

Enfermedad crítica asociada a virus influenza en adultos epidemiología y clínica: Una revisión narrativa

DIEGO PEÑALOZA L.¹, CLAUDIO VALENZUELA R.²

Critical illness associated with influenza viruses in adults, epidemiology and clinical aspects: A narrative review

Seasonal influenza epidemics and pandemics have a major impact on global health. Most patients have mild disease. However, in specific groups, there is a high rate of hospitalization annually, as well as a subgroup of patients who develop critical illness, with high rate of admissions to intensive care units. This occurs mainly due to acute respiratory distress syndrome, septic shock, and multiorgan failure. These conditions lead to mechanical ventilation, hemodynamic support and in some cases extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), which is associated with high mortality. Diagnosis includes clinical presentation, use of molecular assays and imaging. Lung co-infections are clinically important conditions because they lead to worse outcomes. Treatment is based on hemodynamic and ventilatory support, as well as, neuraminidase inhibitors. Vaccination is a key factor for primary prevention.

Keywords: Influenza, Humans; Critical Illness; Respiratory Distress Syndrome; Shock, septic; Coinfection; Primary prevention.

Resumen

Las epidemias y pandemias de influenza estacional causan un gran impacto en la salud mundial. La mayoría de los pacientes cursan con enfermedad leve. Sin embargo, en grupos específicos, hay una tasa elevada de hospitalización anualmente, así como un subgrupo de pacientes que desarrollan enfermedad crítica, con alta tasa de ingresos a unidades de cuidados intensivos. Ello ocurre principalmente por síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico y falla multiorgánica. Estas condiciones llevan a ventilación mecánica, soporte hemodinámico y en algunos casos oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), lo cual se asocia a alta mortalidad. El diagnóstico incluye la presentación clínica, el uso de ensayos moleculares e imágenes. Las coinfecciones pulmonares son afecciones clínicamente importantes, porque conducen a peores desenlaces. El tratamiento se basa en soporte hemodinámico y ventilatorio además de inhibidores de la neuraminidasa. La vacunación es un factor clave para la prevención primaria.

Palabras clave: Influenza, seres humanos; Enfermedad crítica; Síndrome de distrés respiratorio; shock séptico; Co-infección; prevención primaria.

¹ Especialista en Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Puerto Montt, Servicio de Salud del Reloncaví, Chile.

² Especialista en Medicina de Urgencia, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Dra. Eloisa Díaz, Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente, Chile.

Introducción

Históricamente los virus influenza han impactado en la salud mundial, dejando una importante carga de mortalidad y de gastos en salud, generando un problema de salud pública en relación con la alta tasa de ingresos hospitalarios¹.

Los virus influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y los géneros que mayormente infectan a los seres humanos son los *influenzavirus A* e *influenzavirus B*², cuyos antígenos de la hemaglutinina y la neuraminidasa, a diferencia del tipo C, experimentan variación genética.

En general, el curso clínico de la enfermedad es autolimitado, estimándose que entre 5 a 10% de pacientes hospitalizados por influenza requieren admisión a UCI³, con una mortalidad global anual estimada de 4,0 a 8,8 por 100.000 habitantes entre 1999-2015⁴, la cual está dada principalmente por neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo y shock séptico^{5,6}. Un factor que contribuye con la mortalidad son las coinfecciones pulmonares^{6,7}.

Además de la presentación clásica existen otras manifestaciones más infrecuentes, como son: encefalitis, rhabdomiólisis, con el consiguiente daño renal, y miocarditis, que se puede manifestar como shock cardiogénico⁸⁻¹¹. Estas condiciones pueden contribuir a la morbimortalidad de la enfermedad y dada su menor frecuencia se necesita un mayor índice de sospecha para el diagnóstico.

