



# Influenza en Tiempos de **COVID-19**

## **Mensaje del Presidente del Comité Académico de Vacunas**

La influenza es una enfermedad que los pediatras durante años no la hemos valorado adecuadamente tanto sus riesgos como las secuelas, sin embargo, luego de la pandemia 2009, ha quedado totalmente evidente la carga de enfermedad y su impacto en la población pediátrica.

Al surgir la pandemia COVID-19 se atribuyeron algunas características del virus Influenza a este virus nuevo, y por ello los niños fueron considerados hipercontagadores, hubo confinamiento y cierre de escuelas. Con el tiempo hemos aprendido que la dinámica de transmisión SARS-CoV-2 no es igual que influenza, que la presencialidad en las aulas es posible con el cumplimiento de los protocolos respectivos y que es mayor el riesgo de todo tipo de permanecer aislados que la concurrencia a los colegios.

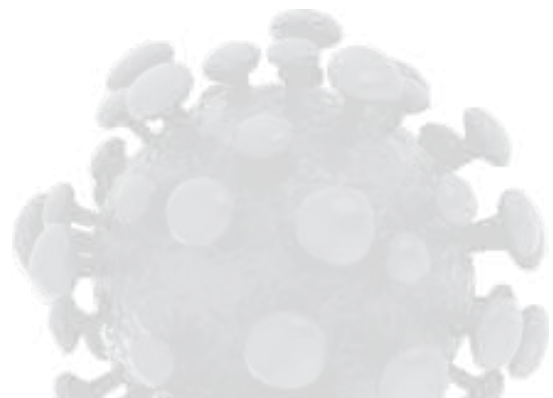
Con el transcurrir de este 2020 pandémico y ante la disminución de la circulación de virus respiratorios, entre ellos Influenza, no debemos minimizar, el riesgo de influenza, puede haber cocirculación o bien ocupar nichos ecológicos a medida que la vacunación contra COVID-19 vaya avanzando. Por otra parte, también la vacunación es fundamental para minimizar riesgos de una carga de enfermedad aumentada y potenciada por esta cocirculación.

Este documento pretende una actualización de la enfermedad por influenza en nuestra región, de las posibilidades diagnósticas, complicaciones clínicas y tratamiento. Todo el Comité de Vacunas de SLIPE ha trabajado arduamente, agradecemos el apoyo del Presidente de nuestra sociedad por las oportunidades y los retos académicos que nos pide y que han permitido un trabajo silencioso y fructífero.

Esperemos sea de utilidad para infectólogos, pediatras y decisores en Salud Pública.

*Dra. Ángela Gentile*

**Presidente Comité Académico Vacunas SLIPE**



# Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE)

## Junta Directiva 2019-2021

| Cargo          | Nombre                     | País                 |
|----------------|----------------------------|----------------------|
| Presidente     | Dr. Pío López López        | Colombia             |
| Vicepresidente | Dr. Roberto Debbag         | Argentina            |
| Secretaria     | Dra. Cristina Mariño       | Colombia             |
| Tesorera       | Dra. Alexandra Sierra      | Colombia             |
| Vocal          | Dr. Antônio J. González    | Venezuela            |
| Vocal          | Dr. José Brea del Castillo | República Dominicana |
| Vocal          | Dr. Javier Aristegui       | España               |
| Vocal          | Dr. Marco Aurelio Safadi   | Brasil               |

## Asesor de la Presidencia

| Nombre                | País   |
|-----------------------|--------|
| Dr. Napoleón González | México |
| Dr. Abiel Mascareñas  | México |

## Presidentes de Capítulos

| Región                            | Nombre                | País     |
|-----------------------------------|-----------------------|----------|
| México, Centroamérica y el Caribe | Dr. Antônio Luévanos  | México   |
| Región Andina                     | Dr. Enrique Gutiérrez | Colombia |
| Cono Sur                          | Dr. Marco Safadi      | Brasil   |

## Consejo Científico

| Nombre                             | País       |
|------------------------------------|------------|
| Dr. Xavier Sáez-Llorens            | Panamá     |
| Dr. Miguel O’Ryan                  | Chile      |
| Dr. Eduardo López Medina           | Colombia   |
| Dra. María Luisa Ávila Agüero      | Costa Rica |
| Dra. Luiza Helena Falleiros-Arlant | Brasil     |

