REVISTA
PARAGUAYA DE
EPIDEMIOLOGÍA

Original

Carga de Influenza asociadas a hospitalizaciones y muertes en Paraguay, 2011-2015

Bataglia S.[1], Von Horoch M.[1,2], Cabello A.[1,3], Penayo E.[1], Vazquez C. [1]

[1] Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS)
[2] Hospital Central Instituto Previsión Social
[3] Instituto de Investigaciones en Ciencias de la salud (IICS.UNA)

RESUMEN

Estimar la incidencia de hospitalizaciones y muertes asociadas a Influenza en Paraguay. Se recopilaron semanalmente los datos sobre pacientes con infecciones respiratorias agudas graves ingresados en 10 hospitales centinelas. Se recolectaron muestras de hisopados nasales y orofaríngeos para pruebas de virus respiratorios. Las muestras fueron analizadas por PCR para influenza tipo A y B y las muestras positivas fueron sub tipificadas por transcripción inversa en tiempo real. La incidencia de IRAG asociada al virus de la influenza se estimó a partir de los datos de vigilancia y censos. Para estimar la incidencia de hospitalizaciones, utilizamos el porcentaje mensual de positividad para la influenza entre los casos de IRAG y el número de códigos IRA-10 de IRAG. Para generar la tasa de mortalidad, se utilizó el mismo procedimiento. Resultados: estimamos que 6.661 (95% CI 5658 - 7663) hospitalizaciones ocurrieron en todos los grupos etarios, lo que representa una incidencia de 20,3 / 100.000 habitantes. La mayor incidencia se produjo entre aquellos ≥65 años de edad (98,8 [IC 95%: 94,3 – 103,3] por 100.000 habitantes). Hubo 330 muertes relacionadas con influenza (IC 95%: 281-379) lo que representa una tasa de 1 por 100.000 personas por año, con la tasa más alta en adultos ≥65 años de edad (16,8 [IC 95%: 14,9 – 18,7] por 100.000 habitantes). Conclusión: las tasas de hospitalización y mortalidad asociadas a la influenza en nuestro estudio estuvieron dentro del rango de las estimadas para los países de ingresos medios, afectando especialmente a los muy jóvenes y los ancianos..

Palabras claves: carga, influenza, mortalidad.

ABSTRACT

Burden of Influenza associated with hospitalizations and death in Paraguay, 2011-2015

Estimate the incidence of hospitalizations and deaths associated with Influenza in Paraguay. Data were collected weekly on patients with severe acute respiratory infections (SARI) admitted to 10 sentinel hospitals. Collected, samples of nasal and oropharyngeal swabs for respiratory virus tests. Analyzed samples: PCR for influenza type A and B; positive samples subtyped by reverse transcription in real time. The incidence of SARI associated with influenza virus estimated from surveillance and census data. To estimate the incidence of hospitalizations, we use the monthly percentage of positive for influenza between cases of SARI and the number of ARI -10 SARI codes. To generate the mortality rate, used same procedure. Results: we estimate that 6661 (95% CI 5658 - 7663) hospitalizations occurred in all age groups, which it represents an incidence of 20.3 / 100,000 inhabitants. The biggest incidence occurred among those ≥65 years of age (98.8 [95% CI: 94.3 - 103.3] per 100,000 inhabitants). There were 330 influenza-related deaths (95% CI: 281-379) representing a rate of 1 per 100,000 people per year, with the highest rate in adults ≥65 years of age (16.8 [95% CI: 14.9 - 18.7] per 100,000 inhabitants). Conclusion: hospitalization and mortality rates associated with influenza in our study were within the range of those estimated for middle-income countries, especially affecting the very young and the elderly.

Keywords: burden, influenza, mortality
Autor para correspondencia:
Dra. Martha Von Horoch. Dirección General de Vigilancia de la Salud
Correo electrónico: aguedacabello@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La influenza sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. Se estima que las epidemias anuales de gripe representan de 3 a 5 millones de enfermedades graves y de 250.000 a 500.000 muertes en todo el mundo[1, 2]. Cheng et al[3] han estimado para el período 2002-2008 para los 35 países de la OPS una tasa de mortalidad media anual asociada a la influenza de 2,1 / 100.000 entre las personas <65 años, 31,9 / 100.000 entre las 65-74 años, y 161,8 / 100.000 entre ≥75 años. Las personas con mayor riesgo de complicaciones por la infección de la influenza son los jóvenes[4, 5], los ancianos[6] y aquellos con afecciones de salud preexistentes[7, 8].

Las estimaciones de la carga de influenza son esenciales para justificar los esfuerzos de prevención y controlar los efectos de la enfermedad[3, 9]. La carga de la influenza se entiende bien en las regiones templadas, principalmente en los Estados Unidos y Europa[10-14]. Los estudios realizados en algunos países de América Latina y el Caribe han contribuido al conocimiento global de la mortalidad y la morbilidad de la influenza[15-23], sin embargo, en Paraguay hay muy poca información disponible.