El propósito de esta revisión es actualizar clínica y epidemiológicamente la enfermedad crítica asociada a los virus influenza en adultos.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en idioma inglés en la plataforma PubMed, entre 1 de enero del año 2015 a 31 de agosto de 2024, utilizando los siguientes términos de búsqueda MeSH: *influenza, critical illness, acute respiratory distress syndrome, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment*. De la búsqueda total, 76 artículos fueron seleccionados y leídos completamente, siendo incluidos 43 de ellos. Fueron excluidos artículos que comparaban características clínicas y desenlaces de influenza en relación con otros virus respiratorios y artículos que fueron considerados por los autores como fuera del alcance de la revisión por abarcar temas muy específicos en relación con la naturaleza más general de este artículo. Las referencias de los artículos seleccionados

fueron revisadas y se agregaron artículos considerados relevantes por los autores. Además, se obtuvo información en español respecto a datos epidemiológicos del Instituto de Políticas Públicas en Salud de la Universidad San Sebastián, ya que permiten conocer la realidad chilena de manera actualizada y graficar la importancia de esta enfermedad sobre todo en adultos mayores. En total la revisión incluyó 51 referencias.

Epidemiología

Los virus influenza A tienen potencial pandémico, lo que conlleva una situación de estrés máximo en la utilización y demanda de los servicios de atención de salud. Los principales ejemplos de esto son la pandemia de 1918 y la pandemia por influenza AH1N1 del año 2009 las que causaron 20 millones de muertes totales¹² y entre 151.700 y 575.000 muertes en sus primeros 12 meses de circulación¹³, respectivamente. En esta última pandemia, un 65% de las muertes afectó a pacientes entre 18 – 64 años. En Chile, según datos del año 2022 hasta el 2024, las defunciones atribuibles por infección por virus influenza se concentraron en el grupo de mayores de 60 años, mayoritariamente en mujeres con un 59 a 64% de los casos¹⁴.

No obstante la importancia de los fenómenos pandémicos por virus influenza, el principal impacto de la infección por este agente en seres humanos está dado por la carga de enfermedad derivada de epidemias estacionales, con 3 - 5 millones de casos de enfermedad severa anuales en el mundo, la cual afecta a personas de todas las edades y ambos sexos, siendo más frecuente su presentación en las edades extremas de la vida¹⁵. Aun cuando la mayoría de los pacientes cursan clínicamente con cuadros de enfermedad leve y autolimitada, sin necesidad de hospitalización, anualmente se han estimado, en el período desde 2010 a 2017, entre 140.000 a 710.000 hospitalizaciones en Estados Unidos, lo que se explica por el alto número de casos de enfermedad¹⁵. En Chile durante el año 2022 se estimó una incidencia acumulada de 5,1 hospitalizaciones por 100.000 habitantes al año¹⁶. En cuanto a las admisiones a UCI, se estimaron en 18.491 a 95.390 en Estados Unidos entre 2010 y 2013¹⁷, mientras que un 34,1% de los hospitalizados por influenza requirió ingreso a UCI en Europa entre los años 2010-2011 y 2015-2016³. En Chile, en un período comprendido entre los años 2012 y 2014 el promedio de hospitalizaciones anuales fluctuó entre 4.000 y 6.500 casos, resultando en 450-500

fallecidos, en su mayor parte adultos mayores¹⁸.

Aproximadamente un 30 a 40% de pacientes hospitalizados con infección por virus influenza confirmada son diagnosticados con neumonía⁶ y la coinfección pulmonar con otros microorganismos es de frecuente diagnóstico en pacientes con enfermedad crítica por influenza¹⁹.

Respecto a los principales grupos de riesgo para desarrollar la enfermedad severa, se incluyen a adultos de edad ≥ 65 años, embarazadas, pacientes institucionalizados y con comorbilidades crónicas, tales como enfermedades pulmonares crónicas, cardiovasculares, renales, hepáticas, neurológicas, hematológicas, metabólicas, inmunocomprometidos y obesos²⁰ (Tabla 1).

