para un diagnóstico definitivo debido a la variabilidad de síntomas y la posibilidad de otros virus respiratorios<sup>26,27</sup>.

Para mejorar los resultados clínicos, se recomienda el uso adecuado de pruebas diagnósticas, evitando el uso innecesario de antibióticos y reduciendo la duración de la atención<sup>28-30</sup>. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), sugiere el uso de pruebas rápidas en el ámbito ambulatorio y RT-PCR en pacientes hospitalizados, junto con técnicas como la inmunofluorescencia, serología y cultivo viral<sup>31</sup>.

La RT-PCR es el *gold standard* para el diagnóstico de influenza, con alta sensibilidad y especificidad, aunque su disponibilidad y costo pueden ser limitantes<sup>32,33</sup>. El cultivo viral, a pesar de su alta especificidad, tiene una sensibilidad menor y requiere tiempo para obtener resultados<sup>34,35</sup>. La serología, aunque específica, necesita muestras pareadas y tiempo de espera<sup>36</sup>.

La inmunofluorescencia permite un diagnóstico rápido, pero su sensibilidad puede variar y presentar reactividad cruzada con otros virus respiratorios<sup>36</sup>. Las pruebas rápidas de detección son útiles para la detección temprana, aunque se recomienda

Recomendaciones para la prevención de la influenza

confirmar los resultados negativos con pruebas más sensibles como la RT-PCR<sup>33,37</sup>.

## 3. Prevención Secundaria

Los tratamientos para la influenza complementan la vacunación, ayudando en la eliminación viral, reduciendo la transmisión y reduciendo la morbilidad<sup>38-39</sup>.

### a) Medicamentos Antivirales aprobados por la FDA

Los medicamentos Inhibidores de la Proteína M2 (M2I) Amantadina y Rimantadina, se reportan como eficaces solo contra Influenza A, bloqueando el canal iónico M2. Debido a la resistencia generalizada, desde 2006 no se recomienda su uso<sup>40</sup>. Respecto a los Inhibidores de la Neuraminidasa (NAI), actualmente son el tratamiento más usado, previniendo la liberación y propagación viral. Los NAI autorizados actualmente en el mercado son Oseltamivir, Zanamivir, Laninamivir y Peramivir<sup>41</sup>. Los NAI reducen significativamente el tiempo hasta el alivio de síntomas. La dosis recomendada de Oseltamivir es de 75 mg dos veces al día por 5 días, idealmente dentro de las 48 horas del inicio de síntomas. En niños, reduce la sintomatología entre 1 a 2 días si se administra dentro de las primeras 24 a 48 horas<sup>42-45</sup>. Zanamivir no muestra una diferencia significativa en comparación con Oseltamivir<sup>46</sup>. Laninamivir es de acción prolongada, administrado por inhalador, sin diferencia significativa con Oseltamivir, salvo en casos de resistencia pediátrica<sup>46</sup>. La resistencia a Oseltamivir y Zanamivir es rara, pero más probable en pacientes inmunocomprometidos<sup>47</sup>.

Respecto a los Inhibidores de la Polimerasa Viral Dependiente de ARN (RdRP), Baloxavir y Marboxil resultan ser activos contra los virus influenza A, B, C y D, siendo una alternativa para cepas resistentes a NAI. Ambos son ampliamente aprobados y usados en Japón. Otros RdRP incluyen Favipiravir y Pimodivir, con designación Fast Track por la FDA<sup>48-50</sup>. Para pacientes con riesgo de complicaciones, la CDC recomienda principalmente antivirales Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir y Baloxavir<sup>51</sup>.

### b) Tratamiento con anticuerpos policlonales y monoclonales

Debido a la resistencia a antivirales, se han explorado anticuerpos monoclonales contra la influenza A y B, dirigidos contra el tallo de hemaglutinina viral. No han demostrado eficiencia clínica ni superioridad sobre antivirales actuales<sup>27,52</sup>.

