



Influenza: situación epidemiológica y su resistencia a antivirales

Influenza: epidemiological situation and its resistance to antivirals

Gripe: situação epidemiológica e sua resistência aos antivirais

Jonathan Andres Baque Pin ^I
jonathan.baque@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-9457-845X>

Cristy Nicole Saenz Zambrano ^{III}
saenz-cristy1559@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-9095-1376>

Carlos Josué Loor Sánchez ^{II}
loor-carlos5150@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-4971-2581>

Juliana Jackeline Sánchez Contento ^{IV}
sanchez-juliana6418@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3162-5228>

Correspondencia: jonathan.baque@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 30 de enero de 2024 * **Aceptado:** 22 de febrero de 2024 * **Publicado:** 22 de marzo de 2024

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.
- III. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.
- IV. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.

Resumen

La influenza, conocida como gripe, es una infección viral aguda que afecta las vías respiratorias y que representa un importante problema de salud a nivel mundial, el virus de la influenza tiene la capacidad de sufrir mutaciones genéticas, lo que lleva a la aparición de cepas que son menos susceptibles a los efectos de los medicamentos antivirales. Esta investigación tiene como objetivo principal investigar la situación epidemiológica del virus de la influenza y su resistencia a antivirales. La metodología que se empleó tiene un enfoque de revisión sistemática documental y bibliográfico, se efectuó un análisis de la literatura. Entre los resultados más relevantes se observa que una mayor prevalencia se encuentra en Ecuador con un 72%, Reino Unido 64%, Alemania 62%, Bulgaria 55%, China cuyas cifras van desde 7% a 52%; de acuerdo a estudios realizados se evidencia que entre los que tienen mayor resistencia, se encuentran los inhibidores de neuraminidasa específicamente el oseltamivir y zanamivir; en Asia las cepas de mayor relevancia son: Influenza A y B, H1N1, H3N8, H5N1, H5N6, H5N8. En Europa Influenza A y B y AH1N1, Latinoamérica y África: Influenza A y B. Se concluye que la prevalencia del virus de la influenza presenta un panorama dinámico y cambiante; aquellas que muestran una baja susceptibilidad a inhibidores de neuraminidasa como oseltamivir y zanamivir, destaca la necesidad de una vigilancia continua; la distribución geográfica del virus de la influenza exhibe una complejidad marcada por la variabilidad regional en la prevalencia de cepas específicas y la dinámica estacional.

Palabras Clave: Influenza; resistencia antiviral; influenza A; influenza B.

Abstract

Influenza, known as flu, is an acute viral infection that affects the respiratory tract and represents a major health problem worldwide. The influenza virus has the capacity to undergo genetic mutations, leading to the emergence of strains who are less susceptible to the effects of antiviral medications. The main objective of this research is to investigate the epidemiological situation of the influenza virus and its resistance to antivirals. The methodology used has a systematic documentary and bibliographic review approach, an analysis of the literature was carried out. Among the most relevant results, it is observed that a higher prevalence is found in Ecuador with 72%, the United Kingdom 64%, Germany 62%, Bulgaria 55%, China whose figures range from 7% to 52%; According to studies carried out, it is evident that among those with the greatest resistance are neuraminidase inhibitors, specifically oseltamivir and zanamivir; In Asia the most

relevant strains are: Influenza A and B, H1N1, H3N8, H5N1, H5N6, H5N8. In Europe Influenza A and B and AH1N1, Latin America and Africa: Influenza A and B. It is concluded that the prevalence of the influenza virus presents a dynamic and changing panorama; those showing low susceptibility to neuraminidase inhibitors such as oseltamivir and zanamivir, highlights the need for continued surveillance; The geographic distribution of influenza viruses exhibits complexity marked by regional variability in the prevalence of specific strains and seasonal dynamics.

Keywords: Influenza; antiviral resistance; influenza A; influenza B.

Resumo

A influenza, conhecida como gripe, é uma infecção viral aguda que afeta o trato respiratório e representa um grande problema de saúde em todo o mundo. O vírus influenza tem a capacidade de sofrer mutações genéticas, levando ao surgimento de cepas menos suscetíveis aos efeitos dos antivirais. medicamentos. O objetivo principal desta pesquisa é investigar a situação epidemiológica do vírus influenza e sua resistência aos antivirais. A metodologia utilizada tem abordagem sistemática de revisão documental e bibliográfica, foi realizada análise da literatura. Entre os resultados mais relevantes, observa-se que uma maior prevalência é encontrada no Equador com 72%, no Reino Unido 64%, na Alemanha 62%, na Bulgária 55%, na China cujos números variam de 7% a 52%; Segundo estudos realizados, fica evidente que entre os que apresentam maior resistência estão os inibidores da neuraminidase, especificamente o oseltamivir e o zanamivir; Na Ásia as cepas mais relevantes são: Influenza A e B, H1N1, H3N8, H5N1, H5N6, H5N8. Na Europa Influenza A e B e AH1N1, América Latina e África: Influenza A e B. Conclui-se que a prevalência do vírus influenza apresenta um panorama dinâmico e mutável; aqueles que apresentam baixa susceptibilidade aos inibidores da neuraminidase, como o oseltamivir e o zanamivir, realçam a necessidade de vigilância contínua; A distribuição geográfica dos vírus influenza apresenta complexidade marcada pela variabilidade regional na prevalência de cepas específicas e na dinâmica sazonal.

Palavras-chave: Gripe; resistência antiviral; gripe A; gripe B.

Introducción

La influenza, comúnmente conocida como gripe, es una infección viral aguda que afecta las vías respiratorias y que representa un importante problema de salud a nivel mundial, la situación

epidemiológica de la influenza varía de temporada en temporada, presentando brotes estacionales que pueden tener un impacto significativo en la salud pública. Abordar la influenza se complica aún más con la aparición de cepas resistentes plantea desafíos para el manejo y tratamiento de la enfermedad, los antivirales, como los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir) y los adamantanos (amantadina, rimantadina), se utilizan comúnmente para el tratamiento y la profilaxis de la influenza.