## Comité Académico de Vacunas

| Cargo      | Nombre              | País      |
|------------|---------------------|-----------|
| Presidente | Dra. Ángela Gentile | Argentina |

# Expert meeting - Diciembre 4 de 2020

## Modalidad Virtual

### "Hablemos de Influenza y COVID-19 en tiempos de pandemia" SLIPE

Coordinación a cargo de:

Dr. Pío López López - Presidente SLIPE

Dra. Angela Gentile - Presidente Comité Académico de Vacunas SLIPE

| TITULO                                                 | COORDINADOR                 | TEMA                                                                                                                                       | CONFERENCISTAS                                   |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Introducción                                           | Pío López                   | Influenza generalidades                                                                                                                    | Pío López                                        |
|                                                        |                             | Coberturas y Esquemas de vacunación influenza en América Latina                                                                            | Dra. Alba María Ropero                           |
|                                                        |                             | Discusión                                                                                                                                  |                                                  |
| Epidemiología del Virus Influenza en el mundo COVID-19 | Dra. Angela Gentile         | 1) Circulación de virus influenza, co circulación de ambos linajes B en tiempos pre y pandemia. Circulación bi estacional del virus        | Dr. Juan Pablo Torres Torretti                   |
|                                                        |                             | 2) Influenza y COVID: similitudes y diferencias                                                                                            | Dra. María Luisa Ávila                           |
|                                                        |                             | 3) Manifestaciones clínicas de COVID-19 e Influenza en pediatría. Co infección. Grupos de Riesgo                                           | Dr. Sarbelio Moreno Espinosa                     |
|                                                        |                             | 4) Discusión                                                                                                                               |                                                  |
| Break                                                  |                             | Break                                                                                                                                      |                                                  |
| Vacunación Materna                                     | Dr. Miguel Tregnaghi        | Vacunación materna influenza. Podríamos indicar Vacunación COVID a embarazadas?                                                            | Dra. Flor Muñoz                                  |
|                                                        |                             | Preguntas                                                                                                                                  |                                                  |
| Clínica y tratamiento de influenza en tiempos COVID-19 | Dr. José Brea               | 1) Riesgo en grupos especiales: embarazadas, equipo de salud, enfermedades de base                                                         | Dra. Cristina Mariño                             |
|                                                        |                             | 2) Desafíos diagnósticos: accesibilidad de las nuevas técnicas moleculares                                                                 | Dr. Carlos Torres                                |
|                                                        |                             | 3) Tratamiento. Uso racional de antivirales                                                                                                | Dr. Xavier Sáez - Llorens                        |
|                                                        |                             | 4) Discusión                                                                                                                               |                                                  |
| Estrategias de Intervención para COVID-19 e Influenza  | Dra. Luiza Helena Falleiros | 1) Vacunas COVID disponibles, prioridades en la región                                                                                     | Dra. Angela Gentile                              |
|                                                        |                             | 2) Estrategias de comunicación en Influenza y COVID: lecciones aprendidas                                                                  | Dr. Roberto Debbag                               |
|                                                        |                             | 3) Presentación de los Jefes PAI o referentes de los países sobre la vacunación de Influenza y las barreras observadas en tiempos COVID-19 | Dr. José Luis Díaz Ortega                        |
|                                                        |                             |                                                                                                                                            | Dr. Carlos Castillo                              |
|                                                        |                             |                                                                                                                                            | Dra. Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato |
|                                                        |                             |                                                                                                                                            | Dra. Soraya Araya                                |
|                                                        |                             | Dr. Mario Gamero                                                                                                                           |                                                  |
| 4) Discusión                                           |                             |                                                                                                                                            |                                                  |
| Cierre                                                 |                             | Cierre Evento                                                                                                                              | Dr. Pío López y Dra. Angela Gentile              |

Agradecimientos especiales por su colaboración como coordinadores en las respectivas sesiones a:

