

Evaluación de la temporada de influenza, Colombia, 2018

Diana Carolina Malo Sánchez¹ Paola Andrea Pulido¹, Juliana Barbosa², Erika Ospitia²

1. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C, Colombia, 2. Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C, Colombia

Citación sugerida: Malo C, Pulido A, Barbosa J, Ospitia E VZ. Evaluación de la temporada de influenza, Colombia, 2018. REN [Internet]. 2020 abr.; 2(1):48 - 61.

Doi: <https://doi.org/10.33610/01229907.2020v2n2a4>

Resumen

Introducción: la influenza estacional es un problema de salud pública global puesto que se propaga fácilmente y puede extenderse con rapidez. En los países de clima templado la estación se produce sobre todo en invierno, mientras que, en las regiones tropicales como Colombia, la estacionalidad es menos evidente con circulación en cualquier momento del año.

Métodos: estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizaron los indicadores de transmisibilidad, gravedad e impacto de la temporada de influenza en Colombia durante el 2018. Se elaboraron canales endémicos y se calcularon umbrales de intensidad mediante el método de medias epidémicas móviles (MEM) y el método de líneas basales de la OMS.

Resultados: la temporada de influenza de 2018 en Colombia se presentó desde la semana 17 hasta la semana 29, con un incremento máximo en la semana 23; el subtipo predominante fue A(H1N1)pdm09 con el 98 %. Fue una temporada de transmisibilidad

excepcional, con 7 026 693 consultas externas y urgencias, representando un incremento del 1 % en comparación con el 2017, las hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave en sala general se mantuvieron por debajo del límite superior histórico con un aumento del 1,3 %; las hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos superaron el límite superior histórico establecido con 22 748 hospitalizaciones y un incremento del 10,3 % en comparación con 2017. La gravedad y el impacto de esta temporada fueron altos, con predominio de las defunciones en personas mayores de 40 años (63,9 %).

Conclusiones: la temporada de influenza en Colombia para el 2018 presentó una transmisibilidad excepcional, con indicadores de gravedad e impacto altos similar a lo presentado en los años 2013 y 2016, años en los cuales el subtipo predominante fue A(H1N1)pdm09.

Palabras clave: Virus de la Influenza A; Vigilancia en salud pública; Enfermedades transmisibles.

Correspondencia a: Diana Carolina Malo Sánchez, Instituto Nacional de Salud; dmalo@ins.gov.co

Influenza Season Assessment, Colombia 2018

Diana Carolina Malo Sánchez¹ Paola Andrea Pulido¹, Juliana Barbosa², Erika Ospitia²

1. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C, Colombia, 2. Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C, Colombia

Suggested citation: Malo C, Pulido A, Barbosa J, Ospitia E VZ. Evaluación de la temporada de influenza, Colombia, 2018. REN [Internet]. 2020 abr.; 2(1):48 -61. Doi: <https://doi.org/10.33610/01229907.2020v2n2a4>

Resumen

Introduction: In temperate countries the influenza season occurs mainly in winter, while in tropical regions such as Colombia, seasonality is less evident with circulation at any time of the year.

Objective: Describe the characteristics of the influenza season in Colombia during 2018, by measuring indicators of transmissibility, severity and impact.

Methods: Retrospective descriptive study, the indicators of transmissibility, severity and impact of the influenza season in Colombia during 2018 was analyzed. Endemic channels were elaborated; intensity thresholds were calculated using the moving epidemic means (MEM) method and the lines method. Baseline WHO.

Results: The 2018 influenza season in Colombia occurred from week 17 to week 29, with a maximum increase in week 23; the predominant subtype was A (H1N1) pdm09 with 98.0%. It was a season of exceptional transmissibility, with 7 026 693-outpatient consultations

and emergencies; hospitalizations in intensive care units exceeded the historical upper limit with 22,748 hospitalizations and an increase of 10.3% compared to 2017. The severity and impact were high, with a predominance of deaths in people older than 40 years (63.9%), 65.3% of deaths had criteria for presenting complications from influenza.

Conclusions: The influenza season in Colombia in 2018 presented an exceptional transmissibility, with high severity and impact indicators; similar to the presented during 2013 and 2016. Period with the predominance of A (H1N1) pdm09.

Keywords: Influenza A virus; Public health surveillance; Communicable diseases, Sentinel surveillance, Infections of the Respiratory System, Colombia, Vaccination.

Correspondence to: Diana Carolina Malo Sánchez, *Instituto Nacional de Salud*; dmalo@ins.gov.co

Introducción

La influenza estacional es considerada un problema de salud pública global, se propaga fácilmente y puede extenderse con rapidez. Este virus puede causar una enfermedad leve o grave, y en ocasiones la muerte; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 1 000 millones de personas se infectan anualmente por este agente, de las cuales fallecen entre 290 000 y 650 000 a nivel global y entre 41 000 y 72 000 fallecen anualmente en las Américas (1).