Desde 2010, el Ministerio de Salud de Paraguay (MSPBS) ha implementado la vigilancia activa de la influenza, basada en los estándares globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la vigilancia de la influenza[24]. Esta vigilancia se basa en el uso de dos síndromes parecidos, la enfermedad tipo influenza (ETI) e infección respiratoria aguda grave (IRAG), para monitorear las tendencias en la influenza. El objetivo de este análisis es estimar la incidencia de hospitalizaciones y muertes asociadas a la influenza en Paraguay durante 2011 - 2015 utilizando datos de manera prospectiva de la vigilancia centinela en el hospital.

MATERIAL Y MÉTODO

Cuestiones éticas

Este análisis utilizó datos de vigilancia de salud pública recopilados de forma rutinaria y, como tal, no está sujeto a una revisión ética. Todos los datos de vigilancia se mantuvieron confidenciales.

Sitio de Estudio

Paraguay es un país sudamericano con aproximadamente 6.7 millones de habitantes, en el cual el 97% de la población vive en la región oriental del país y el 41% vive en el área metropolitana. El país está dividido en 18 regiones administrativas de salud (Figura 1).

Figura 1. Regiones sanitarias paraguayas y distribución de centros centinela para la vigilancia de la influenza y otros virus respiratorios.

Programa de vigilancia de Influenza

El sistema de vigilancia centinela de la influenza se estableció en Paraguay en 2010, este programa de vigilancia activa, prospectiva y hospitalaria recopila datos epidemiológicos y virológicos detallados sobre la vigilancia de la influenza. El sistema se implementó en 10 sitios centinela en hospitales públicos: cinco para IRAG, tres para ETI y dos para vigilancia tanto de IRAG como de ETI. Los 10 sitios están ubicados en la parte oriental del país y se eligieron dada la alta concentración de la población en esta parte del país.

Definición de caso de IRAG

Un caso de IRAG se definió como una infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre, tos y hospitalización.

Criterios para la selección de muestras

Se recogieron muestras de casos de IRAG que tuvieron fiebre en los 7 días anteriores a la presentación; o cualquier caso IRAG admitido en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o cualquier caso fatal de IRAG.

Prueba de Laboratorio

Recolección de la muestra: se recolectaron muestras de frotis nasal y faríngeo en un medio de transporte viral comercial, se preservaron a 4 °C y se enviaron refrigeradas al laboratorio nacional de referencia (LCSP) dentro de las 72 horas posteriores a la recolección para los casos de IRAG ingresados en la sala del hospital general. En pacientes ingresados en la UCI, se recogieron los aspirados nasofaríngeos, los aspirados traqueales y los lavados broncoalveolares, muestras que se mantuvieron y transportaron al laboratorio nacional en las mismas condiciones. Todas las muestras se fraccionaron en alícuotas para inmunofluorescencia, cultivo celular y pruebas molecula res en el laboratorio nacional.

≥65 años) entre los casos de IRAG. La proporción de casos de IRAG asociados a la influenza se calculó dividiendo el número de casos de IRAG con influenza positiva por el número total de casos de IRAG estratificados por grupo de edad y mes, durante el período 2011-2015.

Cálculo del número de casos y muertes por IRAG

La Dirección General de Información Estratégica de Salud (DIGIES) del MSPBS recopila información sobre la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) sobre todas las muertes del sistema nacional de salud (público, privado y seguridad social) y los egresos hospitalarios del sistema nacional de salud pública (70% de cobertura poblacional).

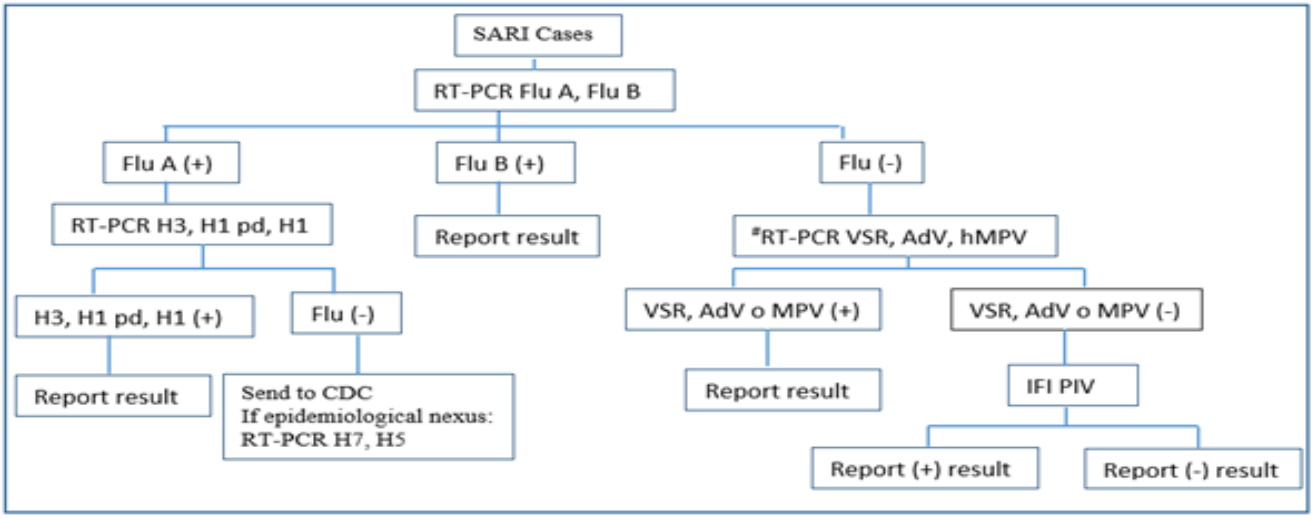

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de laboratorio.