El virus de la influenza, un virus envuelto, pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*. Existen cuatro géneros de virus de la influenza que afectan a los vertebrados: los virus de la influenza A, B, C y D. Estos se diferencian por las variaciones en los antígenos presentes en su proteína de matriz y nucleoproteína (1). Es importante destacar que el virus de la influenza A, predominantemente, es el más virulento y puede ocasionar enfermedades respiratorias graves, incluso la muerte. Además, tiene la capacidad de provocar el surgimiento de nuevas epidemias y pandemias a nivel mundial. Por otro lado, los virus de la influenza B también son responsables de las epidemias estacionales de gripe en humanos (2).

De acuerdo con los Centros de Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (3). Para la temporada 2021-2022 se estimaron 9,4 millones de casos de influenza, 4,3 de consultas médicas a causas de esta infección, 100,000 hospitalizaciones y 4,900 muertes, estas cifras respaldan de manera contundente la importancia de abordar la influenza como una preocupación significativa para la salud pública. Silva, L y col.(4) en el 2022 realizaron un estudio en Ecuador, concerniente al perfil epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas, cuyo diseño fue explorativo y descriptivo, donde se obtuvo como resultado que las infecciones respiratorias representan el 50% de todas las consultas médicas y los virus de la influenza A y B llegan a prevalecer en un 30% siendo los microorganismos que más afectan a la población.

La influenza representa un peso considerable para la sociedad y los sistemas de salud, aunque los antivirales son esenciales para abordar eficazmente la influenza, la aparición potencial de virus resistentes a estos medicamentos puede generar dudas e indecisión tanto entre los profesionales de la salud que prescriben tratamientos como entre los encargados de formular políticas(5).

Según la Organización Mundial de la Salud, la resistencia al oseltamivir es rara y la resistencia al zanamivir es extremadamente rara, la presencia de virus resistentes no necesariamente significa una enfermedad más grave, además, la resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa ha permanecido en niveles bajos hasta la fecha, y la mayoría de las veces se observa en la influenza

A H1N1 pdm09, en general, la resistencia a los antivirales en el virus de la influenza es un fenómeno poco común, pero se monitorea de cerca para garantizar la eficacia del tratamiento(6) (7).

Esta revisión sistemática sobre la influenza, abordando tanto sus aspectos epidemiológicos como la resistencia a antivirales, reviste gran importancia en el ámbito científico y de salud pública. El propósito fundamental es analizar la información científica disponible sobre la influenza, centrándose en dos aspectos clave: la epidemiología de esta infección, así como su resistencia. Contribuirá significativamente al conocimiento científico al integrar y analizar los hallazgos más recientes y proporcionará una síntesis coherente de los datos disponibles, identificando brechas en la comprensión actual y áreas de investigación futura.

Objetivos

Objetivo general

Investigar la situación epidemiológica del virus de la influenza y su resistencia a antivirales.

Objetivos específicos

- Describir la prevalencia del virus de la influenza.
- Identificar la resistencia antiviral originada por las cepas de la influenza.
- Informar sobre la distribución mundial de las cepas del virus de la influenza.

FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

Virus de la influenza

La influenza es una enfermedad viral transmisible que afecta el tracto respiratorio superior e inferior, la causa un amplio espectro de virus de la influenza, algunos de estos virus pueden infectar a los humanos y otros son específicos de diferentes especies. Estos virus se transmiten a través de gotitas respiratorias expulsadas de la boca y del sistema respiratorio al toser, hablar y estornudar, los virus de la influenza se pueden transmitir al tocar objetos inanimados manchados con el virus y tocarse la nariz o los ojos, la influenza se puede transmitir antes de que el paciente presente síntomas y hasta 5 a 7 días después de la infección (8).

Después de la infección, la mayoría de los pacientes sanos tardan unos días en recuperarse por completo, pero las complicaciones que incluyen neumonía y muerte son comunes en ciertos grupos de alto riesgo, estos grupos incluyen niños pequeños, ancianos, inmunodeprimidos y mujeres embarazadas, los síntomas de la influenza incluyen secreción nasal, fiebre alta, tos y dolor de

garganta. La influenza se propaga rápida y eficientemente en epidemias estacionales, las epidemias de gripe ocurren cada otoño e invierno en las regiones templadas y afectan a una parte importante de adultos y niños, pero las estaciones afectan de manera diferente a los grupos de edad y la gravedad (9).

Etiología

Existen cuatro clases de virus de la gripe: A, B, C y D. Anualmente, durante la temporada epidémica, los tipos A y B de la influenza provocan infecciones en los seres humanos. La influenza A presenta diversos subtipos, los cuales se definen según la combinación específica de las proteínas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) que se expresan en la superficie del virus. En total, hay 18 subtipos diferentes de hemaglutinina y 11 subtipos diferentes de neuraminidasa, identificados como H1-18 y N1-11, respectivamente. La caracterización de los virus de la influenza A se realiza mediante la designación de sus tipos H y N, como es el caso de los subtipos H1N1 y H3N2. Por otro lado, los virus de la influenza B se clasifican en linajes y cepas (10).

Pandemias de influenza como las de 1918 y 2009 pueden ocurrir si la transmisión de persona a persona se vuelve eficiente, la influenza aviar, o gripe aviar, es una enfermedad infecciosa de las aves causada por una variedad de virus de la influenza A, incluidos los virus A (H5N1), A (H5N8) y H7N9, estos virus son preocupantes porque pueden cambiar y desarrollar la capacidad de transmisibilidad de persona a persona e iniciar una pandemia grave, un buen ejemplo de influenza de origen animal es la influenza pandémica de 2009, que es un virus de influenza animal que probablemente comenzó en América del Sur a principios de 2009 y desarrolló la capacidad de propagarse de persona a persona y propagarse globalmente (11).