Los virus de influenza estacional circulan normalmente en diferentes épocas del año; en los países de clima templado, la estación de influenza se produce sobre todo en invierno, mientras que, en las regiones tropicales como Colombia, la estacionalidad es menos evidente y estos virus circulan en cualquier momento con incrementos acentuados durante la temporada de lluvias.

Existen tres tipos de virus de influenza que causan enfermedades en los seres humanos: A, B y C. Los virus de tipo A y B causan epidemias estacionales; sin embargo, solo los virus de tipo A representan un riesgo pandémico debido a su variabilidad antigénica y un amplio reservorio en animales.

El comportamiento epidémico y pandémico de este virus, es el resultado de continuos cambios en las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa, y el reordenamiento entre cepas de virus de

influenza humanos y animales, que se traduce en una dinámica de infección asociada a la magnitud de los cambios en el virus y a la dinámica de la inmunidad originada por las infecciones previas en la población (2).

La pandemia de influenza A(H1N1) ocurrida en 2009, generó la necesidad de recopilar información sobre la gravedad de la enfermedad de una manera estandarizada y de contar con datos históricos para evaluar la situación actual en el contexto de las temporadas de influenza anteriores; para esto se implementó la vigilancia centinela de enfermedad similar a la influenza e infección respiratoria aguda grave (ESI-IRAG). Esta vigilancia además de proporcionar datos sobre la influenza propios del país, debe complementar los sistemas nacionales de alerta temprana creados en cumplimiento de los requisitos para la vigilancia y la respuesta al Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (3).

Según lo reportado por la Red Global de Influenza, durante el 2018 en los países del cono sur como Ecuador, Venezuela, Perú, Brasil y Colombia, se identificó predominio de influenza A(H1N1)pdm09, seguido por el subtipo A(H3N2). En Colombia, durante los últimos años, el subtipo predominante fue A(H1N1)pdm09, seguido por A(H3N2).

El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento de la temporada de influenza en Colombia durante el año 2018, mediante la medición de

indicadores de transmisibilidad, gravedad e impacto.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo mediante el cual se analizaron los indicadores de transmisibilidad, gravedad e impacto de la temporada de influenza en Colombia durante 2018, en comparación con las cinco temporadas previas (2013 a 2017). La fuente de datos utilizada fue el sistema de notificación del Sivigila, los reportes emitidos por el laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud (INS) y los Laboratorios Departamentales y Distritales de Salud Pública.

Los canales endémicos se realizaron mediante la metodología *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) (4), que consiste en la comparación del valor observado (número de atenciones por infección respiratoria aguda en los servicios de consultas externas, urgencias, hospitalizaciones en sala general y unidades de cuidados intensivos por semana), con una línea de base que se utiliza como referencia (promedio de 18 periodos de tiempo entre los años 2013 a 2017).

Según la herramienta *Pandemic Influenza Severity Assessment* (PISA) (5) de la Organización Mundial de la Salud, la transmisibilidad se define como la facilidad con la que el virus de la influenza se transmite de una persona a otra; la gravedad es expresada como la proporción de personas severamente enfermas, teniendo en cuenta las

complicaciones y las consecuencias tras la infección, el impacto es definido como el efecto de la epidemia de influenza sobre el sistema de atención sanitaria y la sociedad. Para medir cada indicador se emplearon los siguientes parámetros:

- Transmisibilidad: número de casos de IRA semanales, multiplicado por el porcentaje de positivos para influenza (número de casos positivos para influenza dividido el total de casos positivos para virus respiratorios).
- Gravedad clínica: número de casos IRAG semanales notificados por las unidades primarias generadoras de datos (UPGD) centinela.
- Impacto: número de muertes por IRAG semanales notificados por las estrategias de vigilancia centinela, IRAG inusitada y muertes por IRA en menores de cinco años.

Cada indicador tiene cinco umbrales de intensidad calculados mediante el método de medias epidémicas móviles (6); para el cálculo del umbral basal se utilizó una adaptación de la metodología propuesta por la OMS en la guía PISA de la siguiente manera: umbral basal corresponde a la media aritmética de los valores de todas las temporadas estudiadas.

Los umbrales de intensidad se calcularon como los límites superiores de los intervalos de confianza al 40 %, 90 % y 97,5 % de la media geométrica de los 30 valores más altos de los periodos epidémicos de las cinco temporadas incluidas en el modelo.

Estos umbrales definen cuatro puntos de corte y cinco niveles de intensidad de la siguiente manera: actividad basal, actividad baja, actividad media, actividad alta y actividad excepcional.