Extracción de ARN viral: para la extracción de ARN viral, se utilizó el kit comercial QiaAmp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA, EE. UU.) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El ARN obtenido se almacenó a -80 °C o se testó inmediatamente por RT-PCR.

Diagnóstico molecular de la influenza: la detección de influenza tipo A y B (IAV e IBV); y el subtipo de las muestras positivas para IAV se realizó mediante Transcripción Inversa en Tiempo Real y Reacción en Cadena de la Polimerasa (qRT-PCR) siguiendo el protocolo de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta / GA / USA.

Cálculo de la carga

Cálculo del porcentaje de positividad de influenza: Los datos de vigilancia viral se utilizaron para estimar la proporción de muestras de influenza positiva por mes y por año para tres grupos de edad diferentes (<5; 5 a <65 y

Además, se obtuvieron los egresos del hospital de la seguridad social (cobertura del 19% de la población), lo que arroja una cobertura total del 89%. Los códigos CIE-10 J09-22, que se consideran un aproximado a la IRAG, se estratificaron por los grupos de edad mencionados anteriormente y por mes de hospitalización, durante 2011-2015.

Estimación de la hospitalización asociada a influenza:

Para estimar la incidencia de hospitalizaciones asociadas a la influenza, el porcentaje mensual de positividad para la influenza entre los casos de IRAG se multiplicó por la cantidad mensual de códigos ICD-10 de la IRAG, y este producto se sumó para cada año, para generar una cantidad total de hospitalizaciones asociadas a influenza para el año. Este conteo fue dividido por la población del censo para llegar a una incidencia. Este cálculo se repitió para cada grupo de edad y año de interés. Para generar la tasa de

mortalidad, el número de muertes por IRAG asociadas a influenza se dividió por las proyecciones de censo más recientes, para cada año y grupo de edad, utilizando el mismo procedimiento que para las hospitalizaciones.

Todas las tasas con sus intervalos de confianza del 95% se expresaron como 100.000 habitantes.

RESULTADO

IRAG caso-pacientes bajo vigilancia

Entre enero de 2011 y diciembre de 2015, n = 27.189 casos de IRAG fueron capturados por el sistema de vigilancia IRAG, de los cuales n = 20.323 (75%) pacientes fueron analizados para detectar virus respiratorios; de estos, el 61% (n = 12.397) eran niños menores de 5 años; 27% (n = 5487) de 5 a 64 años y 12% (n = 2439) de edad ≥65 años. El porcentaje general de casos de IRAG con influenza positiva fue del 8% (n = 1.660); 4,2% para el grupo de menores de 5 años; 15,5% para 5 a 64 años y 11,8% para 65 años y más (valor de p <0,0001).

El porcentaje de positividad para IRAG e influenza mostraron patrones similares (Figura 2A, 2B y 2C), con actividad máxima durante el invierno en el hemisferio sur (mayo y septiembre). Los patrones fueron más similares entre los mayores de cinco años.