Epidemiología

El Estudio Global de Influenza B, que abarcó 1,820,301 casos de influenza registrados en 31 países durante el periodo 2000-2018, reportó un total de 419,167 casos de Influenza B (IFB), representando el 23.0% del total. Estados Unidos y Australia contribuyeron con la mayor cantidad de casos, con un 54.1% y un 25.3%, respectivamente. En el hemisferio sur, las epidemias de Influenza A (IFA) alcanzaron su punto máximo entre julio y septiembre, mientras que las de IFB lo hicieron en agosto y septiembre. Por otro lado, en el hemisferio norte, la IFA tuvo su pico entre enero y febrero, y la IFB entre febrero y marzo, aunque este patrón general se observó en la mayoría de los países, hubo excepciones (12).

En términos de distribución por edades, la mayoría de los países mostraron una curva unimodal para IFB/Victoria, con un pico por debajo de los 10 años. En cambio, los casos de B/Yamagata frecuentemente presentaron dos picos: uno antes de los 10 años y otro entre los 25 y 50 años, en los países tropicales, el momento de las epidemias de IFA e IFB mostró variabilidad, sin un patrón consistente, la predominancia de B/Victoria se observó con mayor frecuencia en países tropicales, mientras que B/Yamagata tuvo una mayor incidencia en países con climas templados, tanto en el hemisferio sur como en el norte (12).

Fisiopatología

Los síntomas agudos persisten durante siete a diez días y la enfermedad es autolimitada en la mayoría de las personas sanas, la reacción inmune a la infección viral y la respuesta al interferón son responsables del síndrome viral que incluye fiebre alta, coriza y dolores corporales, los grupos de alto riesgo que padecen enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardíacas y embarazo son más propensos a sufrir complicaciones graves, como neumonía viral primaria, neumonía bacteriana secundaria, bronquitis hemorrágica y muerte, estas complicaciones graves pueden desarrollarse en tan solo 48 horas desde el inicio de los síntomas, el virus se replica en las vías respiratorias superiores e inferiores a partir del momento de la inoculación y alcanza su punto máximo después de 48 horas, en promedio (13).

Tratamiento

Hasta ahora, cuatro clases de antivirales, incluidos los adamantanos, los inhibidores de la neuraminidasa, los inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN y los inhibidores de la endonucleasa ácida de la polimerasa, se consideran la clase aprobada de antivirales para tratar a los pacientes con influenza (13).

Hasta 2018, los inhibidores de la neuraminidasa (NAI) representaban la única clase de antivirales aprobada por la FDA. La proteína BM2 de los virus de la influenza B es similar a la proteína M2 de los virus de la influenza A; sin embargo, no es susceptible a los bloqueadores M2. Además, la mayoría de los virus de la influenza humana que circulan son resistentes a los bloqueadores M2; por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda su uso. A pesar de estas advertencias, los NAI están aprobados para su uso contra infecciones por influenza A y B y evitan que los virus se propaguen e infecten células sanas (13).

Resistencia antiviral

Las dos clases principales de medicamentos antivirales utilizados contra la influenza son los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir y peramivir) y los adamantanos (amantadina y rimantadina). La resistencia a estos agentes antivirales puede ocurrir a través de cambios genéticos en el virus de la influenza, particularmente en los genes de la neuraminidasa o de la proteína M2 (14).

Resistencia al inhibidor de la neuraminidasa:

Mutación H275Y: esta mutación en el gen de la neuraminidasa está asociada con la resistencia al oseltamivir pero no afecta la susceptibilidad al zanamivir o al peramivir.

Mutación R292K: esta mutación puede reducir la susceptibilidad tanto al oseltamivir como al peramivir (14).

Resistencia Adamantana:

Mutación S31N: esta mutación en el gen de la proteína M2 se asocia comúnmente con resistencia tanto a la amantadina como a la rimantadina (14).

La resistencia a los antivirales es una preocupación importante, ya que puede limitar las opciones de tratamiento y afectar los esfuerzos de salud pública para controlar los brotes de influenza. La vigilancia de la resistencia a los antivirales es crucial para monitorear la prevalencia de cepas resistentes y orientar las recomendaciones de tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) evalúa periódicamente los patrones globales de resistencia a los antivirales y proporciona orientación sobre el uso de medicamentos antivirales basándose en los datos de resistencia actuales. A la luz de la creciente resistencia, existe un énfasis continuo en el desarrollo de nuevos medicamentos antivirales y estrategias para combatir eficazmente las infecciones por influenza (15).

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Se empleó un enfoque de revisión sistemática de carácter documental y bibliográfico, se efectuó un análisis exhaustivo de la literatura científica proveniente de diversas investigaciones.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos obtenidos de fuentes científicas, tales como artículos originales, revisiones, metaanálisis, así como información proveniente de páginas de organismos de salud. La información

de estos recursos fue publicada en los últimos cinco años y está disponible tanto en inglés como en español.

Criterios de exclusión

Se prescindieron de documentos que contenían únicamente el resumen, revistas que no ofrecían acceso libre, artículos incompletos y datos procedentes de blogs o sitios web no científicos.

Estrategias de búsqueda

Se decidió buscar documentos con un límite temporal de 5 años (2019-2024), los cuales fueron recolectados de diversas bases de datos como PubMed, Springer, Scopus, Elsevier, Web of Science y Google Académico. Este proceso de búsqueda involucró la exploración de una amplia variedad de información, seleccionando numerosos artículos que trataban la temática. Se incorporaron tanto artículos de investigaciones originales como aquellos provenientes de revisiones, los cuales estaban redactados en inglés y español. Además, se procuró incluir revistas que tuvieran CiteScore (una métrica utilizada para evaluar el impacto e importancia de la revista). Durante la búsqueda, se aplicaron términos MeSH como "influenza," "antiviral resistance," "influenza A" "influenza B" y operadores booleanos como AND y OR.