### c) Recomendaciones en población especial

El uso de NAI en trabajadores de la salud con infección nosocomial tiene evidencia limitada<sup>53</sup>. En pacientes oncológicos, se recomienda iniciar tratamiento con sospecha diagnóstica mientras se espera confirmación<sup>54</sup>. Es crucial monitorear la dosis

en pacientes con enfermedad renal crónica y personas con gran masa corporal para alcanzar concentraciones terapéuticas<sup>55</sup>.

#### d) Distribución de medicamentos

Taiwán ofrece antivirales gratuitos a embarazadas, pacientes con IMC >30, menores de 5 años, mayores de 65 años, enfermos crónicos y en brotes institucionales. En epidemias estacionales, se amplía a contactos cercanos de pacientes con Enfermedad Tipo Influenza (ETI)<sup>56</sup>.

#### e) Medidas no farmacológicas:

El CDC recomienda reposo e hidratación como medidas no farmacológicas<sup>57</sup>.

### 4. Prevención Terciaria

#### a) Tratamiento farmacológico

De los antivirales aprobados para la influenza grave, solo el Oseltamivir está en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. También se respalda el uso de Pimodivir y Zanamivir<sup>58</sup>. Es crucial administrar los antivirales precozmente (hasta 48 horas del inicio). Además, estudios avalan el uso de plasma inmunológico y globulina hiperinmune, con mejoras si se administran hasta 5 días de infección. No hay ensayos con Laninamivir en pacientes hospitalizados o con influenza grave<sup>58</sup>. Los corticoides, aunque podrían limitar la inflamación del parénquima pulmonar, tienen más evidencia en contra de su uso, ya que pueden contribuir a infecciones oportunistas y disminuir la eficacia de la terapia antifúngica, además de asociarse a mayor duración de ventilación, neumonía y mortalidad<sup>59</sup>.

#### b) Tratamiento de las complicaciones de la influenza

La neumonía por *Streptococcus pneumoniae* es una de las complicaciones más comunes de la influenza. Pacientes adultos ambulatorios sanos, sin comorbilidades, deben recibir amoxicilina, doxiciclina o un macrólido. Adultos con comorbilidades deben recibir Amoxicilina/Ácido Clavulánico con un macrólido o una fluoroquinolona respiratoria. Para pacientes hospitalizados con neumonía no grave, sin riesgo de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticiclina (MRSA) o *Pseudomonas*, se recomienda un  $\beta$ -lactámico con un macrólido o una fluoroquinolona respiratoria<sup>31</sup>.

La aspergilosis pulmonar es otra complicación, caracterizada por su difícil diagnóstico, especialmente en pacientes no inmunocomprometidos. Los tratamientos de primera línea son Isavuconazol y Voriconazol. La profilaxis con Posaconazol se recomienda para pacientes hematológicos e inmunodeficientes<sup>59</sup>.

Se ha observado una vinculación entre enfermedad invasiva por estreptococos del grupo A y la infección por virus de la influenza<sup>60</sup>. La enfermedad invasiva por estreptococos del grupo A tiene una

letalidad entre 15 y 25%<sup>61</sup> y su tratamiento se basa en el inicio temprano de cuidados de apoyo, antibióticos empíricos de amplio espectro que incluya antibióticos  $\beta$ -lactámicos y la asociación de clindamicina debido a su capacidad antitoxina<sup>62</sup>.

### Descripción de estrategias vigentes en Chile

#### 1. Prevención primaria

##### a) Vacunación

Es una de las medidas principales y más efectivas llevadas a cabo por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Forma parte de la campaña de vacunación anual, que beneficia gratuitamente a distintos grupos de personas: embarazadas, niños y niñas (desde los 6 meses hasta quinto básico), personas a partir de los 65 años, personas con enfermedades crónicas (entre 11 y 64 años), personal de salud, familiares de lactantes prematuros o inmunosuprimidos menores de seis meses, trabajadores de educación preescolar y escolar (hasta quinto básico), cuidadores de adultos mayores y trabajadores de avícolas y criadores de cerdos, entre otros<sup>63</sup>.