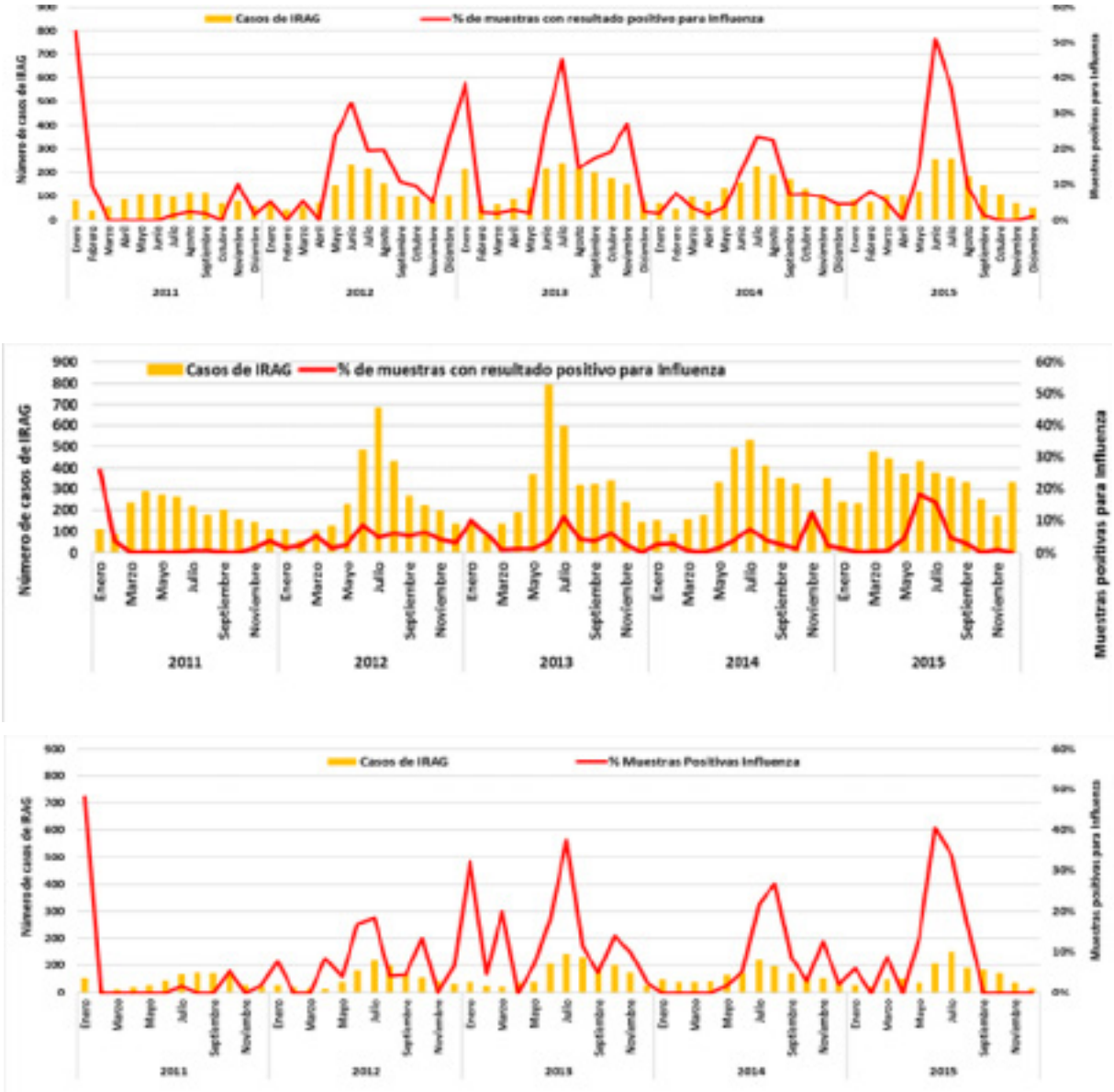

Figura 3. Número de casos notificados de IRAG y tasa de positividad del virus de la influenza por mes y año en tres grupos de edad en Paraguay, 2011-2015: A: <5 años; B: 5 - 64 años y C: ≥65 años.

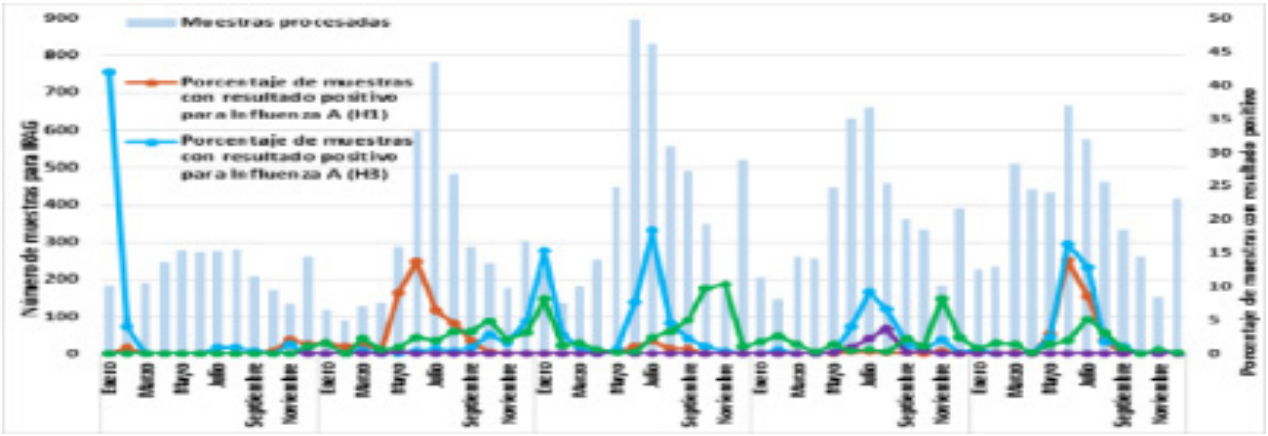

Figura 3. Distribución de muestras analizadas y tasas de positividad del virus de la influenza

Durante 2011-2015, la circulación de la influenza A (H3N2) fue continua, al igual que la circulación de la influenza B (Figura 3). Influenza A (H1N1) pdm09 predominó en 2012 y durante 2011, la positividad de la influenza fue baja en general (Figura 3).

Durante el período de análisis, se identificaron n = 87.678 J09-22 códigos de alta hospitalaria. De estos, n = 42.609 (49%) eran menores de 5 años y 17.394 (19.8%) tenían 65 años o más. Durante este período, 4.277 (4,8%) personas murieron, de estas 69% (2 904) tenían 65 años o más, seguidas de las de 5 a 64 años con 20% (840) (valor de p <0,0001).