Resultados

a) Morbilidad por infección respiratoria aguda

A nivel nacional durante el 2018 se notificaron 7 026 693 consultas externas y urgencias por IRA de 115 797 452 consultas por todas las causas (6,1 %); se presentó un incremento del 1 % en comparación con lo notificado durante el mismo periodo de 2017. Las consultas externas y urgencias por IRA comenzaron a aumentar en la primera semana de mayo, alcanzando un período extendido de 12 semanas, que se mantuvo hasta la tercera semana de julio.

Entre las semanas 01 y 52 de 2018 se notificaron al sistema nacional de vigilancia 247 368 hospitalizaciones por IRAG en sala general de 3 462 431 hospitalizaciones por todas las causas, con una proporción del 7,1 %. Las hospitalizaciones por IRAG permanecieron por debajo del límite

superior histórico establecido, con un aumento del 1,3 % en comparación con el 2017.

En cuanto a las hospitalizaciones por IRAG en unidades de cuidados intensivos se registraron 22 748 de 262 028 registros con una proporción del 8,7 %; para el 2018 se presentó un incremento del 10,3 % en comparación con el 2017. El comportamiento en las hospitalizaciones por IRAG en unidades de cuidados intensivos superó el límite superior histórico establecido entre las semanas epidemiológicas 8 a 12 y 25 a 40.

Los grupos de edad más afectados fueron las personas de 40 a 59 años y los mayores de 60 años, grupos en los cuales las hospitalizaciones por IRAG en unidades de cuidados intensivos superaron el límite superior histórico establecido durante la mayor parte del año; en el grupo de 40 a 59 años, el periodo máximo se reportó en la semana epidemiológica 26 con un posterior descenso (figura 1).

En los mayores de 60 años el incremento se presentó a partir de la semana epidemiológica 17, con un periodo máximo en la semana 27; durante el segundo semestre del año, las hospitalizaciones por IRAG en UCI permanecieron por encima del límite superior establecido (figura 2).

Figura 1. Canal endémico de las hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave en unidades de cuidados intensivos personas de 40 a 49 años, Colombia, 2018, con su comportamiento histórico, 2013 a 2017

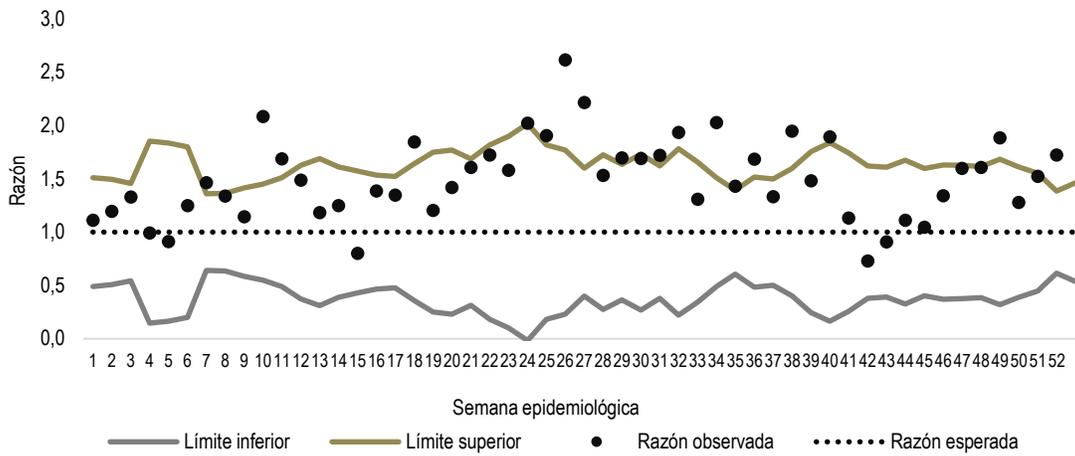
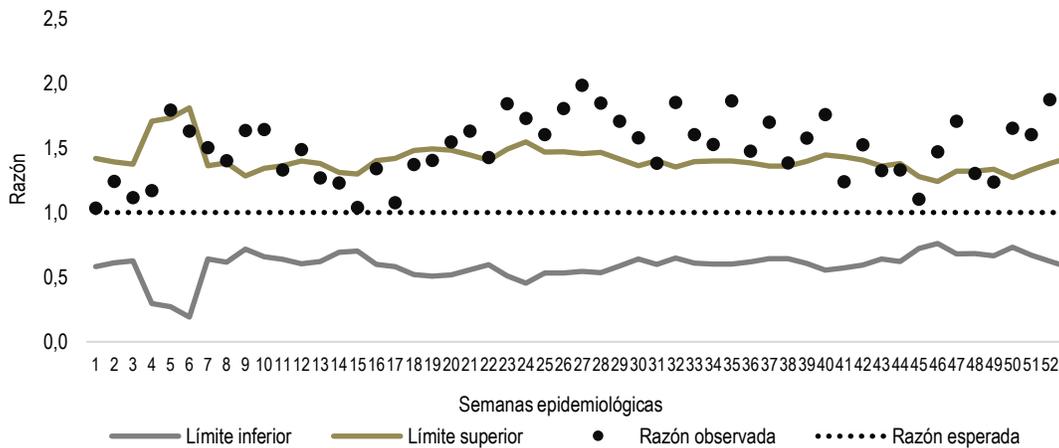