Tabla 1. Grupos de riesgo para desarrollar enfermedad crítica por virus influenza en adultos*

• Enfermedades pulmonares: Asma, EPOC, fibrosis quística
• Enfermedades cardíacas: insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, cardiopatía congénita
• Enfermedades neurológicas o del neurodesarrollo
• Enfermedad renal crónica
• Enfermedades hepáticas
• Enfermedades hematológicas
• Inmunosupresión: VIH/SIDA, uso crónico de corticoides, cáncer
• Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m ²)
• Pacientes institucionalizados

*Fuente: "People at increased risk for flu complications" U.S. Centers for Diseases Control and Prevention (Atlanta), 2024 <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>

Fisiopatología

Los virus influenza se replican principalmente en el epitelio respiratorio, pero también tienen la capacidad de infectar células del sistema inmune y otros tipos celulares. El mecanismo fisiopatológico primario es resultante de la inflamación pulmonar causada por la infección viral directa, combinado con la respuesta inmune asociada⁶ (Figura 1).

La falla ventilatoria es consecuencia de múltiples fenómenos no excluyentes entre sí, como son: obstrucción de la vía aérea, pérdida de la estructura alveolar, daño epitelial directo con pérdida de su integridad y degradación de la matriz extracelular⁶. El daño de la barrera epitelio-endotelial produce citoquinas reclutando principalmente a neutrófilos y macrófagos, además de la activación de células endoteliales adyacentes, lo cual estimula a mayor infiltración celular, producción de radicales libres del oxígeno y óxido nítrico²¹.

La respuesta inmune a la infección por influenza comparte vías comunes con la observada en algunas infecciones bacterianas, y es principalmente mediada por receptores *Toll-Like* tipo 2 y 4, por lo cual se puede manifestar clínicamente como sepsis y shock séptico⁶. La intensidad de la respuesta inflamatoria depende también del serotipo viral involucrado; por ejemplo, la infección por el serotipo H5N1, aislado de pacientes durante un brote en el año 1997 en Asia, demostró una mayor presencia plasmática de mediadores inflamatorios en comparación con el serotipo H1N1²².

La inmunosupresión subyacente crea un ambiente ideal para que otros microorganismos se desarrollen y produzcan coinfecciones¹⁹.

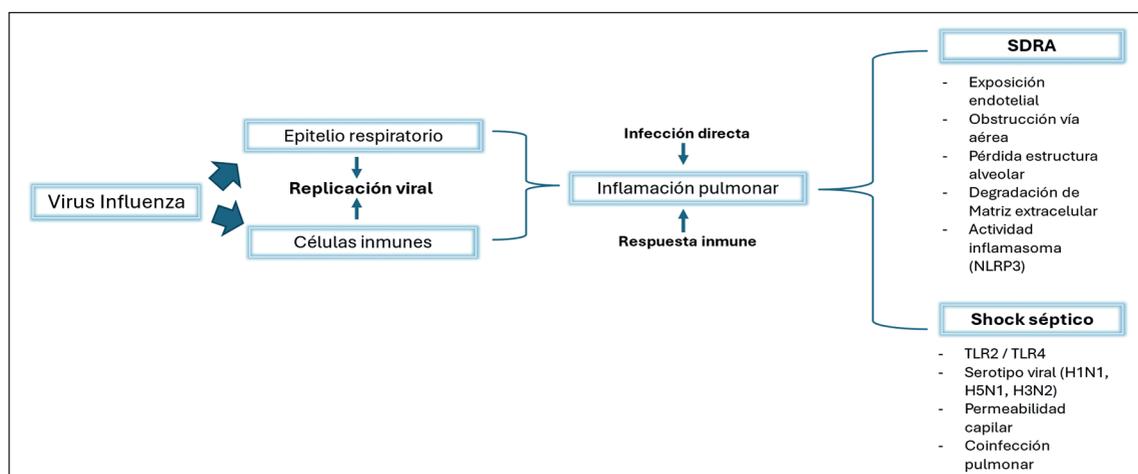


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos primarios de la infección viral. Esquema desarrollado por los autores. TLR: Receptores tipo Toll.