Manejo de la información

De manera autónoma, los investigadores tomaron la iniciativa de examinar títulos y resúmenes de estudios pertinentes relacionados con el tema propuesto. Después de revisarlos individualmente, se creó una base de datos en Microsoft Excel que abarcó detalles como el título, año de publicación, tipo de estudio, autores, región, país, población, tipo de población y otras variables relevantes. La figura N°1 presenta la recopilación de un total de 58 artículos seleccionados.

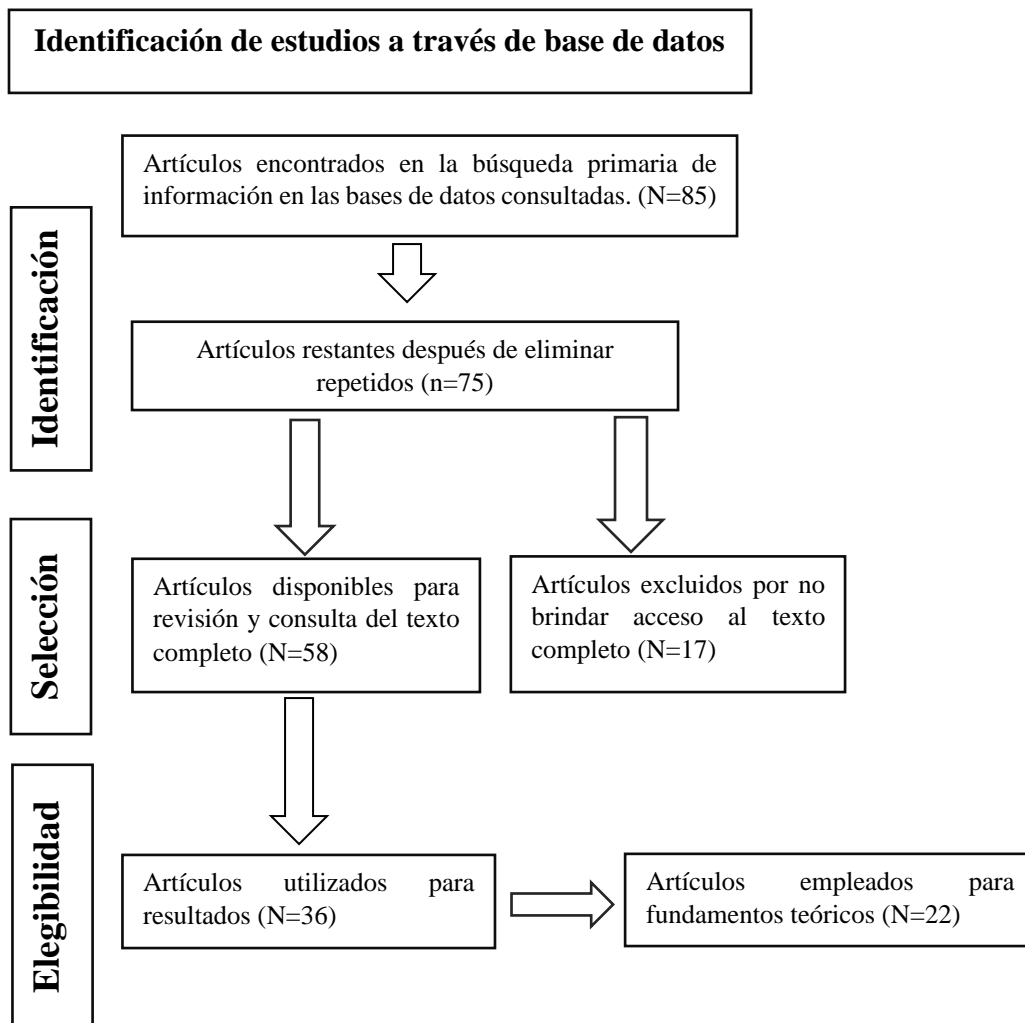


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de la información para la revisión.

Consideraciones éticas

La investigación ha otorgado atención adecuada a los aspectos éticos, asegurando la preservación de la propiedad intelectual de los distintos autores revisados. En lo que respecta a la teoría y los conocimientos científicos universalmente aceptados, se han efectuado citas apropiadas según las normas Vancouver, garantizando así la adecuada atribución de créditos a las fuentes originales. Cada una de las referencias bibliográficas utilizadas ha sido claramente identificada, indicando la fuente original de la información y su lugar de publicación (16).

RESULTADOS**Tabla 1.** Prevalencia del virus de la influenza.

Autor/Ref.	País	Metodología	Año	N°	Prevalencia
Ünal, S y col.(17)	Alemania	Estudio retrospectivo	2023	159	62,4%
Korsun, N y col.(18)	Bulgaria	Estudio retrospectivo	2023	2193	55,7%
Wu, H y col.(19)	China	Estudio de regresión	2023	990,016	23,33%
Touré, Ch y col.(20)	Senegal	Estudio comparativo	2022	15.156	25%
Wang, J y col.(21)	China	Estudio sistemático descriptivo	2022	53,605	7%
Meng, X y col.(22)	China	Estudio sistemático descriptivo	2022	3549	52,8%
Asante, I y col.(23)	Ghana	Estudio descriptivo	2022	21.747	15%
Romo, A y col.(24)	Ecuador	Estudio transversal	2022	306	72,87%
Ryu, S y Cowling, B.(25)	Corea del Sur	Estudio sistemático descriptivo	2021	1919	11%
Tyrrell, C y col.(26)	Reino Unido	Estudio sistemático descriptivo	2021	291.427	64.8%
El Ramahi, R y col.(27)	Estados Unidos	Estudio de revisión sistemática	2019	----	10%

La influenza, comúnmente conocida como gripe, es una enfermedad respiratoria contagiosa causada por los virus de la influenza, la epidemiología de la influenza se caracteriza por su naturaleza estacional, la variabilidad de las cepas del virus y la posibilidad de que se produzcan pandemias periódicas, entre los países incluidos en el estudio, donde se observa una mayor prevalencia se encuentran Ecuador con un 72%, Reino Unido 64%, Alemania 62%, Bulgaria 55%, China cuyas cifras van desde 7% a 52%.