En 2023, la campaña de vacunación buscó una tasa de vacunación del 85% a nivel nacional y en grupos específicos. Se realizó entre el 15 de marzo y el 17 de mayo de 2023 (habitualmente hasta lograr la meta), utilizando la vacuna inactivada trivalente recomendada por la OMS para la temporada de influenza del hemisferio sur. La vacuna se administra vía intramuscular con una composición de 15 mcg de antígeno de superficie inactivados (hemaglutinina y Neuraminidasa (NA)) en 0,5 mL<sup>64</sup>. Está disponible en puntos de vacunación públicos y privados, y los Centros de Salud Familiar (CESFAM) realizan visitas programadas a colegios, liceos, escuelas y jardines infantiles<sup>63</sup>.

##### b) Medidas de higiene personal

Las autoridades recomiendan medidas de higiene como lavarse las manos regularmente, cubrirse la boca y nariz al toser o estornudar con pañuelos desechables o con el antebrazo (seguido de un lavado de manos), limitar el contacto entre personas enfermas, y evitar compartir utensilios al alimentar a los niños<sup>63</sup>.

#### 2. Diagnóstico

En Chile, la Guía Clínica para Diagnóstico y Manejo Clínico de Casos de Influenza establece lineamientos para la sospecha diagnóstica en pacientes con ETI (fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  axilar, tos, mialgias, odinofagia o cefalea) y pacientes con Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) que se hospitalizan. La guía incluye un algoritmo basado en síntomas y signos para determinar hospitalización y/o uso de antivirales<sup>65</sup>.

La confirmación diagnóstica por laboratorio se realiza en pacientes que requieren hospitalización o por fines epidemiológicos, mediante Inmunofluores-

cencia (IF), test pack o RT-PCR si está disponible. Una IF negativa no descarta la influenza, especialmente en periodos de alta circulación viral, por lo que debe confirmarse con RT-PCR<sup>65</sup>. Tras la pandemia de influenza A (H1N1), el MINSAL creó seis laboratorios regionales con técnicas de biología molecular para vigilancia epidemiológica<sup>66-67</sup>. Aunque la biología molecular no debe retrasar la terapia antiviral, su implementación está limitada por la baja disponibilidad de RT-PCR a nivel nacional<sup>67</sup>.

### 3. Prevención secundaria

Las Guías del MINSAL 2014 indican medidas generales como evitar contaminantes ambientales, hidratación y antipiréticos para pacientes con influenza. Recomiendan antivirales en pacientes con riesgo de enfermedad respiratoria grave, administrados antes de 48 horas desde el inicio de síntomas<sup>64</sup>. No se recomienda el uso ambulatorio de Oseltamivir en adultos de bajo riesgo, pero sí en adultos de alto riesgo para reducir hospitalizaciones y neumonías, con dosis de 75 mg cada 12 horas por 5 días<sup>68</sup>. Zanamivir es una alternativa para intolerantes a Oseltamivir, aunque no se comercializa actualmente en Chile<sup>35,68</sup>. Baloxavir cuenta con registro del Instituto de Salud Pública (ISP), desde 2019, pero no tiene recomendaciones del MINSAL<sup>69</sup>.

### 4. Prevención terciaria

La Guía MINSAL de Influenza 2012 define criterios de gravedad como taquipnea, hipotensión, disnea, cianosis, hipoxemia y consultas repetidas por deterioro clínico para adultos, las que son similares para pacientes pediátricos, con algunas diferencias<sup>66</sup>. Para influenza grave, se recomienda el uso de Oseltamivir en hospitalizados, preferiblemente dentro de las primeras 48 horas, por 5 días en vez de 10<sup>68</sup>.

La Guía de Práctica Clínica Neumonía Adquirida en la Comunidad en Personas de 65 años y más del MINSAL 2017 sugiere terapia antibiótica precoz (Amoxicilina o Amoxicilina/Ácido Clavulánico) y no recomienda rehabilitación rutinaria con kinesiterapia, salvo en hipersecretores<sup>70</sup>. Para menores de 5 años, las estrategias incluyen "Salas IRA" (para tratamiento de Infecciones Respiratoria Aguda), con equipos interdisciplinarios intensificados en invierno<sup>71</sup>.