Figura 2. Canal endémico de las hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave en unidades de cuidados intensivos personas mayores de 60 años, Colombia, 2018, con su comportamiento histórico, 2013 a 2017



b) Muertes por IRAG

Durante 2018 se reportaron 986 muertes por IRAG (84 de la base 345 vigilancia centinela de ESI-IRAG, 355 de la base 348 IRAG inusitado y 547 de la base 591 vigilancia integrada de la mortalidad infantil) de las cuales el 21,2 % (219) fue relacionado con influenza; la mayor proporción se presentó en el grupo de 40 a 59 años con el 40,6 % (89) seguido por las personas de 60 años y más con el 23,3 % (51); el grupo con el menor número de muertes identificadas fue el de 5 a 19 años con el 4,6 %.

De acuerdo con el análisis de los criterios de riesgo para presentar complicaciones y muerte por influenza, de las 219 muertes reportadas el 65,3 % (143) tenía al menos un criterio. El factor de riesgo con la mayor proporción fue el grupo de edad (menores de 2 años y mayores de 60 años) con el 34,7 % (50) el riesgo relativo (RR) fue de 2,03 (IC 95% 1,7-2,5), seguido por diabetes con el 18,8 % (27) RR 1,72 (IC 95% 1,3-2,1); durante

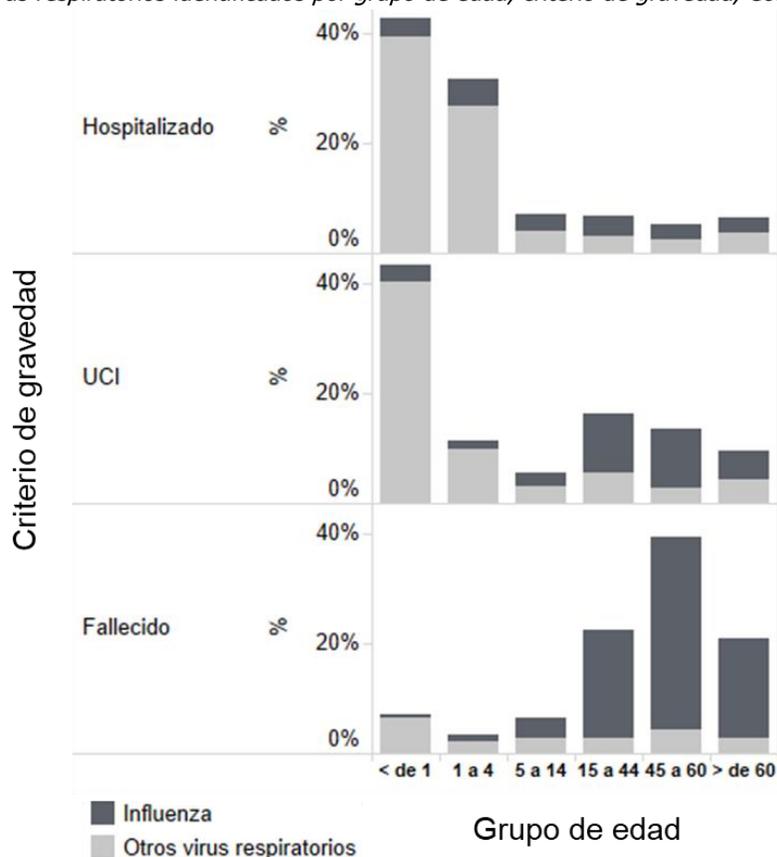
esta temporada se reportaron dos muertes en mujeres gestantes.

c) Virus respiratorios identificados

Mediante la vigilancia por laboratorio, se analizaron 11 086 muestras procedentes de las diferentes estrategias establecidas en el país durante 2018; el 43,1 % (4 774) fue positivo para virus respiratorios, de estas, el 32,6 % (1 557) fue positivo para Virus Sincitial Respiratorio (VSR); el 29,8 % (1 425) fue positivo para Influenza, con predominio principalmente del subtipo A(H1N1)pdm09 con 1 177 positivos, seguido por el subtipo A(H3N2) con 120 positivos.