Table 2. Resistencia antiviral originada por las cepas de la influenza.

Autor/Ref	País	Metodología	Año	Cepa	Resistencia
Oh, D y col.(28)	Alemania	Estudio descriptivo	2023	Influenza A y B	oseltamivir, zanamivir y peramivir
A Nonprofit Organization.(29)	Estados Unidos	Estudio de revisión sistémica	2023	Influenza A y B	baloxavir
Domínguez, L y col.(30)	México	Estudio de revisión sistémica	2023	Influenza A y B	zanamivir y favipiravir
Honce, R y col.(31)	Estados Unidos	Estudio descriptivo	2021	Influenza A y B	oseltamivir
Van Poelvoorde, L y col.(32)	Bruselas	Estudio de revisión sistémica	2020	Influenza A y B	zanamivir
Kumar, M y col.(33)	India	Estudio de revisión sistémica	2020	Influenza A y B	favipiravir, oseltamivir
Hampton, T.(34)	Estados Unidos	Estudio descriptivo	2020	Influenza A y B	oseltamivir
Aoki, F y col.(35)	Canadá	Estudio de revisión sistémica ²	2019	Influenza AH1N1, A	oseltamivir
Goldhill, D y col.(36)	Reino Unido	Estudio descriptivo	2019	Influenza A	favipiravir
Melville, K y col.(37)	Estados Unidos	Estudio de revisión sistémica	2019	Influenza A y B	oseltamivir
Warfield, K y col.(38)	Estados Unidos	Estudio descriptivo	2019	Influenza A	oseltamivir

La resistencia a los antivirales en las cepas de influenza puede ocurrir cuando los virus sufren cambios genéticos que resultan en una susceptibilidad reducida a los efectos de los medicamentos antivirales, entre los medicamentos en los que se ha observado mayor resistencia de acuerdo a los

estudios analizados se encuentran los inhibidores de neuraminidasa específicamente el oseltamivir y zanamivir, otros incluyen el Favipiravir.

Tabla 3. Distribución mundial de las cepas del virus de la influenza.

Referencia	Región/	País	Año	Cepas de influenza	Casos
Duan, Ch y col.(39)		China	2023	H3N8, H5N1, H5N6, H5N8	2.754
Zhang, X y col.(40)	Asia	China	2022	AH1N1	88
Chen, W y col.(41)		China	2022	H5N1	2.022
Yau, Y y Gastner, M.(42)		Singapur	2021	Influenza A y B	290.000
Roser, M.(43)		España	2023	Influenza A y B	132.000
de Fougerolles, T y col.(44)	Europa	Francia, Alemania, Italia, Reino Unido	2022	AH1N1	72.000
Caini, S y col.(45)		Holanda	2019	Influenza A	948,646
Osorio, W y col.(46)		Colombia	2022	Influenza A	40.000
Pascale, J y col.(47)	Latinoamérica	Panamá	2021	Influenza A y B	1839

Vicari, A y col.(48)		México	2021	Influenza A	36.500
Palekar, R y col.(49)		México, Bolivia, Ecuador, Guatemala	2019	Influenza B	7000
Igboh, L y col.(50)		Argelia, Burkina Faso, Egipto, Marruecos, y Túnez	2023	Influenza A y B	74 001
Belizaire, M y col.(51)	Africa	Congo, Etiopía, Kenia, Madagascar, Mauricio, Mozambique, Ruanda, Uganda	2022	Influenza A (H3N2, H1N1)	200.000
Lagare, A y col.(52)		Nigeria	2020	Influenza A y B	113.347

La distribución global de las cepas del virus de la influenza puede variar de una temporada a otra debido a factores como la evolución viral, la deriva antigénica y los patrones regionales de transmisión, en el continente de Asia las cepas de mayor relevancia son: Influenza A y B, H1N1, H3N8, H5N1, H5N6, H5N8. En Europa sobresalen Influenza A y B y AH1N1. Dentro de Latinoamérica se encuentran: Influenza A y B y en África Influenza A y B.

DISCUSIÓN

En el transcurso de la investigación, se reunieron un total de 58 documentos que fueron utilizados tanto para los resultados obtenidos como para la revisión teórica. El propósito principal de esta investigación fue examinar la situación epidemiológica del virus de la influenza y evaluar su resistencia a los antivirales. La amplia variedad de fuentes utilizadas sugiere una revisión bibliográfica exhaustiva, lo que fortalece la fundamentación teórica y respalda la validez de los resultados obtenidos, la elección de investigar tanto la epidemiología del virus como su resistencia a los antivirales indica un interés integral en comprender y abordar diferentes aspectos clave de esta problemática de salud pública, este enfoque diversificado puede proporcionar información valiosa para futuras estrategias de prevención y tratamiento, mejorando así la comprensión global de la influenza y sus implicaciones clínicas.