## CONCLUSIÓN

Luego de realizar un análisis crítico de la información recopilada se puede mencionar que la vacunación es una medida clave contra la influenza a nivel mundial y nacional. La OMS monitorea las cepas circulantes y actualiza recomendaciones sobre la composición de la vacuna<sup>4</sup>. En Chile, la vacunación gratuita se dirige a grupos de alto riesgo, usando una vacuna trivalente estándar. En países como Estados Unidos, Reino Unido y Australia, se usa la vacuna aQIV para mayores de 65 años, que ofrece mayor protección que la tetravalente sin adyuvante<sup>11,13,67,72</sup>.

La vacuna tetravalente ha demostrado reducir más efectivamente la morbilidad, mortalidad y uso de servicios de salud que la trivalente<sup>14</sup>.

En Chile, al igual que en otros países, el diagnóstico clínico guía el tratamiento durante periodos de alta circulación viral. El diagnóstico etiológico se reserva para la vigilancia epidemiológica y pacientes con IRAG hospitalizados. Chile utiliza mayormente la técnica de IF, mientras que internacionalmente se prefiere el RT-PCR, que tiene mayor sensibilidad y capacidad de tipificación del virus. El uso adecuado del RT-PCR se asocia con mejores resultados clínicos, reduciendo mortalidad y uso inapropiado de antibióticos.

En Estados Unidos, solo el 15% de los pacientes de alto riesgo con síntomas de influenza reciben antivirales, y el 37% de los confirmados por laboratorio<sup>73</sup>. En Chile, aunque se recomienda Oseltamivir en adultos<sup>68</sup>, no hay registros claros sobre su uso. Los antivirales son cruciales para reducir complicaciones y son útiles cuando hay discrepancias entre los virus circulantes y las cepas vacunales<sup>74</sup>. Algunos países mantienen reservas de antivirales, aunque la evidencia de su beneficio es limitada<sup>59</sup>.

La terapia antiviral con NAI es común, pero no hay consenso sobre cuál usar. La OMS recomienda Oseltamivir, mientras que la Unión Europea sugiere Zanamivir, que no se comercializa en Chile desde 2015<sup>68</sup>. Otras opciones de tratamiento como Pimodivir y plasma inmunológico no tienen suficiente evidencia para su uso rutinario<sup>61</sup>. Las guías chilenas y las internacionales difieren en el uso de antibióticos para la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), y no recomiendan la rehabilitación con kinesiterapia de rutina para mayores de 65 años debido a su limitada efectividad<sup>70,74</sup>.

La revisión realizada, aporta información para la toma de decisiones en salud pública, ya que brinda una actualización de las estrategias internacionales y las contrasta con las directrices nacionales.

La recomendación de los autores es ir paulatinamente agregando estrategias que han demostrado ser beneficiosas. Se necesitará un estudio costo efectivo para determinar cuál de ellas se debe priorizar. Dentro de las recomendaciones se encuentran:

1. Dentro de las estrategias de adherencia a la vacunación: Recordatorio mediante mensajes. Actualmente la población cuenta con acceso a teléfono celular o correos electrónicos. Un recordatorio el cual incluya locales de vacunación puede resultar útil.
2. Vacunación: Evaluar la incorporación de una vacuna tetravalente o trivalente dosis alta en población adulta mayor, ya que ambas han demostrado ser más inmunogénicas.
3. Diagnóstico a través de RT-PCR: Esta intervención ayudaría por un lado a diagnosticar

oportunamente y además a llevar una vigilancia más precisa.

- Cobertura de antivirales, puesto que ha demostrado disminuir las complicaciones. Estos deberían ser administrados dentro de las 48 horas iniciado el cuadro clínico.