Hospitalización con diagnóstico de Influenza

Estimamos que 6.661 (95% CI 5 658 - 7 663) hospitalizaciones asociadas a la influenza ocurrieron en todos los grupos de edad, lo que representa una incidencia de hospitalización de 20,3 / 100.000 habitantes. La incidencia promedio más alta se produjo entre las personas de 65 años y más (98,8 [IC 95%: 94,3 - 103,3] por 100.000 habitantes, que fue significativamente más alta (valor de p <0,001; O: 6,9) que entre los de 5 a 64 años (14,1 [IC 95%: 13,7-14,6] por 100.000 habitantes. La incidencia promedio entre aquellos <5 años fue de 49,5 (IC del 95%: 47,1 - 51,8) por 100.000 habitantes), que fue significativamente mayor (valor de p <0,001; OR: 3,5) que en el grupo de edad de 5 a 64 años.

Estimamos que durante el período 2011-2015, hubo 330 muertes asociadas a la influenza (IC 95%: 281-379), lo que representa una tasa de 1 por 100.000 personas por año. La tasa más alta de mortalidad asociada a la influenza ocurrió en adultos de 65 años de edad y mayores (16,8 [IC 95%: 14,9 – 18,7] por 100.000 personas por año) que fue significativamente mayor (p <0,001; OR: 36,1) que en el grupo de 5 a 64 años (0,4 [IC 95%: 0,3 - 0,5] por cada 100.000 personas). La tasa de mortalidad asociada a la influenza en adultos de 65 años y más fue significativamente más alta (p<0,001; OR: 29,3) que en el grupo de edad menor de 5 años (0,5 [IC 95%: 0,3 - 0,8] por cada 100.000 personas).

Tabla 1. Incidencia de hospitalizaciones asociadas a influenza y muertes por grupo de edad y año en Paraguay. Período 2011-2015

Grupo de edad	Infección Respiratoria Aguda Grave			Hospitalizaciones asociadas a Influenza		Muestes asociadas a Influenza	
	N° de hospitalizaciones[1]	N° de muertes[2]	Influenza (+)[3]	N° de hospitalizaciones (IC 95%)	Tasa x 100.000[4] (IC 95%)	N° de muertes (IC 95%)	Tasa x 100.000[5] (IC 95%)
2011							
< 5 años	8.976	110	0,02	182 (61 - 302)	26,1 (22,3 - 29,9)	4 (2 - 7)	0,6 (0 - 1,2)
6 a 64 años	5.830	220	0,06	408 (214 - 602)	7,6 (6,9 - 8,4)	23 (13 - 32)	0,4 (0,2 - 0,6)
≥ 65 años	3.122	678	0,07	241 (140 - 343)	69,4 (60,6 - 78,1)	44 (25 - 62)	12,5 (8,8 - 16,2)
2012							
< 5 años	9.045	108	0,05	453 (184 - 722)	65 (59 - 71)	5 (2 - 8)	0,7 (0 - 1,3)
6 a 64 años	6.551	183	0,18	1.000 (582 - 14	18,4 (17,3 - 19,6)	29 (17 - 40)	0.5 (0,3 - 0,7)
≥ 65 años	3.505	529	0,1	285 (37 - 532)	79,3 (70,1 - 88,6)	44 (5 - 83)	12,2 (8,6 - 15,8)
2013							
< 5 años	9.346	93	0,05	453 (234 - 672)	65 (59 - 70,9)	4 (2 - 6)	0,6 (0 - 1,1)
6 a 64 años	5.831	138	0,19	1.119 (761 - 1	20,3 (19,1 - 21,5)	29 (21 - 38)	
≥ 65 años	3.777	574	0,15	560 (226 - 894)	151,2 (138,7 -)	83 (35 - 139)	23,4 (18,5 - 28,4)
2014							
< 5 años	6.702	77	0,04	265 (109 - 421	37,9 (33,3 - 42,1)	3 (0 - 5)	0,4 (0 - 0.8)
6 a 64 años	4.474	134	0,1	441 (195 - 687)	7,9 (7,1 - 8,6)	13 (6 - 20)	0,2 (0,1 - 0,3)
≥ 65 años	3497	474	0,08	305 (94 - 516)	79,5 (70,6 - 88,4)	38 (12 - 65)	10 (6,8 - 13,2)
2015 6 a 64 años							
< 5 años	8.540	85	0,05	416 (225 - 577)	59,3 (53,6 - 65)	4 (2 - 5)	0,5 (0 - 1,1)
6 a 64 años	4.989	165	0,2	701 (488 - 914)	12,3 (11,4 - 13,39)	28 (21 - 25)	0,4 (0,3 - 0,6)
≥ 65 años	3.493	649	0.18	451 (245 - 656)	113,3 (102,9 -)	87 (48 - 127)	21,9 (17,3 - 26,5)
Total del periodo 2011 - 2015							
< 5 años	42.609	473	0,04	1.727 (1.257 - 2	49,5 (47,1 - 51,8)	20 (14 - 25)	0,5 (0,3 - 0,8)
6 a 64 años	27.675	840	0,16	3.888 (3.095 - 4	14,1 (13,7 - 14,6)	128 (103 - 152)	0,4 (0,3 - 0,5)
≥ 65 años	17.394	2.904	0,12	1.836 (1.197 - 2	98,8 (94,3 - 103,3)	313 (206 - 420)	16,8 (14,9 - 18,7)