Diagnóstico

La infección por virus influenza habitualmente cursa con un cuadro respiratorio no complicado, caracterizado por rinorrea, tos, fiebre, mialgias, cefalea, diaforesis y escalofríos, habitualmente autolimitado con una duración de 2 a 8 días.^{20,23} Otras manifestaciones clínicas, infrecuentes, son insuficiencia cardíaca²⁴ y miocarditis²⁵, reportándose hasta en un 10% de pacientes⁸.

La prueba diagnóstica con mayor sensibilidad y especificidad, que llegan a 98% y 99% respectivamente²⁶, para el diagnóstico de influenza es la RT-PCR,²⁷ cuyo rendimiento es mejor en los primeros días de enfermedad. Las pruebas de detección de antígenos entregan resultados dentro de 10 minutos de procesados y presentan baja a moderada sensibilidad, con alta tasa de falsos negativos durante periodos de máxima actividad viral²⁸. Por esta razón, en pacientes hospitalizados se recomienda el uso de la prueba RT-PCR²⁷.

En pacientes críticos con influenza, los exámenes diagnósticos microbiológicos pueden resultar negativos si solo se realizan en muestras obtenidas de la vía aérea superior. La replicación viral es habitualmente más prolongada en el tracto respiratorio inferior, por lo cual muestras de aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar aumentarían el rendimiento diagnóstico en estos casos²⁷. El cultivo viral es esencial en materia de vigilancia y salud pública, pero no tiene rol en la práctica clínica²⁸.

La infección pulmonar por influenza es predominantemente de localización en la vía aérea central. La tomografía computarizada de tórax habitualmente muestra imágenes características de bronquitis (engrosamiento de paredes bronquiales) y bronquiolitis (opacidades de árbol-en-brote)^{29,30}. Cuando hay compromiso del espacio aéreo, las opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones multifocales son más comunes de observar que la consolidación localizada, presentándose principalmente con una distribución peribroncovascular³¹.

Sobreinfección pulmonar

Las coinfecciones pulmonares están dadas etiológicamente en forma predominante por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*³². (Tabla 2). Entre los factores de riesgo para desarrollar aspergilosis pulmonar invasiva (API) en los pacientes con enfermedad por virus influenza se encuentran principalmente: enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC), SDRA y falla orgánica múltiple³³. Hasta un 20 a 29% de pacientes admitidos a UCI con cuadro de influenza pueden desarrollar API^{19,33}. Las coinfecciones bacterianas y fúngicas están asociado con un mayor riesgo de desarrollar shock séptico y con mayor mortalidad^{3,19}.

Tratamiento

Además del soporte ventilatorio y hemodinámico, que constituyen elementos angulares en el manejo de los pacientes con cuadro clínico de influenza grave, existen varias alternativas farmacológicas que se deben considerar. Habitualmente, el uso de fármacos anti-influenza se reserva para pacientes de los grupos de riesgo ya mencionados o con enfermedad grave constituida.

Se dispone de dos grupos de fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en influenza: adamantanos e inhibidores de la neuraminidasa. Para efectos de esta revisión nos referiremos solamente a los inhibidores de la neuroaminidasa, los cuales fueron aprobados en 1999. Se ha expresado una extensa resistencia microbiológica por parte del virus de la influenza a los adamantanos, por lo que estos fármacos ya no están recomendados en la práctica clínica habitual¹⁴.

Los fármacos inhibidores de la neuroaminidasa tienen como mecanismo de acción la actividad enzimática de la neuroaminidasa viral. Entre estos fármacos se encuentran: oseltamivir, zanamivir y peramivir. Cabe destacar que estos tres fármacos han sido aprobados para su uso en influenza -en diferentes contextos- y están aprobados de manera extendida en el mundo³⁴.