Finalmente, mencionar que este trabajo ha sido beneficioso para la formación de pregrado, ya que permitió desarrollar habilidades en la toma de decisiones basadas en evidencia, en un tema tan relevante para salud pública como lo es la influenza.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J Midwifery Womens Health*. [Internet]. 2021 Enero [citado 27 de noviembre de 2023];66(1):45-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jmwh.13203>
- Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afiriye C, van Aalst R, Chit A, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. [Internet]. 2020 Marzo [citado 27 de noviembre de 2023];38(14):2893-903. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.049>
- Mascola JR, Fauci AS. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nat Rev Immunol*. [Internet]. 2020 Febrero [citado 27 de noviembre de 2023];20(2):87-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0243-3>
- Tanner AR, Dorey RB, Brendish NJ, Clark TW. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable. *Eur Respir Rev* [Internet]. 31 de marzo de 2021 [citado 27 de noviembre de 2023];30(159). Disponible en: <https://doi.org/10.1183/16000617.0258-2020>
- Jordan K, Murchu EO, Comber L, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of cell-based seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals  $\geq 18$  years of age. *Rev Med Virol* [Internet]. 2023 [citado 27 de noviembre de 2023];33(3):e2332 Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2332>
- Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. [Internet]. 2021 [citado 27 de noviembre de 2023];39:A24-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.004>
- Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, et al. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. [Internet]. 2019 [citado 27 de noviembre de 2023];18(3):295-308. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1575734>
- Ortiz R, Martínón F, Gil A, Díez J, Redondo E. High-dose trivalent influenza vaccine: safety and immunogenicity. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021 [citado 27 de noviembre de 2023];34(1):1-11. Disponible en: <http://www.doi.org/10.37201/req/110.2020>
- Liang Y, Jing-xia G, Ma L, Ni L, Chaolie R, Zhou J, et al. Immunogenicity and safety levels of inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults via meta-analysis. *Hum Vaccines Immunother*. [Internet]. 2021 [citado 27 de noviembre de 2023];17(10):3652-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1080%2F21645515.2021.1932218>
- Servicio de Salud Maule. Informe Epidemiológico Influenza 2024 [Internet]. Talca: Servicio de Salud Maule; 2024 [citado el 15 de julio 2024]. Disponible en: <https://www.sermasachile.cl/informacion-publica-epidemiologia-influenza2024>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Vacunas contra la influenza estacional. [Internet]. USA: CDC; 2023 [citado el 1 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/prevent/flushot.htm>
- Government of Canada. Influenza vaccines: Canadian Immunization Guide. For health professionals [Internet]. Canadá: Public Health Agency of Canada; 2007 [citado el 4 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-10-influenza-vaccine.html>
- UK Health Security Agency. National flu immunisation programme plan 2023 to 2024 [Internet]. UK: Department of Health and Social Care; 2023 [citado el 5 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/national-flu-immunisation-programme-plan>
- Ruiz-Palacios GM, Betancourt-Cravioto M, Espinosa-Rosales FJ, Rivas-Ruiz R, Guerrero-Almeida MC, Guerrero-Almeida M de L, et al. Vacunación universal contra el virus de la influenza: consenso de expertos en México. *Gac Médica México* [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];157(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.21000378>
- Sanftenberg L, Kuehne F, Anraad C, Jung-Sievers C, Dreischulte T, Gensichen J. Assessing the impact of shared decision making processes on influenza vaccination rates in adult patients in outpatient care: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];39(2):185-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.014>
- Julio C, Silva N, Ortigoza A. Multiple mail reminders to increase adherence to influenza vaccination. *Medwave* [Internet]. 2020 [citado el 27 de noviembre 2023];20(6):e7963. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.06.7962>
- Eiden AL, Barratt J, Nyaku MK. A review of factors influencing vaccination policies and programs for older adults globally. *Hum Vaccines Immunother*. [Internet]. 2023 [citado el 27 de noviembre 2023];19(1):2157164. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2157164>
- Chen C, Liu X, Yan D, Zhou Y, Ding C, Chen L, et al. Global influenza vaccination rates and factors associated with influenza vaccination. *Int J Infect Dis*. [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];125:153-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.038>
- Nasiri MJ, Danaei B, Deravi N, Chirani AS, Bonjar AHS, Khoshgoftar Z, et al. Impact of educational interventions on the prevention of influenza: A systematic review. *Front Public Health* [Internet]. 2022 [citado 30 de noviembre de 2023];10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.978456>
- Mohammed H, McMillan M, Andraweera PH, Elliott SR, Marshall HS. A rapid global review of strategies to improve influenza vaccination uptake in Australia. *Hum Vaccines Immunother*. [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];17(12):5487-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1978797>
- Bohon E, Owen K, Lee V, Booy R, Edwards K. Physical activity and acute exercise benefit influenza vaccination response: A systematic review with individual participant data meta-analysis. *PLOS ONE* [Internet]. 2022 [citado el 30 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268625>
- Song Y, Ren F, Sun D, Wang M, Baker JS, István B, Gu Y. Benefits of Exercise on Influenza or Pneumonia in Older Adults: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2020 [citado el 30 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082655>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Estrategias para la prevención de la influenza estacional en entornos de cuidados de la salud [Internet]. USA: CDC; 2023 [citado el 30 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>