Dr. Miguel Tregnaghi, Dr. José Brea del Castillo, Dra. Luiza Helena Falleiros

# Tabla de Contenidos

**Documento de la Reunión de Expertos Latinoamericanos organizada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) el 04 de diciembre de 2020.**

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Mensaje del Presidente del Comité Académico de Vacunas.....                                                                                                             | 2  |
| Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).....                                                                                                        | 3  |
| Agenda Académica.....                                                                                                                                                   | 4  |
| Tabla de contenidos.....                                                                                                                                                | 5  |
| Lista de tablas.....                                                                                                                                                    | 6  |
| Lista de figuras.....                                                                                                                                                   | 6  |
| Abreviaturas utilizadas en el documento.....                                                                                                                            | 7  |
| 1. Generalidades sobre los virus influenza y SARS-CoV-2.....                                                                                                            | 8  |
| 2. Estado de la Vacunación Estacional en Latinoamérica y el Caribe y Lecciones<br>Aprendidas de la Pandemia por Influenza A(H1N1) que podrían aplicar a SARS-CoV-2..... | 11 |
| 2.1. Vacunación contra la influenza antes de la pandemia por SARS-CoV-2.....                                                                                            | 11 |
| 2.2. Vacunación contra influenza en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2.....                                                                                      | 13 |
| 2.3. Lecciones aprendidas de la pandemia por influenza A(H1N1) que podrían<br>ilustrar la vacunación contra SARS-CoV-2.....                                             | 13 |
| 3. Circulación y Cocirculación del Virus de Influenza en Latinoamérica.....                                                                                             | 15 |
| 4. Similitudes y diferencias entre la enfermedad por influenza y COVID-19.....                                                                                          | 18 |
| 4.1. Generalidades.....                                                                                                                                                 | 18 |
| 4.2. Diferencias y similitudes.....                                                                                                                                     | 18 |
| 4.3. Estudios.....                                                                                                                                                      | 19 |
| 5. Manifestaciones clínicas de COVID-19 y enfermedad por influenza en pediatría.....                                                                                    | 21 |
| 5.1. Panorama actual.....                                                                                                                                               | 21 |
| 5.2. Aspectos clínicos.....                                                                                                                                             | 21 |
| 5.3. Diferencias entre ambas enfermedades.....                                                                                                                          | 21 |
| 5.4. Niños comparados con adultos.....                                                                                                                                  | 22 |
| 5.5. Influenza y protección frente a COVID-19.....                                                                                                                      | 23 |
| 5.6. Lo que sí tenemos.....                                                                                                                                             | 24 |
| 6. Vacunación contra la influenza estacional en mujeres embarazadas en el contexto<br>de la pandemia por SARS-CoV-2.....                                                | 25 |
| 6.1. Vacunación contra la influenza estacional en mujeres embarazadas.....                                                                                              | 25 |
| 6.2. Consideraciones para la vacunación de mujeres embarazadas durante<br>la pandemia por SARS-CoV-2.....                                                               | 27 |
| 7. Vacunación contra Influenza en los Trabajadores de la Salud.....                                                                                                     | 29 |
| 8. Desafíos diagnósticos en influenza: nuevas técnicas moleculares y su aplicación<br>en práctica clínica.....                                                          | 32 |
| 9. Uso Racional de Antivirales.....                                                                                                                                     | 38 |
| 10. Vacunas COVID-19: un desafío futuro.....                                                                                                                            | 40 |
| 10.1. Características epidemiológicas del virus SARS-CoV-2, inmunidad y<br>bases para la generación de una vacuna.....                                                  | 40 |
| 10.2. Vacunas candidatas: plataformas, fases de investigación, seguridad.....                                                                                           | 41 |
| 10.3. Aspectos programáticos, priorización, monitoreo de ESI y cómo<br>construir confianza en las nuevas vacunas.....                                                   | 42 |
| 11. Estrategias de Comunicación en Vacunación contra Influenza – COVID-19.....                                                                                          | 46 |
| 12. Mesa Redonda: PAI Nacionales e Influenza.....                                                                                                                       | 48 |
| 12.1. México.....                                                                                                                                                       | 48 |
| 12.2. Perú y Subregión Andina.....                                                                                                                                      | 49 |
| 12.3. Brasil.....                                                                                                                                                       | 50 |
| 12.4. Paraguay.....                                                                                                                                                     | 52 |
| 12.5. El Salvador.....                                                                                                                                                  | 53 |
| Referencias.....                                                                                                                                                        | 55 |