[1] Número de personas hospitalizadas durante 2011–2015 con diagnóstico indirecto de infección respiratoria aguda grave (IRAG) (códigos CIE-10 J9-22)

[2] Número de muertes entre las personas hospitalizadas durante 2011–2015 con diagnósticos de proxy IRAG (códigos CIE-10 J9-22)

[3] Número de muestras anualmente positivas para influenza a través de inmunofluorescencia y reacción en cadena de la polimerasa sobre el número total analizado (porcentaje)

[4] Estimado por el producto de la proporción de muestras con resultado positivo de influenza y el número de personas hospitalizadas con IRAG por grupo de edad y mes (Intervalo de Confianza del 95%). Tasa por 100.000 habitantes.

[5] Estimado por el producto de la proporción de muestras con resultado positivo de influenza y el número de personas que mueren por grupo de edad y mes (Intervalo de Confianza del 95%). Tasa por 100.000 habitantes

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, este estudio es el primero en estimar la incidencia de hospitalizaciones y muertes relacionadas con la influenza en Paraguay. Durante el período 2011–2015, se estimó que la influenza contribuyó a aproximadamente 281–379 muertes y 5658 –7 663 hospitalizaciones en Paraguay. Los niños menores de cinco años y adultos mayores fueron los más comúnmente hospitalizados debido a una infección de influenza; y los adultos mayores con mayor frecuencia murieron a causa de la gripe.

En este estudio, la tasa de hospitalización asociada a la influenza en niños menores de 5 años fue similar a la tasa entre niños menores de 5 años reportados por otros estudios de los Estados Unidos y Australia[24-29].

En este estudio, atribuimos una fracción de la codificación CIE-10 de las hospitalizaciones y muertes con a la influenza, un método que se ha utilizado para estimar la carga de la enfermedad en otros países. Al comparar nuestros resultados con otros países que utilizaron el mismo método, como Costa Rica [9], nuestros resultados fueron más altos, lo que posiblemente se puede explicar por el mejor acceso a la atención médica en Costa Rica que brinda el sistema de salud centralizado y que cubre al 95% de la población.

Usando una metodología similar, entre los cinco países de América Central[18], las estimaciones de la carga también fueron más altas que nuestras tasas, lo que podría explicarse por la vigilancia activa basada en la población utilizada por El Salvador, Nicaragua, Guatemala y, por lo tanto, un mayor porcentaje de positividad para la influenza, lo que lleva a más casos atribuidos a la gripe. Además, los datos del denominador fueron más precisos en estas estimaciones debido al uso de encuestas de utilización de la atención médica para determinar las áreas de captación[15-17,31-33].

Por otro lado, un estudio realizado en Argentina estimó tasas de incidencia ligeramente más bajas; este estudio informó una tasa más alta en personas mayores hospitalizadas (> 65 años), similar a estudios anteriores[6,34-32].

Nuestra estimación de mortalidad hospitalaria asociada a la influenza fue similar a la informada anteriormente en la región de la OPS, Estados Unidos, México, Brasil y Costa Rica, donde se observó la tasa más alta en los > 65 años de edad[3, 9, 33-35].

Hubo varias limitaciones para este análisis. En primer lugar, solo el 80% de los casos de IRAG se analizaron para detectar la influenza, que podría no proporcionar la carga exacta de la influenza, si los casos muestreados difirieran de los que no fueron muestreados. En segundo lugar, utilizamos un proxy de los códigos CIE-10 para la influenza, que podría no capturar completamente la carga de la influenza. Finalmente, solo el 89% de la población estaba cubierta con la base de datos del alta hospitalaria y, como tal, nuestra tasa más baja podría explicarse por datos no informados a nivel institucional, así como por un menor acceso a los servicios de salud de la población [30].

Las tasas de hospitalización y mortalidad asociadas a la influenza en nuestro estudio estuvieron dentro del rango de las estimadas para los países de ingresos medios, afectando particularmente a los muy jóvenes y los ancianos. Por lo tanto, los esfuerzos y las estrategias de prevención deben centrarse en los programas de vacunación para lograr una alta cobertura en estas poblaciones específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Influenza (estacional). 2015 [consultado el 13 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/

2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Mortalidad mundial y regional por 235 causas de muerte en 20 grupos de edad en 1990 y 2010: un análisis sistemático para el Estudio de la carga mundial de la enfermedad 2010. Lancet. 15 de diciembre de 2012; 380 (9859): 2095-128. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 61728-0.

3. Cheng P-Y, Palekar R, Azziz-Baumgartner E, et al. La carga de muertes asociadas a la influenza en las Américas, 2002–2008. Gripe y otras Infecciones por virus respiratorios en personas con afecciones crónicas subyacentes. Jama 2000; 283: 499–505.

4. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Las comorbilidades asociadas con la mortalidad atribuida a la influenza, 1994-2000, Canadá. Vacuna. 2008; 26: 4697–4703.

5. Saborío G, Clara A, García A, Quesada F, Palekar R, Minaya P, et al. Hospitalizaciones y muertes asociadas a la influenza, Costa Rica, 2009-2012. Emerg Infect Dis. 2014; 20 (5): 878-881. https://dx.doi.org/10.3201/eid2005.131775

6. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Actualización: actividad de influenza en Estados Unidos y en todo el mundo, del 22 de mayo al 3 de septiembre de 2011. MMWR. 2011; 60: 1239-1242

7. Boggild AK, Yuan L, DE bajo, McGeer AJ. El impacto

de la gripe en las Primeras Naciones canadienses. Can J Salud Pública. 2011; 102: 345–348.

8. Chan PA, Mermel LA, Andrea SB, McCulloh R, Mills JP, Echenique I, Leveen E, Rybak N, Cunha C, Machan JT, Healey TT, Chapin KC. Características distintivas entre la influenza pandémica 2009-2010 A (H1N1) y otros virus en pacientes hospitalizados con enfermedades respiratorias. Más uno. 2011; 6: e24734. doi: 10.1371 / journal.
pone.0024734.

9. Presanis AM, Pebody RG, Paterson BJ, Tom BD, Birrell PJ, Charlett A, Lipsitch M, De Angelis D. Cambios en la gravedad de la pandemia de influenza A / H1N1 2009 en Inglaterra: una síntesis de evidencia bayesiana. BMJ. 2011; 343: d5408. doi: 10.1136 / bmj.d5408

10. Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden de la influenza pediátrica en Europa occidental: una revisión sistemática. BMC Public Health 2012; 12: 968 DOI: 10.1186 / 1471-2458-12-968

11. Clara W, Armero J, Rodríguez D et al. Incidencia estimada de neumonía grave asociada al virus de la influenza en niños en El Salvador, 2008-2010. Bull World Health Organ 2012; 90: 756–763.

12. Gordon A, Saborio S, Videa E, et al. Tasa de ataque clínico y presentación de influenza pandémica H1N1 versus influenza estacional A y B en una cohorte pediátrica en Nicaragua. Clin Infect Dis 2010; 50: 1462-1467.

13. Fuller JA, Summers A, Katz MA y otros. Estimación de la carga nacional de enfermedad de la enfermedad respiratoria aguda aguda asociada a la influenza en Kenia y Guatemala: una metodología novedosa. PLoS ONE 2013; 8: e56882.

14. Descalzo MA, Clara W, Guzmán G, Mena R, Armero J, Lara B, et al. Estimación de la carga de hospitalizaciones y muertes asociadas a la influenza en América Central. Influenza otros virus respiratorios. Julio de 2016; 10 (4): 340-5. doi: 10.1111 / irv.12385.

15. Azziz-Baumgartner et al. (2012) Incidencia de mortalidad y hospitalizaciones asociadas a la influenza en Argentina durante 2002–2009. Gripe y otros virus respiratorios DOI: 10.1111 / irv.12022.

16. Azziz-Baumgartner E, Cabrera AM, Chang L, Calli R, Kusznierz G, Baez C, et al. Mortalidad, infección respiratoria aguda grave y enfermedad similar a la influenza asociada con influenza A (H1N1) pdm09 en Argentina, 2009. PLoS One. 2012; 7 (10): e47540. doi: 10.1371 / journal.pone.0047540. PubMed PMID: 23118877; PubMed Central PMCID: PMC3485247.

17. Freitas FT, Souza LR, Azziz-Baumgartner E, Cheng PY, Zhou H, Widdowson MA, Shay DK, Oliveira WK, Araujo WN. El exceso de mortalidad asociada a la influenza en el sur de Brasil, 1980-2008. Epidemiol Infect. 2013 agosto; 141 (8): 1731-40. Doi: 10.1017 / S0950268812002221. PubMed PMID: 23040669. Epub 2016 Mar

18. Razuri et al. Estudios de cohortes de vigilancia activa basados en la población para la influenza: lecciones de Perú. Bull World Health Organ 2012; 90: 318–320.

19. Tinoco YO, Azziz-Baumgartner E, Rázuri H, Kasper MR, Romero C, Ortiz E, et al. Una estimación basada en la población de la carga económica de la influenza en Perú, 2009-2010. Influenza otros virus respiratorios. Julio de 2016; 10 (4): 301-9. doi: 10.1111 / irv.12357. Epub 2016 29 de enero.

20. Organización Mundial de la Salud Globa. Estándares de Vigilancia Epidemiológica para Influenza.2014. http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf?ua=1

21. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. CDC Realtime RTPCR (rRTPCR) Protocolo para la detección y caracterización de la influenza porcina (versión 2009) www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr/en/index.html

22. Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos DGEEC- Secretaria Técnica de Planificación de la Presidencia de la República. Proyección de la Población Nacional, Áreas Urbana y Rural por Sexo y Edad, 2000-2025 Revisión 2015, Paraguay.