24. Davis JR. Surveillance and monitoring [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100180/>
25. Angulo Valdivia C, Torrico Villarroel NG. Alternativas de diagnóstico de laboratorio para la detección del virus de la Influenza. *Gac Médica Bolív* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];42(2):189-93. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662019000200020&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662019000200020&lng=es&tlng=es).
26. Gentilotti E, Nardo PD, Cremonini E, Górska A, Mazzaferri F, Canziani LM, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests in acute community-acquired lower respiratory tract infections. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];28(1):13-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.025>
27. Zhang H, Miller BL. Immunosensor-based label-free and multiplex detection of influenza viruses: State of the art. *Biosens Bioelectron*. [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];141:111476. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111476>
28. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Influenza estacional [Internet]. México: CENETEC; 2020 [citado el 27 de noviembre 2023]; Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-384-20/ER.pdf>
29. Działbowska K, Czaczky E, Nidzworski D. Detection Methods of Human and Animal Influenza Virus-Current Trends. *Biosensors* [Internet]. 2018 [citado el 27 de noviembre 2023];8(4):94. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/bios8040094>
30. Egilmez E, Walker GJ, Bakthavathsalam P, Peterson JR, Gooding JJ, Rawlinson W, et al. Systematic review of the impact of point-of-care testing for influenza on the outcomes of patients with acute respiratory tract infection. *Rev Med Virol* [Internet]. 2018 [citado el 27 de noviembre 2023];28(5):e1995. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.1995>
31. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];68(6):895-902. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>
32. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care Lond Engl* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];23(1):214. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>
33. Belazi S, Olsen SJ, Brown C, Green HK, Mook P, Nguyen-Van-Tam J, et al. Spotlight influenza: Laboratory-confirmed seasonal influenza in people with acute respiratory illness: a literature review and meta-analysis, WHO European Region, 2004 to 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];26(39):2000343. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2000343>
34. Lee JJ, Verbakel JY, Goyder CR, Ananthakumar T, Tan PS, Turner PJ, et al. The Clinical Utility of Point-of-Care Tests for Influenza in Ambulatory Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];69(1):24-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy837>
35. Razan E, Freifeld A. Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. *JOP* [Internet]. 2019 [citado 27 de octubre de 2023];15:177-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00567>
36. Dharmapalan D. Influenza. *Indian J Pediatr*. [Internet]. 2020 [citado el 27 de noviembre 2023];87(10):828-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03214-1>
37. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, Schuurman R, Riezebos-Brilman A, Hoepelman AIM, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];69(7):1243-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz056>
38. Caceres CJ, Seibert B, Cargnin Faccin F, Cardenas-Garcia S, Rajao DS, Perez DR. Influenza antivirals and animal models. *FEBS Open Bio* [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];12(6):1142-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13416>
39. Smyk JM, Szydłowska N, Szulc W, Majewska A. Evolution of Influenza Viruses-Drug Resistance, Treatment Options, and Prospects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];23(20):12244. Disponible en: <https://doi.org/10.3390%2Fijms232012244>
40. Gubareva L, Mohan T. Antivirals Targeting the Neuraminidase. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];12(1):a038455. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038455>
41. Su HC, Feng J, Tang HJ, Shih MF, Hua YM. Comparative effectiveness of neuraminidase inhibitors in patients with influenza: A systematic review and network meta-analysis. *J Infect Chemother* [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];28(2):158-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.11.014>
42. Fang YH, Hsu TH, Lin TY, Liu CH, Chou SC, Wu JY, et al. Comparing intravenous peramivir with oral oseltamivir for patients with influenza: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];19(8):1039-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1878025>
43. Shie JJ, Fang JM. Development of effective anti-influenza drugs: congeners and conjugates – a review. *J Biomed Sci* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];26(1):84. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0567-0>
44. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C, et al. Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes. *An Pediatr* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];90(5):317.e1-317.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.009>
45. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral Res* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];167:45-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.04.006>
46. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 27 de noviembre 2023];39(7):1201-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03840-9>
47. Szollosi D, Bill A. Potential Role of Endonuclease Inhibition and Other Targets in the Treatment of Influenza. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2020 [citado el 27 de noviembre 2023];21(2):202-11. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1389450120666190801115130>
48. Takashita E. Influenza Polymerase Inhibitors: Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];11(5):a038687. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038687>
49. Shirley M. Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza. *Drugs* [Internet]. 2020 [citado el 27 de noviembre 2023];80(11):1109-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01350-8>
50. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Lo que debe saber sobre los medicamentos antivirales contra la influenza [Internet]. USA: CDC; 2022 [citado 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/treatment/whatyoushould.htm>
51. Beigel JH. Polyclonal and monoclonal antibodies for the treatment of influenza. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado el 27 de noviembre 2023];31(6):527. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000499>
52. Tadount F, Laghdar Z, Quach C. Antiviral use in healthcare workers. A systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*.