Según el grupo de edad, de los casos notificados como ESI-IRAG e IRAG inusitado el VSR representó el 38,7 % de los virus en los menores de cinco años; en los mayores de 5 años el virus de influenza A(H1N1)pdm09 representó la mayor proporción en los pacientes fallecidos y hospitalizados en UCI principalmente (figura 3).

Figura 3. Virus respiratorios identificados por grupo de edad, criterio de gravedad, Colombia, 2018



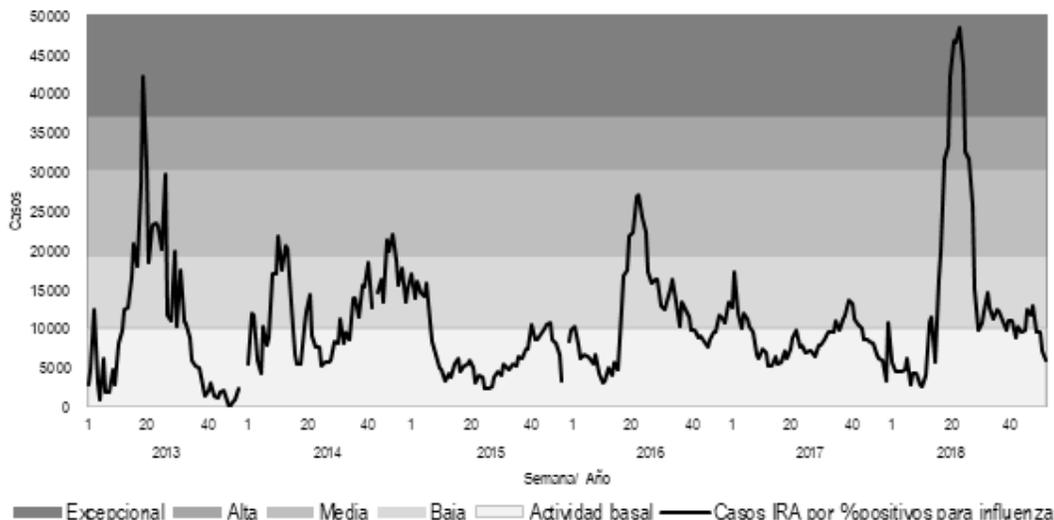
Fuente: Consolidación nacional, Laboratorio de Virología SRNL – INS, 2018.

Durante el 2018 se identificaron muestras con resultado positivo para influenza procedentes de 34 entidades territoriales; Valle del Cauca y Bogotá presentaron el mayor número de muestras positivas con 261 y 257 positivos respectivamente, no se identificaron muestras positivas para influenza en Vaupés ni Guainía. El subtipo predominante fue A(H1N1)pdm09 en todas las entidades territoriales.

d) Indicadores de transmisibilidad, gravedad e impacto

La temporada de influenza de 2018 en Colombia fue una temporada de transmisibilidad excepcional, con elevados niveles de consultas ambulatorias. Inició a partir de la semana epidemiológica 17 y se mantuvo hasta la 29; presentó un máximo de actividad en la semana 23 correspondiente a la semana con mayor detección de casos con resultado positivo para influenza A(H1N1)pdm09; para esa semana se estimaron 48 000 consultas relacionadas con influenza. En comparación con la temporada del 2013 el comportamiento de 2018 fue superior a lo esperado (figura 4).

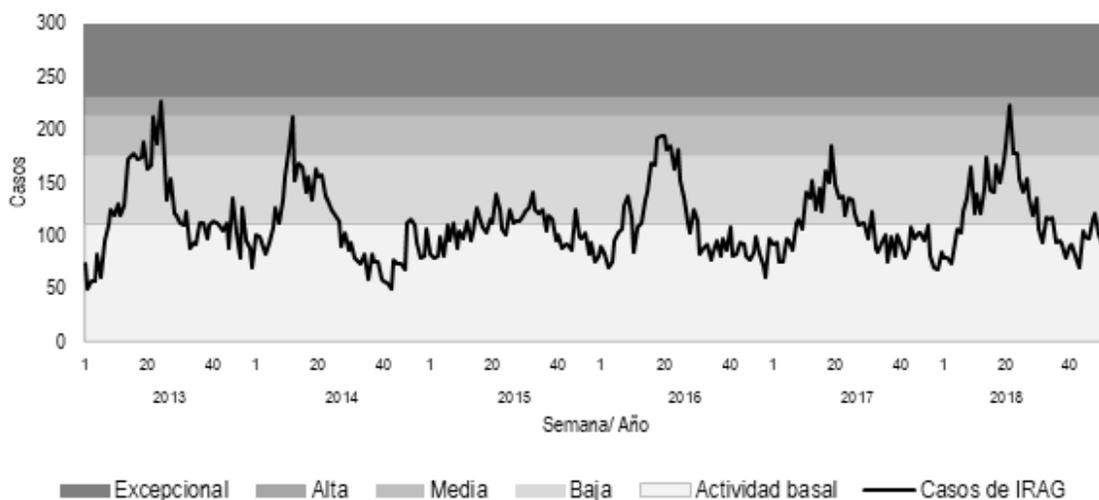
Figura 4. Transmisibilidad de la temporada de influenza, Colombia, 2018, con su comportamiento histórico, 2013 a 2017