La identificación de la variabilidad de las cepas virales y la evaluación de la amenaza potencial de pandemias recurrentes son temas fundamentales dentro del estudio. Al analizar la prevalencia en diferentes países, Romo, A y col.(24) destaca que Ecuador lidera con un 72%, Tyrrell, C y col.(26) menciona a el Reino Unido (64%), Ünal, S y col.(17) Alemania (62%), Korsun, N y col.(18) Bulgaria (55%) y Wu, H y col.(19) China, donde las cifras oscilan entre el 7% y el 52%, esta información resalta la importancia de comprender la distribución geográfica de las cepas del virus, permitiendo una evaluación más precisa de la carga epidemiológica y facilitando la implementación de medidas preventivas y estrategias de control adaptadas a cada contexto nacional.

Sin embargo Miring'u, G y col.(53) mencionan que dentro de Kenia los casos de influenza ascienden al 80%, los hallazgos de este estudio muestran una actividad continua pero variable del virus de la influenza a lo largo del año en esta población, con una carga de enfermedad sustancial. Por otro lado Tokars,J y col.(54) demuestran que la prevalencia de influenza entre todas las edades osciló entre 3,0% y 11,3% entre temporadas, con valores medianos de 8,3%.

La explicación de que la resistencia a los antivirales se origina a partir de cambios genéticos en las cepas de influenza proporciona un fundamento sólido para comprender este fenómeno, los estudios realizados por Oh, D y col.(28), Domínguez, L y col.(30) y Van Poelvoorde, L y col.(32) respaldan la identificación de la resistencia, destacando la categoría de inhibidores de neuraminidasa, con especial énfasis en la resistencia observada en oseltamivir y zanamivir, este hallazgo es crucial para orientar las decisiones de tratamiento y la elección de medicamentos antivirales, destacando la

necesidad de una vigilancia continua para evaluar la efectividad de las opciones terapéuticas frente a la evolución genética de las cepas de influenza.

Esto coincide con lo descrito por Smyk, J y col.(55) quienes mencionan que tanto el virus de la influenza A/H3N2 como el de la influenza B han mostrado resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa, lo que puede ocurrir después de un tratamiento prolongado, generalmente más allá de los diez días. Así mismo Toledo, W y col.(56) mencionan que la variabilidad genética de los virus de la influenza genera resistencia a los antivirales, que son de dos tipos, ya que actúan sobre dos dianas virales diferentes: los adamantanos, que bloquean el canal iónico M2, y los inhibidores de la neuraminidasa (NA).

La distribución global de las cepas del virus de la influenza experimenta variaciones de temporada en temporada, y esto se debe a diversos factores, como la evolución viral, la deriva antigénica y los patrones regionales de transmisión. En el continente asiático, Yau, Y y Gastner, M.(42), Duan, Ch y col.(39) se identifican cepas de notable relevancia, entre las cuales se incluyen Influenza A y B, H1N1, H3N8, H5N1, H5N6 y H5N8. En Europa, Roser, M.(43) destacan las cepas Influenza A y B, junto con AH1N1. Por su parte, en Latinoamérica, Pascale, J y col.(47) las cepas Influenza A y B, mientras que en África se observan según Igboh, L y col.(50) cepas de Influenza A y B.

De acuerdo con Zheng, L y col.(57) la distribución global de las cepas del virus de la influenza ha mostrado variabilidad a lo largo de los años, entre 2011 y 2019, el virus de la influenza A fue dominante en todas las regiones de la OMS, alternando frecuentemente entre A(H1N1) pdm09 y A(H3N2). Por otro lado Zanobini, P y col.(58) mencionan que se observaron cambios en la duración de la epidemia de influenza en varios países del hemisferio sur, la falta de exposición a la influenza puede disminuir la inmunidad poblacional y aumentar la gravedad de las grandes epidemias.

En relación a los hallazgos obtenidos se recomienda realizar investigaciones exhaustivas para analizar la evolución genética del virus de la influenza en distintas regiones geográficas y a lo largo del tiempo, identificando las cepas predominantes y evaluando su impacto epidemiológico.

Conclusiones

La prevalencia del virus de la influenza presenta un panorama dinámico y cambiante que requiere una atención continua y adaptativa por parte de la comunidad científica y de salud pública.

La identificación de cepas resistentes, como aquellas que muestran una baja susceptibilidad a inhibidores de neuraminidasa como oseltamivir y zanamivir, destaca la necesidad de una vigilancia continua y un monitoreo genético para adaptar estrategias de tratamiento en tiempo real.

La distribución geográfica del virus de la influenza exhibe una complejidad marcada por la variabilidad regional en la prevalencia de cepas específicas y la dinámica estacional, las investigaciones actuales resaltan la diversidad de subtipos de influenza presentes en diferentes partes del mundo, con variaciones notables en la predominancia de cepas específicas en distintas regiones y continentes.

Referencias

1. Asha K, Kumar B. Emerging Influenza D Virus Threat: What We Know so Far! *Journal of Clinical Medicine*. febrero de 2019;8(2):192.
2. De Vries RD, Herfst S, Richard M. Avian Influenza A Virus Pandemic Preparedness and Vaccine Development. *Vaccines*. 2019;6(3):46.
3. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado 22 de enero de 2024]. Estimaciones preliminares de la carga de la influenza, temporada 2021-22. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/burden/2021-2022.htm>
4. Silva-Guayasamín LG, Callejas D, Silva-Sarabia CA, Silva-Orozco GS. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN ECUADOR. *Enfermería Investiga*. 3 de abril de 2022;7(2):87-92.
5. Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, Piedra PA. Understanding the Impact of Resistance to Influenza Antivirals. *Clinical Microbiology Reviews*. 10 de febrero de 2021;34(2):10.1128/cmr.00224-20.
6. World Health Organization. Antiviral Susceptibility Influenza [Internet]. [citado 22 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/laboratory-network/quality-assurance/antiviral-susceptibility-influenza>
7. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. julio de 2020;39(7):1201-8.
8. Dhiman S. Are malaria elimination efforts on right track? An analysis of gains achieved and challenges ahead. *Infect Dis Poverty*. 13 de febrero de 2019;8(1):14.