- [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];43(4):518-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/ice.2021.79>
53. El Ramahi R, Freifeld A. Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. *J Oncol Pract*. [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];15(4):177-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00567>
  54. Jones TE. Oseltamivir - Current Dosing Recommendations Reduce the Therapeutic Benefit in Patients With Mild to Moderate Renal Function and/or Large Body Mass: A Review of the Literature With Recommendations to Optimize Dosing, Including the Use of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];43(1):103. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000797>
  55. Su C, Tsou TP, Chen CH, Lin TY, Chang SC. Seasonal influenza prevention and control in Taiwan—Strategies revisited. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];118(3):657-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.12.022>
  56. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. ¿Qué debo hacer cuando cuido a alguien que tiene la influenza? [Internet]. USA: CDC; 2022 [citado 22 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://t.cdc.gov/2S4C>
  57. Beigel JH, Hayden FG. Influenza Therapeutics in Clinical Practice. Challenges and Recent Advances. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2021 [citado el 27 de noviembre 2023];11(4):a038463. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038463>
  58. Huang L, Zhang N, Huang X, Xiong S, Feng Y, Zhang Y, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: A retrospective study and review of the literature. *Clin Respir J* [Internet]. 2019 [citado el 27 de noviembre 2023];13(4):202-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/crj.12995>
  59. Gobierno de Chile. Vacuna contra la influenza [Internet]. Santiago: Chileatiende; 2024 [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.chileatiende.gob.cl/fichas/10424-vacuna-contrala-influenza>
  60. Okamoto S, Nagase S. Pathogenic mechanisms of invasive group A Streptococcus infections by influenza virus-group A Streptococcus superinfection. *Microbiol Immunol* [Internet]. 2018 [citado el 27 de noviembre 2023];62(3):141-149. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12577>
  61. Goldsmith JJ, Vu C, Zhu Z, MacLachlan JH, Thomson TN, Campbell PT, et al. The associations between invasive group A streptococcal disease and infection with influenza, varicella, or hepatitis C viruses: A data linkage study, Victoria, Australia. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2024 [citado el 27 de noviembre 2023];141:106969. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.02.012>
  62. Mercadante S, Ficari A, Romani L, De Luca M, Tripiciano C, Chiurchiù S, et al. The Thousand Faces of Invasive Group A Streptococcal Infections: Update on Epidemiology, Symptoms, and Therapy. *Children (Basel)* [Internet]. 2024 [citado el 27 de noviembre 2023];11(4):383. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/children11040383>
  63. Ministerio de Salud de Chile. Plan de Vacunación Influenza [Internet]. Santiago: MINSAL; 2023 [citado el 27 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/plan-vacunacion-influenza/>