## Lista de Tablas

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 2.1. Facilitadores y barreras identificadas en los programas de inmunización materna y neonata.....                                                                                | 12 |
| Tabla 4.1. Signos y síntomas típicos entre influenza y COVID-19.....                                                                                                                     | 19 |
| Tabla 5.1. Similitudes y diferencias entre influenza y SARS-CoV-2.....                                                                                                                   | 22 |
| Tabla 8.1. Pruebas diagnósticas de influenza en especímenes respiratorios.....                                                                                                           | 34 |
| Tabla 8.2. Indicaciones de la prueba para la influenza, el tipo de muestra respiratoria y la prueba preferida se indican según el manejo del paciente (ambulatorio u hospitalizado)..... | 34 |
| Tabla 9.1. Agentes antivirales disponibles contra la influenza.....                                                                                                                      | 38 |
| Tabla 10.1. Principios planteados por la Organización Mundial de la Salud.....                                                                                                           | 42 |
| Tabla 10.2. Poblaciones Prioritarias para la Vacunación contra el SARS-CoV-2.....                                                                                                        | 44 |

## Lista de Figuras

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 3.1. Esquema hipotético de la distribución de casos e inmunidad en una población expuesta a dos pandemias..... | 15 |
| Figura 8.1. Algoritmo clínico para el diagnóstico de influenza estacional según la clínica, gravedad y manejo.....    | 33 |
| Figura 10.1. Abordaje para la administración de la vacuna contra COVID-19 en fases.....                               | 43 |



## Abreviaturas utilizadas en el documento

|            |                                                                                                |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AAFP       | Academia Estadounidense de Medicina Familiar, por sus siglas en inglés                         |
| AAP        | Academia Estadounidense de Pediatría, por sus siglas en inglés                                 |
| ACIP       | Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización de los CDC                                   |
| ACOG       | Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología, por sus siglas en inglés                  |
| ADN        | Ácido desoxirribonucleico                                                                      |
| ARFI       | Infección respiratoria aguda o enfermedad febril, por sus siglas en inglés                     |
| ARNm       | Ácido ribonucleico mensajero                                                                   |
| CDC        | Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés                 |
| COVID-19   | Enfermedad por coronavirus                                                                     |
| DC&HO      | Observatorio de Salud y Comunicación Digital, por sus siglas en inglés                         |
| ECA        | Enzima conversora de angiotensina                                                              |
| ERVA       | Enfermedad respiratoria viral aguda                                                            |
| EUA        | Estados Unidos de América                                                                      |
| EPV        | Enfermedades prevenibles por vacunas                                                           |
| ESI        | Enfermedad similar a influenza                                                                 |
| FDA        | Administración de Alimentos y Medicamentos (EUA), por sus siglas en inglés                     |
| H          | Hemaglutinina                                                                                  |
| IC         | Intervalo de confianza                                                                         |
| IDSA       | Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los EUA, por sus siglas en inglés                      |
| IMC        | Índice de masa corporal                                                                        |
| MERS-CoV   | Coronavirus causal del síndrome respiratorio del Oriente Medio                                 |
| MRSA       | Staphylococcus aureus resistente a meticilina, por sus siglas en inglés                        |
| N          | Neuraminidasa                                                                                  |
| OMS        | Organización Mundial de la Salud                                                               |
| OPS        | Organización Panamericana de la Salud                                                          |
| PAI        | Programa Ampliado de Inmunizaciones                                                            |
| PCR        | Reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés                                  |
| RIDT       | Pruebas rápidas para el diagnóstico de influenza, por sus siglas en inglés                     |
| RT-PCR     | Reacción en cadena de la polimerasa mediante transcriptasa inversa, por sus siglas en inglés   |
| SARS-CoV-2 | Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave                           |
| SHEA       | Sociedad Estadounidense de Epidemiología en los Cuidados de la Salud, por sus siglas en inglés |
| SLIPE      | Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica                                            |
| VSR        | Virus sincitial respiratorio                                                                   |