Oseltamivir y *zanamivir* son eficaces para su uso tanto para el tratamiento, profilaxis y profilaxis post-exposición, mientras que peramivir es el único fármaco para uso endovenoso y está reservado para pacientes sin disponibilidad de acceso a través de vía enteral. Los estudios clínicos sugieren que la eficacia de peramivir y oseltami-

Tabla 2. Etiología de las principales coinfecciones en cuadros de Influenza

- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
- <i>Staphylococcus aureus</i>
- <i>Haemophilus influenzae</i>
- <i>Streptococcus pyogenes</i>
- <i>Aspergillus</i> spp.

vir es similar, aunque el uso de estos fármacos no ha sido evaluado en pacientes críticos³⁵.

Para efectos de esta revisión, ahondaremos en oseltamivir, único medicamento todavía disponible en Chile. Es importante señalar que los estudios aleatorizados que incluyen un importante número de pacientes que han demostrado la utilidad de oseltamivir en mejorar los desenlaces, han incluido pacientes con influenza no complicada, en un contexto ambulatorio. Además, una parte importante de la literatura publicada en pacientes críticos ha sido obtenida a partir de estudios observacionales. Estos estudios evidenciaron que el uso de oseltamivir se asoció a mejores desenlaces, incluyendo la reducción del tiempo de hospitalización y menor riesgo de muerte^{36,37}.

Una revisión bibliográfica realizada en el año 2017, encontró beneficio en mayor sobrevida en pacientes hospitalizados con influenza³⁸, no obstante, un metaanálisis del año 2012, que incluía estudios observacionales, no halló diferencia³⁹. Sin embargo, este metaanálisis no dispuso de importantes variables para su control y presentó alta heterogeneidad. Un análisis de sensibilidad incluyendo estudios que si dispusieron de variables de control, mostraron reducción significativa de mortalidad y de hospitalización (OR = 0,23 (95% IC. 0,13-0,43) OR = 0,75 (95% IC 0,66-0,89), respectivamente. Un extenso análisis de datos individuales de pacientes hospitalizados por influenza a nivel mundial durante la pandemia de AH1N1 del año 2009, que incluyó casi 30.000 pacientes, demostró disminución en la mortalidad, utilizando casi exclusivamente oseltamivir, incluyendo el subgrupo de pacientes hospitalizados en UCIs³⁶. En otro metaanálisis de los mismos autores, se demostró que el inicio precoz de tratamiento con fármacos antivirales (antes de dos días desde el inicio de síntomas) reducía la mortalidad y la necesidad clínica de soporte ventilatorio invasivo, comparado, con no recibir tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa^{36,39}.

Otra investigación respecto al beneficio del inicio precoz del tratamiento en los pacientes con enfermedad grave, fue publicada por Rodríguez et al, en un estudio prospectivo-observacional conducido durante el año 2009 en UCIs de España. En el estudio participaron 657 pacientes y en el análisis, no se demostró una diferencia significativa entre quienes recibieron el tratamiento antes o después de los dos días de síntomas. No obstante, un análisis por subgrupos de la misma población, incluyendo sólo aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva demostró que el inicio precoz de tratamiento reducía el tiempo de estadía hospitalaria, el tiempo

de estadía en UCI y los días de ventilación mecánica frente al inicio tardío de tratamiento. Por lo demás, la mortalidad en el grupo de tratamiento tardío fue mayor⁴¹.

El análisis de la evidencia sugiere que la administración de inhibidores de la neuraminidasa de manera precoz en pacientes con enfermedad grave por influenza mejora los desenlaces, por lo que su uso se ha convertido en la práctica clínica habitual en todo el mundo.

Respecto a la dosis de los inhibidores de la neuraminidasa en los pacientes críticos, se han realizado estudios que comparan dosis estándar con dosis altas, no existiendo un beneficio mayor en estas últimas, por lo que se ha mantenido la misma indicación para este grupo^{39,40}. La duración estándar de la terapia son 5 días; sin embargo, se sugiere la prolongación del tratamiento a 10 días en pacientes que al quinto día de tratamiento persisten graves en su evolución. Esta indicación es una práctica habitual y está presente en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), como recomendación de expertos.