9. Tennant RK, Holzer B, Love J, Tchilian E, White HN. Higher levels of B-cell mutation in the early germinal centres of an inefficient secondary antibody response to a variant influenza haemagglutinin. *Immunology*. mayo de 2019;157(1):86-91.
10. Havlickova M, Druelles S, Jirincova H, Limberkova R, Nagy A, Rasuli A, et al. Circulation of influenza A and B in the Czech Republic from 2000-2001 to 2015-2016. *BMC Infect Dis*. 14 de febrero de 2019;19(1):160.
11. Yang L, Chan KP, Wong CM, Chiu SSS, Magalhaes RJS, Thach TQ, et al. Comparison of influenza disease burden in older populations of Hong Kong and Brisbane: the impact of influenza and pneumococcal vaccination. *BMC Infect Dis*. 14 de febrero de 2019;19(1):162.
12. Caini S, Kuszniarz G, Garate VV, Wangchuk S, Thapa B, de Paula Júnior FJ, et al. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222381.
13. Marshall C, Williams K, Matchett E, Hobbs L. Sustained improvement in staff influenza vaccination rates over six years without a mandatory policy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. marzo de 2019;40(3):389-90.
14. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1201-8.
15. Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, Piedra PA. Understanding the Impact of Resistance to Influenza Antivirals. *Clin Microbiol Rev*. 10 de febrero de 2021;34(2):e00224-20.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
17. Ünal S, Schnitzler P, Giesen N, Wedde M, Dürrwald R, Tabatabai J. Molecular epidemiology and disease severity of influenza virus infection in patients with haematological disorders. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(6):e28835.
18. Korsun N, Trifonova I, Dobrinov V, Madzharova I, Grigorova I, Christova I. Low prevalence of influenza viruses and predominance of A(H3N2) virus with respect to SARS-CoV-2 during the 2021–2022 season in Bulgaria. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(2):e28489.

19. Wu H, Xue M, Wu C, Ding Z, Wang X, Fu T, et al. Estimation of influenza incidence and analysis of epidemic characteristics from 2009 to 2022 in Zhejiang Province, China. *Front Public Health*. 18 de mayo de 2023;11:1154944.
20. Touré CT, Fall A, Andriamandimby SF, Jallow MM, Goudiaby D, Kiori D, et al. Epidemiology and Molecular Analyses of Influenza B Viruses in Senegal from 2010 to 2019. *Viruses*. mayo de 2022;14(5):1063.
21. Wang J, Jiang L, Xu Y, He W, Zhang C, Bi F, et al. Epidemiology of influenza virus reinfection in Guangxi, China: a retrospective analysis of a nine-year influenza surveillance data: Characteristics of influenza virus reinfection. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de julio de 2022;120:135-41.
22. Meng X, Zhao H, Ou R, Zeng Q, Lv H, Zhu H, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Influenza Outbreaks Among Children in Chongqing, China. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2022 [citado 15 de febrero de 2024];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.760746>
23. Asante IA, Fox AT, Behene E, Awuku-Larbi Y, Kotey EN, Nyarko S, et al. Epidemiology of influenza in Ghana, 2011 to 2019. *PLOS Global Public Health*. 9 de diciembre de 2022;2(12):e0001104.
24. Romo Á, Paredes MCG, Valarezo A. Incidencia de presentación y características clínicas de influenza en el servicio de medicina interna del hospital general Ambato, durante el periodo marzo-agosto del 2018. *Polo del Conocimiento*. 29 de julio de 2022;7(7):203-21.
25. Ryu S, Cowling BJ. Human Influenza Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. diciembre de 2021;11(12):a038356.
26. Tyrrell CSB, Allen JLY, Gkrania-Klotsas E. Influenza: epidemiology and hospital management. *Medicine (Abingdon)*. diciembre de 2021;49(12):797-804.
27. El Ramahi R, Freifeld A. Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. *JOP*. abril de 2019;15(4):177-84.
28. Oh DY, Milde J, Ham Y, Ramos Calderón JP, Wedde M, Dürrwald R, et al. Preparing for the Next Influenza Season: Monitoring the Emergence and Spread of Antiviral Resistance. *Infection and Drug Resistance*. 31 de diciembre de 2023;16:949-59.

29. A Nonprofit Organization. Antiviral Drugs for Influenza for 2023-2024 | The Medical Letter Inc. [Internet]. 2023 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1689a>
30. Domínguez LM, Matla KM, Leyva JR, Ruíz VV, López GS. Antiviral resistance in influenza viruses. *Cellular and Molecular Biology*. 10 de diciembre de 2023;69(13):16-23.
31. Honce R, Jones J, Livingston B, Estrada LD, Wang L, Caulfield W, et al. Efficacy of oseltamivir treatment in influenza virus infected obese mice [Internet]. *bioRxiv*; 2021 [citado 15 de febrero de 2024]. p. 2021.04.28.441903. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.28.441903v1>
32. Van Poelvoorde LAE, Saelens X, Thomas I, Roosens NH. Next-Generation Sequencing: An Eye-Opener for the Surveillance of Antiviral Resistance in Influenza. *Trends Biotechnol*. abril de 2020;38(4):360-7.
33. Kumar M, Kuroda K, Dhangar K, Mazumder P, Sonne C, Rinklebe J, et al. Potential Emergence of Antiviral-Resistant Pandemic Viruses via Environmental Drug Exposure of Animal Reservoirs. *Environ Sci Technol*. 21 de julio de 2020;54(14):8503-5.
34. Hampton T. New Flu Antiviral Candidate May Thwart Drug Resistance. *JAMA*. 7 de enero de 2020;323(1):17.
35. Aoki FY, Allen UD, Mubareka S, Papenburg J, Stiver HG, Evans GA. Use of antiviral drugs for seasonal influenza: Foundation document for practitioners—Update 2019. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 4(2):60-82.
36. Goldhill DH, te Velthuis AJW, Fletcher RA, Langat P, Zambon M, Lackenby A, et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;115(45):11613-8.
37. Melville K, Rodriguez T, Dobrovolny HM. Investigating Different Mechanisms of Action in Combination Therapy for Influenza. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2019 [citado 15 de febrero de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.01207>
38. Warfield KL, Schaaf KR, DeWald LE, Spurgers KB, Wang W, Stavale E, et al. Lack of selective resistance of influenza A virus in presence of host-targeted antiviral, UV-4B. *Sci Rep*. 16 de mayo de 2019;9(1):7484.