## 1. Generalidades sobre los virus influenza y SARS-CoV-2

Pío López López, MD

Universidad del Valle, Cali, Colombia. SLIPE.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epidemia anual de influenza resulta en un estimado de 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y entre 250,000 y 500,000 muertes en todo el mundo.<sup>1</sup>

En los Estados Unidos de América (EUA), se ha estimado que durante la temporada 2017-2018, el virus de influenza estuvo asociado con 79,400 muertes, que superan con creces la estimación de muertes por sobredosis de opioides<sup>2</sup> o por lesiones asociadas al tránsito<sup>3</sup> (47,600 y 40,231, respectivamente).

Aun cuando entre el 30% al 50% de los casos de influenza estacional son asintomáticos, las personas pueden transmitir el virus a personas susceptibles, ya que el periodo de incubación es corto (promedio de 2 días, rango de 1 a 4 días) y el periodo de contagiosidad es más largo (promedio de 7 días, rango de 1 a 5 días). En niños se ha encontrado diseminación de la infección desde 2 días antes del inicio de la sintomatología hasta por 2 semanas y durante un periodo más prolongado en caso de personas inmunocomprometidas.

Existen varios tipos de virus de influenza con interés para el ser humano. La influenza tipo A puede afectar varias especies, por lo cual tiene el potencial de causar epidemias y pandemias. Los subtipos de influenza A se clasifican según la presencia de dos proteínas de superficie. Por una parte, la hemaglutinina (H, con 16 variantes) se une a los receptores de ácido siálico en el tracto respiratorio y, por otra parte, la neuraminidasa (N, con 9 variantes) permite la salida de los viriones recién formados. La producción de anticuerpos neutralizantes en el humano se basa mayormente en la hemaglutinina, por su papel en la entrada del virus al tracto respiratorio. El virus de la influenza tipo B no tiene subtipos, pero tiene dos linajes: Victoria y Yamagata.<sup>4,5</sup>

Todos los grupos de edades tienen riesgo de contraer la infección, con una tasa de ataque anual del 5% al 10% en adultos y del 20% al 30% en niños. La tasa de ataque puede alcanzar hasta un 59% en trabajadores de salud que asisten a pacientes con influenza. La influenza es una infección que genera una elevada frecuencia de consultas médicas ambulatorias, hospitalizaciones y muertes. Durante las epidemias anuales, de 3 a 5 millones de individuos se ven gravemente afectados a nivel mundial, y se registran entre 0.25 y 0.5 millones de muertes.<sup>6-8</sup>

Las personas con enfermedades crónicas que adquieren la influenza tienen una alta posibilidad de ser hospitalizados. Sin embargo, hemos visto recientemente que los niños menores de 5 años tienen mayores tasas de hospitalización que los niños de 5 a 17 años. En el periodo 2016-2017, el 53.7% de las muertes por influenza se presentaron en niños sin factores de riesgo conocidos.<sup>9</sup> Los niños son los vectores más importantes para la transmisión comunitaria de influenza porque excretan activamente el virus en mayor cantidad y durante periodos más prolongados que los adultos.<sup>10</sup>

El virus de la influenza produce inflamación grave mediada por neutrófilos, que pueden dañar el epitelio pulmonar a través de sustancias proteolíticas. A su vez, esta lesión epitelial abre la puerta para coinfecciones por patógenos frecuentes, tales como el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) de origen comunitario.