En pacientes con enfermedad crítica por influenza, el uso de corticoesteroides podría aumentar la frecuencia de infecciones secundarias, duración de estadía en UCI y mortalidad⁴³.

Cabe señalar, como limitación relativa de esta modalidad de revisión, que al ser la naturaleza de este estudio de carácter narrativo, se seleccionaron los artículos incluidos en base a criterio de los autores, existiendo, por tanto, menor reproducibilidad en comparación con una revisión sistemática tradicional. También podrían ocurrir mayores inconsistencias en relación con evaluación de la calidad metodológica de los estudios y la síntesis de resultados.

Prevención primaria

La vacunación contra la influenza es el método más eficaz y costo-efectivo en términos de prevenir la infección y reducir subsecuentemente la enfermedad crítica y la muerte^{45,46}, reduciendo los gastos en salud, por lo cual se recomienda ampliamente para los grupos vulnerables⁴⁷. La composición de las vacunas se modifica anualmente en base a las recomendaciones de la OMS en relación con observaciones clínicas, de laboratorio y vigilancia en salud pública mundial⁴⁶.

La inmunosenescencia del adulto mayor reduce la eficacia de la vacunación por lo cual se están investigando métodos para fortalecer

su capacidad de respuesta a intervenciones de prevención primaria tales como formas de administración alternativa, aumento de dosis y otros procedimientos adyuvantes⁴⁷.

La cobertura vacunal recomendada varía según los diversos grupos, oscilando entre un 70 y 75% para población general, niños, embarazadas, y adultos con condiciones de riesgo, recomendándose aumentar hasta un 90% en mayores de 65 años^{48,49}. Chile posee una notable cobertura vacunal, la que, en adultos mayores, llega a cifras cercanas al 65%, en embarazadas a 90% y en enfermos crónicos se ha registrado hasta un 100% de cobertura^{50,51}.

Existe fuerte evidencia respecto a la protección indirecta que confiere la vacunación en población infantil y en trabajadores de la salud⁴⁷.

Conclusiones

La enfermedad causada por los virus influenza puede generar un gran impacto en los servicios de salud, economía y muchos otros aspectos relevantes de la sociedad, presentándose tanto como epidemias estacionales y/o pandemias. Su presentación como enfermedad crítica se manifiesta principalmente a través de SDRA y shock séptico, mayormente concentrada en adultos mayores o enfermos crónicos.

La presencia de coinfecciones pulmonares aumenta la mortalidad y es necesario tener alto nivel de sospecha para su diagnóstico. Además del tratamiento de soporte, los inhibidores de la neuraminidasa constituyen uno de los pilares fundamentales del manejo clínico de los casos. La medida sanitaria más efectiva de prevención es la vacunación, aunque su eficacia en adultos mayores se ve reducida y su optimización es motivo de investigación activa.

Agradecimientos

Se agradece al Dr. Eduardo Chinchón González y a Juan Carlos Alvial Vargas Ph.D© por su apoyo durante el desarrollo de este trabajo.