La gravedad fue alta con una notificación de 6 194 casos de IRAG reportados por los centros centinela; estos niveles elevados se mantuvieron desde la semana epidemiológica 20 a la 24. En la

semana 22 se presentó el mayor número de casos (224), similar a lo reportado durante el año 2013, que reportó un máximo de 227 casos en la semana 24 (figura 5).

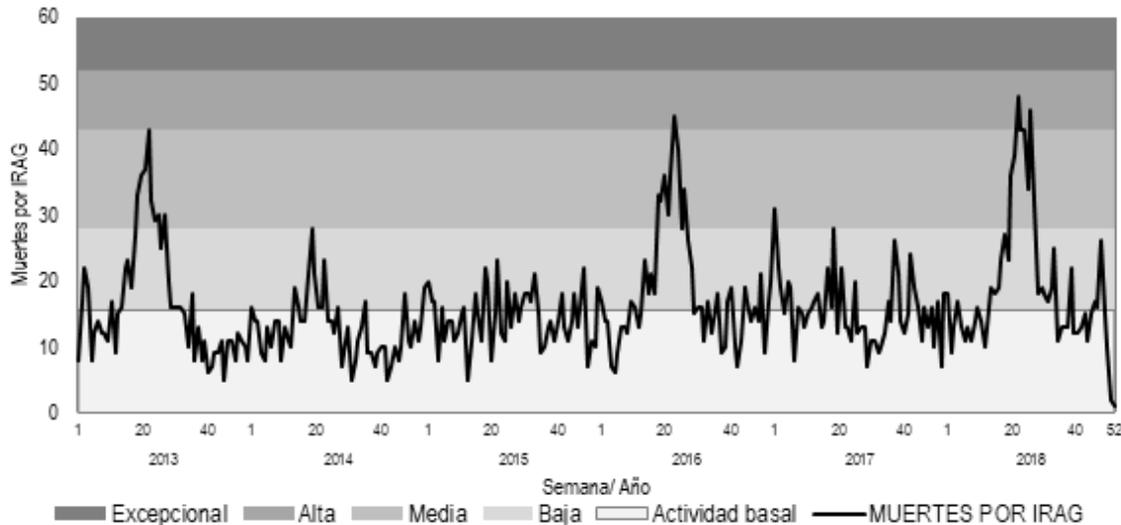
Figura 5. Gravedad de la temporada de influenza, Colombia, 2018, con su comportamiento histórico, 2013 a 2017



En comparación con las temporadas de 2014, 2015 y 2017 el impacto fue alto debido a un mayor número de defunciones. En comparación con el 2013

(863 muertes) y en 2016 (958 muertes) clasificando el impacto de la temporada de forma similar (figura 6).

Figura 6. Impacto de la temporada de influenza, Colombia, 2018, con su comportamiento histórico, 2013 a 2017



e) Vacunación

Para el año 2018 el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) reportó coberturas de vacunación para influenza del 81,2 % en niños de 6 a 23 meses con vacunación completa; 1 525 136 dosis en adultos mayores de 50 años, correspondientes al 13,6 % de la población en este grupo de edad (11 241 980); se administraron adicionalmente 536 223 dosis en personas de 19 a 49 años y 489 926 dosis en mujeres gestantes con una cobertura del 68,6 %. La jornada de vacunación contra influenza para este año inicio en la semana 19 a nivel nacional.

El análisis de las cepas de influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) y B / Yamagata mostró que los virus circulantes durante la temporada de 2018 en Colombia, eran antigénicamente similares y del mismo grupo genético de los virus de referencia de la composición de la vacuna del hemisferio sur 2018 (A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09, A/Singapur/16-0019/2016(H3N2)a, B/Colorado/06/2017 (linaje Victoria)).

Discusión

En Colombia durante el 2018 la circulación de virus respiratorios estuvo relacionada principalmente con influenza A(H1N1)pdm09. En las temporadas 2014, 2015 y 2017 el subtipo predominante fue A(H3N2), mientras que en las temporadas 2013, 2016 y 2018 fue A(H1N1)pdm09, similar a lo presentado en países como Perú, Ecuador, Brasil y México en la región de las Américas (7).