  64. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Manejo Clínico de Casos de Influenza [Internet]. Santiago: MINSAL; 2014 [citado el 27 de octubre 2023]. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2015/02/GUIA-CLINICA-INFLUENZA-2014.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/02/GUIA-CLINICA-INFLUENZA-2014.pdf)
  65. Gallegos D, Fasce R, Rojo P, Andrade W, Ferruz J. Descentralización del diagnóstico de influenza pandémica en Chile: implementación laboratorios regionales de RT-PCR. *Vigía Santiago* [Internet]. 2010;27-30. [citado el 27 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/lil-605317>
  66. Ministerio de Salud de Chile. Circular influenza estacional y pandémica, Chile [Internet]. Santiago: MINSAL; 2010 [citado el 27 de noviembre 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/04/CircularInfluenzaESTACIONALyPANDEMICA1.pdf>
  67. Ministerio de Salud de Chile. Resumen Ejecutivo Guía de Práctica Clínica Influenza, Chile [Internet]. Santiago: MINSAL; 2018 [citado el 27 de noviembre 2023]; Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/Resumen-ejecutivo\\_INFLUENZA-2018\\_2-26.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/Resumen-ejecutivo_INFLUENZA-2018_2-26.pdf)
  68. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Uso ambulatorio de Oseltamivir para personas con sospecha o diagnóstico de Influenza [Internet]. Santiago: MINSAL; 2015 [citado el 27 de octubre 2023]. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/GUIA-DE-PRACTICA-CLINICA\\_INFLUENZA\\_2015\\_07\\_21.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/GUIA-DE-PRACTICA-CLINICA_INFLUENZA_2015_07_21.pdf)
  69. Instituto de Salud Pública. Sistema de Consulta de Productos Registrados [Internet]. Santiago: MINSAL; 2024 [citado 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
  70. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Neumonía Adquirida en la Comunidad en Personas de 65 años y más 2017 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2017. [citado el 27 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/09/Resumen-ejecutivo-NAC-PDF.pdf>
  71. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia nacional de salud para los objetivos sanitarios al 2030 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2022 [citado el 27 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/03/Estrategia-Nacional-de-Salud-2022-MINSAL-V8.pdf>
  72. Mossad SB. Influenza update 2018–2019: 100 years after the great pandemic. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2018 [citado el 27 de noviembre 2023];85(11):861-9. Disponible en: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.18095>
  73. Koszalka P, Subbarao K, Baz M. Preclinical and clinical developments for combination treatment of influenza. *PLOS Pathog* [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre 2023];18(5):e1010481. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010481>
  74. Ministerio de Salud de Chile. Búsqueda y síntesis de efectos deseables e indeseables. Guía de Práctica Clínica Neumonía Adquirida en la Comunidad de Manejo Ambulatorio en personas de 65 años y más 2017 [Internet]. Santiago: MINSAL; 2017 [citado el 27 de noviembre 2023]. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/08/02.5\\_S%C3%ADntesis-de-evidencia-de-efectos-deseables-e-indeseables-Gu%C3%ADa\\_n20-2018.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/08/02.5_S%C3%ADntesis-de-evidencia-de-efectos-deseables-e-indeseables-Gu%C3%ADa_n20-2018.pdf)