El virus de la influenza se transmite por gotículas aéreas, pero también se transmite por fomites. No fue hasta las pandemias de gripe aviar de 2009-2010 y de SARS-CoV-2 de 2019-2021 que la población general cayó en cuenta de la importancia del lavado de manos para la prevención de la transmisión. Dependiendo del material del fomite, se ha demostrado que el virus de la influenza puede permanecer viable en superficies hasta por 72 horas.<sup>11,12</sup>

El informe anual de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a la semana epidemiológica 47 de 2020 reportó que la actividad de influenza se mantuvo baja en las Américas, que contrasta con la actividad importante de influenza reportada en el mundo a principios del año, principalmente por tipos A y B sin subtipificar. Esta falta de actividad de influenza se puede deber al enfoque que ha tomado el SARS-CoV-2, que ha paralizado el planeta y ha redirigido los recursos y esfuerzos para mantener la pandemia bajo control.<sup>13,14</sup>

Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) recomiendan vacunación contra la influenza, a pesar de que hay dos corrientes de pensamiento a favor y en contra de la necesidad de vacunar contra la influenza. Además de las corrientes antivacunas y negacionistas, la presencia de SARS-CoV-2 ha tenido un impacto importante sobre las coberturas de vacunación contra las Enfermedades Prevenibles por Vacunas (EPV) que han caído aproximadamente 20% en 2020—e influenza no es la excepción. A diciembre de 2020, la cobertura de vacunación contra influenza en Colombia cayó al 76.3%, la segunda cobertura más baja entre todas las EPV y que solo es superada por DTaP (72.2%).

De especial preocupación es la muy baja cobertura de vacunación contra la influenza entre trabajadores de la salud (57.6%).<sup>15</sup>

En los EUA, la cobertura de vacunación contra influenza la población general de adultos se reporta alrededor del 40%. Las razones incluyen la percepción sobre la falta de necesidad de la vacuna, la administración tardía fuera de la ventana, la falta de percepción de la importancia de la vacuna, o la percepción de que la vacuna podría enfermarles. Un estudio con niños colombianos encontró que las razones para no vacunación en países de medianos y bajos ingresos dependían del área geográfica. Entre la población indígena: la oposición de los chamanes o jefes de tribus y el orden público, mientras que en la población urbana se manifestaron las falsas creencias, la falta de información, el temor a reacciones adversas, las experiencias previas desfavorables, la escasa importancia dada por los padres a los efectos de las enfermedades y la desconfianza en las instituciones públicas.<sup>16,17</sup> Como profesionales sanitarios, es nuestra responsabilidad diseminar más información sobre la vacuna, sus ventajas y sus efectos adversos.

### **Mensajes claves:**

- La influenza representa el segundo virus de circulación en Colombia.
- La mayoría de las razones para la no aplicación de vacuna de influenza son mitos:
- Es una vacuna segura.
- No puede producir gripa.
- Su eficacia es variable pero definitivamente es muy útil.
- En Colombia la adherencia a la vacunación continúa siendo baja, especialmente para la segunda dosis. Muy bajas niveles en embarazadas y en mayores de 60 años.
- La mayor efectividad de la vacuna es frente a influenza A(H1N1).
- Existen en el PAI indicaciones de Influenza que muchas veces se desconocen (paciente con factores de riesgo, familiares con cáncer).
- Menores de 9 años, con esquema inicial requieren 2 dosis de vacuna.





## **2. Estado de la Vacunación Estacional en Latinoamérica y el Caribe y Lecciones Aprendidas de la Pandemia por Influenza A(H1N1) que podrían aplicar a SARS-CoV-2**

Alba María Ropero Álvarez, MPH  
Pan-American Health Organization, Washington, DC.

### *2.1. Vacunación contra la influenza antes de la pandemia por SARS-CoV-2*

La vacunación contra influenza forma parte de la Agenda Global de Inmunización de la OMS y está dentro de las metas para el control de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV) y se lista entre sus objetivos la reducción de la carga de enfermedad por influenza. La OPS incluye influenza como un componente clave en el Plan Regional de Vacunación, con especial hincapié en la vacunación de grupos de riesgo.