A pesar de este comportamiento, no es posible predecir cómo será la próxima temporada de influenza; mientras este virus circula todos los años, el momento, la gravedad de la enfermedad y la duración de la temporada varían de un año a otro. En el hemisferio norte, el virus de la influenza circula de noviembre a abril coincidiendo con el invierno y temporada fría. En el hemisferio sur, de abril a septiembre, coincide con la estación de invierno y tiempo frío; sin embargo; en las zonas tropicales no se ha establecido un patrón estacional, circulando este virus todo el año, con incrementos acentuados durante las temporadas de lluvias (8).

Para el 2018 en Colombia se comenzó a utilizar una nueva metodología para clasificar la severidad de las estaciones de influenza; esta metodología se aplicó a las temporadas del 2013 hasta el 2018, encontrando que la temporada de 2018 es la tercera temporada general de gravedad alta desde el 2013 y la primera clasificada como de transmisibilidad excepcional.

Las hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos en personas de 40 a 59 años y mayores de 60 años superaron el límite superior histórico establecido; se ha descrito que los pacientes con influenza A(H1N1)pdm09 tienen tasas más altas de complicaciones extrapulmonares y una mortalidad hasta dos veces más alta (9,10) incluyendo mayor gravedad y requerimiento de hospitalización en UCI principalmente en adultos jóvenes (11,12); sin embargo, en otros estudios no se encuentra evidencia suficiente que asocie al subtipo A(H1N1)pdm09 con mayor frecuencia a neumonía bacteriana secundaria, ingreso en la UCI y muerte, en comparación con los otros subtipos de influenza (13).

Se encontró que el grupo de edad con mayor número de casos con resultados positivos para influenza fue el de 40 a 59 años; este grupo no hace parte de los grupos blanco de vacunación determinados por el PAI (14), por lo que se espera presente el mayor número de casos confirmados.

Con respecto a la mortalidad observada durante esta temporada, se calculó un impacto alto; según un estudio que analizó la información de pacientes fallecidos con cuadro clínico de infección respiratoria aguda en Colombia entre 2009 a 2013, la mayor ocurrencia de los fallecimientos se presentó durante los periodos epidémicos con una mayor proporción para el virus de influenza A(H1N1)pdm09 (15, 16), situación que se mantiene constante para los años 2016 y 2018.

Durante la temporada de 2018 en Colombia, se identificaron como factores de riesgo más frecuentes para fallecer por influenza en los menores de 2 años, adultos mayores de 60 años y personas con condiciones crónicas de base como diabetes, obesidad y enfermedad pulmonar crónica. En 2012, la OMS revisó las recomendaciones para la vacunación contra influenza estacional, haciendo énfasis en cinco grupos prioritarios: embarazadas como grupo de mayor prioridad, niños menores de 5 años (principalmente de 6 a 23 meses), trabajadores de salud, adultos mayores y personas con condiciones preexistentes (17); siendo estos últimos grupos en los que se han identificado bajas coberturas de vacunación aumentando el riesgo de fallecer ante una infección por influenza.

Si bien la efectividad de la vacuna contra influenza puede variar, estudios recientes han demostrado que esta reduce el riesgo de contraer la enfermedad en un 40 % a un 60 % en la población general, en especial durante las temporadas en que la mayoría de los virus que circulan coinciden exactamente con la composición de la vacuna (18); para el 2018 se estableció que las cepas circulantes fueron antigénicamente similares y del mismo grupo genético de los virus de referencia de la composición de la vacuna del hemisferio sur, por lo que se podría inferir que la vacunación previno alrededor de un 60 % de casos adicionales que se podrían haber presentado sin esta medida.

Si bien la influenza A(H1N1)pdm09 tiende a dar connotaciones de gravedad a nivel nacional por su antecedente

pandémico, este virus es uno más de los agentes que puede ocasionar aumento de casos en la población; por lo tanto, comprender el momento y la severidad de la temporada de influenza permite orientar la respuesta, asegurando que los esfuerzos de financiamiento, prevención y control se dirijan adecuadamente.

La gravedad de esta temporada de influenza resalta la importancia de las medidas de salud pública para controlar y prevenir este evento; la vacuna de influenza es una de las medidas más efectivas para prevenir la enfermedad de influenza grave y sus complicaciones; la vacunación reduce las consultas médicas en todos los grupos de edad, la hospitalización y la muerte en personas con alto riesgo.

La detección temprana de una temporada de influenza de alto impacto podría anticipar recursos extra hospitalarios. Reconocer una temporada con alta gravedad de la enfermedad podría facilitar actividades de prevención específicas para aquellos identificados como los más vulnerables (19).