Referencias bibliográficas

- MACIAS AE, MCELHANEY JE, CHAVES SS, NEALON J, NUNES MC, SAMSON SI, et al. The Disease Burden of Influenza Beyond Respiratory Illness. *Vaccine*. 2021;39(1):A6-14.
- PETROVA VN, RUSSELL CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;16(1):47-60.
- SARDA C, PALMA P, RELLO J. Severe influenza: overview in critically ill patients. *Current Opinion in Critical Care*. 2019;25(5):449-57.
- IULIANO AD, ROGUSKI KM, CHANG HH, MUSCATELLO DJ, PALEKAR R, TEMPIA S, et al. Estimates of Global Seasonal influenza-associated Respiratory mortality: a Modelling Study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1285-300.
- HONG W-C, SUN S-F, HSU C-W, LEE D-L, LEE C-H. Clinical Characteristics and Predictors of Mortality in Critically Ill Adult Patients with Influenza Infection. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18:3682. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073682>
- KALIL AC, THOMAS PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23(1):258. doi: 10.1186/s13054-019-2539-x.
- KLEIN EY, MONTEFORTE B, GUPTA A, JIANG W, MAY L, HSIEH YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016;10(5):394-403.
- MAMAS MA, FRASER D, NEYSES L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):304-9.
- PADDOCK CD, LIU L, DENISON AM, BARTLETT JH, HOLMAN RC, DELEON-CARNES M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis*. 2012;205(6):895-905.
- OKUNO H, YAHATA Y, TANAKA-TAYA K, ARAI S, SATOH H, MORINO S, et al. Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Encephalopathy Cases Among Children and Adults in Japan, 2010-2015. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;66(12):1831-7.
- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2017;11(5):372-93.
- BARON S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Available from: Chapter 58: Orthomyxoviruses
- DAWOOD FS, IULIANO AD, REED C, MELTZER MI, SHAY DK, CHENG PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687-95.
- INSTITUTO DE POLÍTICAS PÚBLICAS EN SALUD DE LA UNIVERSIDAD SAN SEBASTIÁN. Análisis de la evolución de defunciones por virus de la influenza (2024).
- KRAMMER F, SMITH GJD, FOUCHIER RAM, PEIRIS M, KEDZIERSKA K, DOHERTY PC, et al. Influenza. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1).

16. BARRAZA MFO, FASCE RA, NOGAREDA F, MARCENAC P, MALLEGAS NV, ALISTER PB, et al. Influenza incidence and vaccine effectiveness during the Southern Hemisphere Influenza season-Chile, 2022. *American Journal of Transplantation* 2022;22(12):3170-4.
17. REED C, CHAVES SS, DAILY KIRLEY P, EMERSON R, ARAGON D, HANCOCK EB, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118369.
18. SOTOMAYOR V, FASCE RA, VERGARA N, DE LA FUENTE F, LOAYZA S, PALEKAR R. Estimating the burden of influenza-associated hospitalizations and deaths in Chile during 2012-2014. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2018;12(1):138-45.
19. BEUMER MC, KOCH RM, VAN BEUNINGEN D, OUDELASHOF AM, VAN DE VEERDONK FL, KOLWIJCK E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care*. 2019;50:59-65.
20. CHOW EJ, DOYLE JD, UYEKI TM. Influenza virus-related critical illness: Prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23(1):214.
21. SHORT KR, KROEZE EJBV, FOUCHIER RAM, KUIKEN T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(1):57-69.
22. CHEUNG C, POON L, LAU A, LUK W, LAU Y, SHORTRIDGE K, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet*. 2002;360(9348):1831-7.
23. GAITONDE DY, MOORE FC, MORGAN MK. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):751-758.
24. KADOGLOU NPE, BRACKE F, SIMMERS T, TSIODRAS S, PARISSIS J. Influenza infection and heart failure-vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Failure Reviews*. 2017;22(3):329-36.
25. BARAL N, ADHIKARI P, ADHIKARI G, KARKI S. Influenza myocarditis: A literature review. *Cureus*. 2020;12(12):e12007.
26. MAIGNAN M, VIGLINO D, HABLLOT M, TERMOZ MASSON N, LEBEUGLE A, COLLOMB MURET R, et al. Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of influenza A/B virus at emergency department admission: A prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216308.
27. 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*. 2019;68(6):e1-47.
28. UYEKI TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):ITC161-76.
29. KOO HJ, LIM S, CHOE J, CHOI SH, SUNG H, DO KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018;38(3):719-39.
30. MILLER WT JR, MICKUS TJ, BARBOSA E JR, MULLIN C, VAN DEERLIN VM, SHILEY KT. CT of viral lower respiratory tract infections in adults: comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(5):1088-95.
31. FEBBO J, REVELS J, KETAI L. Viral Pneumonias. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2024 Mar 1;38(1):163-82.
32. KOCH RM, KOX M, DE JONGE MI, VAN DER HOEVEN JG, FERWERDA G, PICKKERS P. Patterns in Bacterial- and Viral-Induced Immunosuppression and Secondary Infections in the ICU. *Shock*. 2017;47(1):5-12.
33. CHAO CM, LAI CC, OU HF, HO CH, CHAN KS, YANG CC, et al. The Impacts of Aspergillosis on Outcome, Burden and Risks for Mortality in Influenza Patients with Critical Illness. *Journal of Fungi*. 2021;7(11):922-2.
34. MCKIMM-BRESCHKIN JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir. Viruses* 2013;7(Suppl. 1):25-36.
35. 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 Review of Anti-infective Therapy*. 2021;19(8):1039-46.
36. MUTHURI SG, VENKATESAN S, MYLES PR, LEONARDI-BEE J, AL KHUWAITIR TSA, AL MAMUN A, et al. 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 Respiratory medicine*. 2014;2(5):395-404.
37. DOBSON J, WHITLEY RJ, POCOCK S, MONTO AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385:1729-37.
38. DOLL MK, 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(11):2990-3007.
39. HSU J, SANTESSO N, MUSTAFA R, BROZEK J, CHEN YL, HOPKINS JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):512-24.
40. MUTHURI SG, VENKATESAN S, MYLES PR,