23. Brotherton J, McIntyre P, Puech M, et al. Enfermedades prevenibles por vacunación y cobertura de vacunación en Australia, 2001 a 2002. Commun Dis Intell 2004; 28 supl 2: vii-S116

24. D'Onise K (1), Raupach JC. La carga de la influenza en niños sanos en el sur de Australia. Med J Aust. 2008 5 de mayo; 188 (9): 510-3.

25. Poehling KA (1), Edwards KM, Griffin MR, Szilagyi PG, Staat MA, Iwane MK, et al. La carga de la gripe en niños pequeños, 2004-2009. Pediatría. 2013 Feb; 131 (2): 207-16. doi: 10.1542 / peds.2012-1255. Epub 2013 6 de enero.

26. Iwane MK (1), Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, y otros. Vigilancia poblacional de las hospitalizaciones asociadas con virus sincitial respiratorio, virus de la influenza y virus de la parainfluenza en niños pequeños. Pediatría. Junio de 2004; 113 (6): 1758-64.

27. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. Carga de la hospitalización por influenza de temporada en niños, Estados Unidos, 2003 a 2008. J Pediatr 2010ª; 157: 808-14.

28. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al. (2016) Función y carga global de la influenza en hospitalizaciones respiratorias pediátricas, 1982–2012: un análisis sistemático. PLoS Med 13 (3): e1001977. doi: 10.1371 / revista. pmed.1001977

29. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos; Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Exclusión social en salud. Paraguay Análisis a nivel nacional y regional popular. 2007.

30. Brooks WA, Goswami D, Rahman M, Nahar K, Fry AM, Balish A y otros. La influenza es un importante contribuyente a la neumonía infantil en un país tropical en desarrollo. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 216–21.

31. Broor S, Parveen S, Bharaj P, Prasad VS, Srinivasulu KN, Sumanth KM et al. Un estudio de cohorte prospectivo de tres años sobre la epidemiología y la virología de las infecciones respiratorias agudas de niños en la India rural. PLoS ONE 2007; 2: e491

32. Al-Awaidy S, Hamid S, Al Obaidani I, Al Baqlani S, Al Busaidi S, Bawikar S, et al. La carga de hospitalizaciones asociadas a la influenza en Omán, enero de 2008-junio de 2013. PLoS ONE 10 (12): e0144186. doi: 10.1371 / journal.pone.0144186

33. Ang L, Lim C, Lee V, Ma S, Tiong W, Ooi P, et al. Hospitalizaciones asociadas a la influenza, Singapur, 2004-2008 y 2010-2012. Emerg Infect Dis. 2014; 20 (10): 1652-1660. https://dx.doi.org/10.3201/eid2010.131768

34. Newall AT (1), Wood JG, Macintyre CR Hospitalización relacionada con la influenza y muerte en australianos de 50 años o más. Vacuna. 2008 16 de abril; 26 (17): 2135-41. doi: 10.1016 / j.vaccine.2008.01.051. Epub 2008 15 de febrero.

35. Lenglet AD, Hernando V, Rodrigo P, Larrauri A, Donado JD, de Mateo S. Impacto de la gripe en los ingresos hospitalarios durante 4 temporadas de gripe en España, 2000–2004. BMC Salud Pública. 2007; 7: 197. doi: 10.1186 / 1471-2458-7-197.

36. Upshur RE, Goel V. Medición del impacto de la influenza en las tasas de ingreso en el hospital de ancianos en Ontario: un análisis de la tasa de ingreso de cinco años, 1988-1993. Can J Salud Pública. 2000; 91: 144–147.

37. Nguyen-Van-Tam JS, Brockway CR, Pearson JC, Hayward AC, Fleming DM. Ingresos hospitalarios en exceso por neumonía e influenza en personas> o = 65 años asociados con epidemias de influenza en tres distritos de salud en inglés: 1987-95. Epidemiol Infect. 2001; 126: 71–79.

38. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. El impacto de las epidemias de gripe en las hospitalizaciones. J Infect Dis. 2000; 181: 831–837. Doi: 10.1086 / 315320.

39. Charu V, Chowell G, Palacio Mejia LS, Echevarría-Zuno S, Borja-Aburto VH, Simonsen L, et al. Carga de mortalidad de la pandemia de A / H1N1 en México: una comparación de las muertes y los años de vida perdidos por la influenza estacional. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011; 53 (10): 985–93

40. Ng S, Gordon A, carga y transmisión de influenza en los trópicos Curr Epidemiol Rep (2015) 2: 89–100 DOI 10.1007 / s40471-015-0038-4

41. Freitas ARR, Francisco PMSB, Donalisio MR. Mortalidad asociada con la influenza en los trópicos, estado de São Paulo, Brasil, de 2002 a 2011: los períodos prepandémico, pandémico y pospandémico. Investigación y tratamiento de la influenza. 2013; 2013: 696274. Doi: 10.1155 / 2013/696274.