39. Duan C, Li C, Ren R, Bai W, Zhou L. An overview of avian influenza surveillance strategies and modes. *Science in One Health*. 1 de enero de 2023;2:100043.
40. Zhang W, Xu H, Guan S, Wang C, Dong G. Frequency and distribution of H1N1 influenza A viruses with oseltamivir-resistant mutations worldwide before and after the 2009 pandemic. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(9):4406-16.
41. Chen W, Zhang X, Zhao W, Yang L, Wang Z, Bi H. Environmental factors and spatiotemporal distribution characteristics of the global outbreaks of the highly pathogenic avian influenza H5N1. *Environ Sci Pollut Res*. 1 de junio de 2022;29(29):44175-85.
42. Yau YC, Gastner MT. Mapping the inequality of the global distribution of seasonal influenza vaccine. *Environ Plan A*. 1 de septiembre de 2021;53(6):1249-52.
43. Roser M. The Spanish flu: The global impact of the largest influenza pandemic in history. *Our World in Data* [Internet]. 28 de diciembre de 2023 [citado 15 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://ourworldindata.org/spanish-flu-largest-influenza-pandemic-in-history>
44. de Fougerolles TR, Damm O, Ansaldi F, Chironna M, Crépey P, de Lusignan S, et al. National influenza surveillance systems in five European countries: a qualitative comparative framework based on WHO guidance. *BMC Public Health*. diciembre de 2022;22(1):1-13.
45. Caini S, Spreeuwenberg P, Kuszniierz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014. *BMC Infectious Diseases*. 2019;18(1):269.
46. Osorio-Zambrano WF, Ospina-Jimenez AF, Alvarez-Munoz S, Gomez AP, Ramirez-Nieto GC. Zooming in on the molecular characteristics of swine influenza virus circulating in Colombia before and after the H1N1pdm09 virus. *Front Vet Sci*. 21 de septiembre de 2022;9:983304.
47. Pascale JM, Franco D, Devadiga R, DeAntonio R, Dominguez-Salazar EL, dos Santos G, et al. Burden of Seasonal Influenza A and B in Panama from 2011 to 2017: An Observational Retrospective Database Study. *Infect Dis Ther*. 1 de diciembre de 2021;10(4):2465-78.
48. Vicari AS, Olson D, Vilajeliu A, Andrus JK, Roper AM, Morens DM, et al. Seasonal Influenza Prevention and Control Progress in Latin America and the Caribbean in the

- Context of the Global Influenza Strategy and the COVID-19 Pandemic. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. julio de 2021;105(1):93.
49. Palekar R, Rodriguez A, Avila C, Barrera G, Barrera M, Brenes H, et al. Patterns of influenza B circulation in Latin America and the Caribbean, 2010–2017. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 [citado 15 de febrero de 2024];14(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687279/>
 50. Igboh LS, Roguski K, Marcenac P, Emukule GO, Charles MD, Tempia S, et al. Timing of seasonal influenza epidemics for 25 countries in Africa during 2010–19: a retrospective analysis. *The Lancet Global Health*. 1 de mayo de 2023;11(5):e729-39.
 51. Belizaire MRD, N'gattia AK, Wassonguema B, Simaleko MM, Nakoune E, Rafaï C, et al. Circulation and seasonality of influenza viruses in different transmission zones in Africa. *BMC Infectious Diseases*. 7 de noviembre de 2022;22(1):820.
 52. Lagare A, Rajatonirina S, Testa J, Mamadou S. The epidemiology of seasonal influenza after the 2009 influenza pandemic in Africa: a systematic review. *African Health Sciences*. diciembre de 2020;20(4):1514.
 53. Miring'u G, Muriithi B, Shoji H, Symekher SML, Wandera EA, Majisu C, et al. Characterization of influenza infection in a high-income urban setting in Nairobi, Kenya. *Trop Med Health*. 16 de septiembre de 2022;50:69.
 54. Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 66(10):1511-8.
 55. Smyk JM, Szydłowska N, Szulc W, Majewska A. Evolution of Influenza Viruses—Drug Resistance, Treatment Options, and Prospects. *Int J Mol Sci*. 13 de octubre de 2022;23(20):12244.
 56. Toledo-Rueda W, Rosas-Murrieta NH, Muñoz-Medina JE, González-Bonilla CR, Reyes-Leyva J, Santos-López G. Antiviral resistance markers in influenza virus sequences in Mexico, 2000–2017. *IDR*. 11:1751-6.
 57. Zheng L, Lin Y, Yang J, Fang K, Wu J, Zheng M. Global variability of influenza activity and virus subtype circulation from 2011 to 2023. *BMJ Open Respiratory Research*. 1 de julio de 2023;10(1):e001638.

58. Zanobini P, Bonaccorsi G, Lorini C, Haag M, McGovern I, Paget J, et al. Global patterns of seasonal influenza activity, duration of activity and virus (sub)type circulation from 2010 to 2020. *Influenza Other Respir Viruses*. julio de 2022;16(4):696-706.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).