- LEONARDI-BEE J, LIM WS, AL MAMUN A, et al; PRIDE Consortium Investigators. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A (H1N1) pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10(03):192-204.
41. RODRÍGUEZ A, DÍAZ E, MARTÍN-LOECHES I, SANDIUMENGE A, CANADELL L, DÍAZ JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(5):1140-9.
42. ARIANO RE, SITAR DS, ZELENIISKY SA, ZARYCHANSKI R, PISIPATI A, AHERN S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010;182(4):357-63.
43. NETWORK SEAIDCR; South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3039.
44. PAULES C, SUBBARAO K. Influenza. *Lancet* 2017; 390(10095):697-708.
45. LI J, ZHANG Y, ZHANG X, LIU L. Influenza and Universal Vaccine Research in China. *Viruses*. 2022;15(1):116.
46. HOUSER K, SUBBARAO K. Influenza vaccines: challenges and solutions. *Cell Host Microbe* 2015;17: 295-300.
47. TANNER AR, DOREY RB, BRENDISH NJ, CLARK TW. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable. *European Respiratory Review*. 2021;30(159).
48. MERECKIENE J, COTTER S, NICOLL A, LOPALCO P, NOORI T, WEBER JT, et al. Seasonal influenza immunization in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Eurosurveillance*. 2014 Apr 24;19(16).
49. IRVING SA, GROOM HC, BELONGIA EA, CRANE B, DALEY MF, GODDARD K, et al. Influenza vaccination coverage among persons ages six months and older in the Vaccine Safety Datalink in the 2017-18 through 2022-23 influenza seasons. *Vaccine*. 2023;41(48):7138-46.
50. JARA JH, LOAYZA S, NOGAREDA F, COUTO P, DESCALZO MA, CHARD AN, et al. Influenza vaccine-averted illness in Chile, Guyana, and Paraguay during 2013-2018: A standardized approach to assess the value of vaccination. *J Infect Dis*. 2025;231(Supplement 2):S133-43.
51. WHO. Influenza vaccination coverage. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/influenza-vaccination-coverage?CODE=CHL&ANTIGEN=&YEAR=>

Correspondencia a:
Dr. Diego Ignacio Peñaloza Larraín
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital de Puerto Montt, Servicio de Salud del
Reloncaví, Chile
Huenuman n°4951, Puerto Montt
X Región, Chile
E-mail: dr.diegopenaloza@gmail.com