En 2004, el Grupo Asesor Técnico (TAG) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomendó por primera vez que todos los países establecieron una política de vacunación contra la influenza que abarca a los niños de 6 a 23 meses de edad, mujeres embarazadas, personas con enfermedades subyacentes, adultos mayores y trabajadores de la salud. En 2012, el Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>18</sup> identificó a los grupos de alto riesgo de influenza, que incluyó a las mujeres embarazadas como el grupo de mayor prioridad para la vacunación, seguidos, en ningún orden particular, por los niños, los adultos mayores, las personas con enfermedades subyacentes y los trabajadores sanitarios. A partir de 2019, 39 de los 51 (76%) Los países y territorios de la OPS tenían una política de vacunación contra la influenza dirigida al menos a uno de los cinco grupos de alto riesgo. 39/51 (76%) tener una política dirigida a la vacunación de los trabajadores de la salud, 37/51 (73 %) tienen una política de vacunación de las personas con enfermedad crónica, 33/51 (65%) tienen una política de vacunación de los ancianos, 33/51 (65%) vacunar a las mujeres embarazadas, y 30/51 (59%) una política de vacunación de los niños.<sup>19</sup> Se observó un incremento importante en la introducción de la vacuna en embarazadas después de la pandemia por Influenza A H1N1.<sup>20</sup>

En las Américas, se observan patrones de circulación de influenza claros entre los hemisferios norte y sur, y se observa un patrón de circulación mixto en las regiones tropicales y subtropicales donde se observan por lo menos dos picos durante el año, que causan una prolongación del período de alta transmisibilidad.<sup>13</sup> A medida que los países han fortalecido sus sistemas de vigilancia con mayores y mejores datos sobre la estacionalidad de la influenza, seis países han realizado ajustes en la política de vacunación.<sup>13</sup> , cambiando de formulación de hemisferio norte a hemisferio sur, usando así la vacuna más actualizada para vacunar antes del inicio de la circulación de influenza.<sup>21</sup>

Antes de la pandemia por SARS-CoV-2, las coberturas de vacunación contra influenza eran relativamente altas en algunos países de la región. Sin embargo, el reporte de cobertura de vacunación contra influenza por algunos países de la región no es tan meticuloso como los informes de otras EPV.<sup>20</sup> De especial interés son los países que vacunan niños, ya que la recomendación de la OMS es incluir una segunda dosis de la vacuna contra influenza

en los niños que se vacunan por primera vez. No todos los países reportan coberturas en las poblaciones prioritarias y, entre los países que las reportan, las coberturas son variables en niños (20 de 30 países), adultos mayores (19 de 33 países), mujeres embarazadas (22 de 33 países), y trabajadores de la salud (17 de 39 países).

La efectividad de la vacuna de influenza depende de la concordancia de las cepas de la vacuna con las cepas circulantes, de la edad y la inmunocompetencia de los vacunados, la historia de vacunación previa y el tipo de vacunas.

Históricamente la efectividad de la vacuna de influenza era reportada por EUA, Canadá, Europa y Australia. En el 2013, la OPS estableció la red regional para países de bajos y medianos ingresos, con el objetivo de evaluar la efectividad de vacunas de Influenza en grupos específicos de vacunación como el adulto mayor y en niños, denominada REVELAC-I, basada en la plataforma de la vigilancia centinela de infecciones respiratorias graves (IRAC), denominada SARInet por su sigla en inglés.

En 2013-2019, los análisis demostraron una efectividad moderada en niños, estimada en 47% (IC al 95%: 34%, 58%), y en el adulto mayor, estimada en 39% (IC al 95%: 32%, 45%).<sup>22</sup> Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura internacional.

Esfuerzos adicionales se han realizado en la región para documentar los esfuerzos de vacunación contra Influenza, especialmente en embarazadas. En un estudio multicéntrico, se analizaron los factores facilitadores y las barreras para la inmunización de las mujeres embarazadas en Latinoamérica (Tabla 2.1).<sup>22-25</sup>

Tabla 2.1. Facilitadores y barreras identificadas en los programas de inmunización materna y neonatal