La actividad de influenza en Colombia suele estar presente durante todo el año, por lo tanto, los médicos deben considerar la influenza en el diagnóstico diferencial de enfermedades respiratorias en cualquier momento del año; de igual manera, es de vital importancia que los trabajadores de salud recomienden la vacunación en esta población a riesgo considerando aquellos con factores como diabetes y obesidad.

Referencias

1. Iuliano A, Roguski K, Chang H., Muscatello D, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*. 2018. 391(10127): 1285-1300.
2. Pereyaslov D, Gruessner C, Zemtsova G, Daniels RS, McCauley JW, Brown CS. Improving the representativeness of influenza viruses shared within the who global influenza surveillance and response system. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015. 10(1111): 12362.
3. Pan American Health Organization. Guía operativa para la vigilancia centinela de la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG). [Internet]. [Consultado 28 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.paho.org/revelac-i/wp-content/uploads/2015/10/2015-cha-guia-operativa-vigilancia-centinela-irag.pdf>
4. Coutin Marie G, Borges Soria J, Batista Moliner R, Zambrano Cárdenas A, Feal Cañizares P. Métodos para la vigilancia de eventos en salud. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. 2000 Dic [Consultado 28 Abr 2019]; 38 (3): 157-166. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032000000300001&lng=es
5. World Health Organization. Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA): a WHO guide to assess the severity of influenza epidemics and pandemics. [Internet]. Geneva: Global Influenza Programme [Consultado 01 May 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259392/WHO-WHE-IHM-GIP-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
6. Vega T, Lozano J, Meerhoff T, Snacken R, Mott J, Ortiz de Lejarazu R, Nunes B. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013. 7(4): 546-558.
7. World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) 2018. [Internet]. Geneva: Global Influenza Programme [Consultado 01 May 2019]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en
8. Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, Bhuiyan MU, Mah-E-Muneer S, Al Mamun A, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012. 206(6): 838-46.
9. Riquelme R, Torres A, Rioseco M, Ewig S, Cillóniz C, Riquelme M, Contreras C. (2011). Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza virus and the H1N1 pandemic. *European Respiratory Journal*. 2011. 38(1): 106-111.
10. Abelleira R, Ruano A, Lama A, Barbeito G, Toubes M, Domínguez C, Valdés L. Influenza A H1N1 Community-Acquired Pneumonia: Characteristics and Risk Factors A Case Control Study. *Canadian*

Respiratory Journal [Internet]. 2019. [Consultado 28 Abr 2019]; 430(1039). Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crj/2019/4301039/abs/>

11. Caini S, Kroneman M, Wiegers T, El Guerche C, Paget J. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: a systematic literature review. *Influenza and other respiratory viruses*. 2018. 12(6): 780-792.

12. Yang S, Q J, Wang C, Yu X, Liu Y, Cao B. Influenza pneumonia among adolescents and adults: a concurrent comparison between influenza A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) in the post-pandemic period. *The clinical respiratory journal*. 2014. 8(2): 185-191.

13. Caini S, Kroneman M, Wiegers T, El Guerche-Séblain C, Paget J. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic literature review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(6):780–792.

14. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la vacunación contra Influenza Estacional-Cepa Sur 2018. [Internet]. [Consultado 28 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.saludtundama.gov.co/new/images/contenidos/noticias/Lineamientos-Influenza-BOYACA-2018-.pdf>

15. Santiago, Amaya H, Barbosa J, Savedra C. Descripción de características demográficas y clínicas de una cohorte pacientes fallecidos por infección respiratoria aguda en Colombia durante los años 2009 a 2013. *Infectio*. 2019; 23(2):148-154.

16. González-Vélez A, Díaz-Agero-Pérez C, Robustillo-Rodela A, Cornejo-Gutiérrez A.M, Pita-López M.J, Oliva-Iñiguez L, et al. Factores asociados a ingreso en unidad de cuidados intensivos en pacientes hospitalizados por Influenza pandémica A/H1N1 2009. *Med. Intensiva* [Internet]. 2011 [Consultado 20 May 2019]; 35(8). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912011000800003&lng=es

17. Weekly Epidemiological Record (WER) for 23 November 2012, vol. 87, 47 (pp.461–476) includes: Vaccines against influenza - WHO position paper – November 2012 [Consultado 20 May 2019]; 35(8). Disponible en: <http://www.who.int/entity/wer/2012/wer8747.pdf>

18. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-

19. analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(8):942-51.

20. Vette K, Bareja C, Clark R, Lal A. Establishing thresholds and parameters for pandemic influenza severity assessment, Australia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018. 96(8). p. 558