| Nivel Socioecológico        | Facilitadores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Barreras                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Individual</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alta aceptabilidad de la vacunación durante el embarazo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de información adecuada sobre la vacunación para los usuarios y proveedores</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Social y Estructural</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Voluntad política nacional y local, incluyendo un marco legal para la inmunización</li> <li>Abordaje a lo largo de la vida: vacunación para toda la familia</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Poblaciones difíciles de ubicar o marginalizadas</li> <li>Retos en el acceso (conexiones con el transporte, barrios violentos cerca de las clínicas)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Sistemas de Salud</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de comités consultivos nacionales para la inmunización</li> <li>Mecanismo de compra de vacunas agrupadas</li> <li>Acceso gratuito a las vacunas para los usuarios</li> <li>Esfuerzos para abordar las áreas de baja cobertura a través de estrategias complementarias de entrega</li> <li>Incentivos para las municipalidades con buena cobertura</li> <li>Transferencia condicional de dinero por la vacunación de niños y mujeres embarazadas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Coordinación limitada entre los Ministerios de Salud y los Programas Nacionales de Inmunización</li> <li>Cadena de suministro, recursos humanos e infraestructura inadecuados</li> <li>Alto recambio de personal</li> <li>Entrenamiento continuado insuficiente para los trabajadores sanitarios</li> <li>Falta de materiales de comunicación sobre los programas de inmunización</li> <li>Sistemas de información débiles, incluyendo la falta de integración con las instalaciones privadas</li> </ul> |

Fuente: Modificado de referencias <sup>22-25</sup>.

## *2.2. Vacunación contra influenza en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2*

Anualmente, en Latinoamérica, se estima que 772,000 personas se hospitalizan por influenza<sup>26</sup> y 52,000 muertes se asocian con influenza.<sup>27</sup> La recomendación de la OPS en el mes de marzo de 2020 en el contexto de la pandemia, fue continuar la vacunación contra influenza para disminuir la morbilidad por influenza, y la reducción del uso de servicios en los sistemas de salud por esta causa, los cuales se requieren para la atención de pacientes COVID-19. Trece países utilizaron la formulación hemisferio sur contra influenza y llevaron a cabo campañas de vacunación al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, con la meta de alcanzar 112.1 millones de personas.<sup>28</sup> Los países utilizaron estrategias innovadoras para disminuir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2, con medidas de protección tanto para el personal de salud, como para la población que incluyeron el abordaje en fases para grupos de alto riesgo, vacunación en escuelas y sitios vacíos por el confinamiento, uso de equipos móviles, vacunación de personas sin bajarse del automóvil, vacunación por citas y vacunación de personal esencial. Se logró vacunar a 100.5 millones de personas, 90% de la meta original. Además, durante el 2020, la región aumentó la demanda de vacunación en un 10%.

En cuanto a la estación de influenza del hemisferio norte, el 21 de septiembre de 2020, la OMS hizo las recomendaciones interinas en el contexto de la pandemia, dando prioridad a la vacunación de trabajadores de salud, personas con comorbilidades y adulto mayor, sin menoscabo del resto de los grupos prioritarios (i.e., mujeres embarazadas, individuos con condiciones de salud y niños).<sup>29</sup>

Se espera un impacto importante en la reducción de la mortalidad al vacunar adultos mayores contra influenza en el contexto de la pandemia. Dos estudios, uno en EUA y uno en Brasil, demostraron la reducción de las tasas de mortalidad por COVID-19 en los adultos mayores quienes recibían la vacunación contra influenza en comparación de aquellos quienes no la recibían.<sup>30,31</sup>

La comunicación social y a través de las redes sociales ha sido fundamental. Los países de la región en conjunto con OPS también han trabajado activamente en comunicación y promoción de la vacunación a través de diferentes plataformas, incluyendo como combatir algunos mitos sobre influenza y SARS-CoV-2.

## *2.3. Lecciones aprendidas de la pandemia por influenza A(H1N1) que podrían ilustrar la vacunación contra SARS-CoV-2*

La Región de las Américas fue una de las regiones con mayor vacunación contra la influenza pandémica H1N1 en el 2010. En la región se ha documentado la experiencia de implementación rápida de la vacuna contra la influenza A(H1N1).<sup>32-34</sup> Se demostró que la existencia de programas robustos de vacunación contra la influenza estacional recortó significativamente el tiempo en el cual se logró implementar la vacunación contra la pandemia por influenza A(H1N1).<sup>35</sup> En general, la vacunación fue alta, logrando un 98% de cobertura al 2010 que representaba 145 millones de dosis de aproximadamente 147 millones estimadas (90%).<sup>32</sup> Un desafío fue la comunicación de riesgo. La desinformación afectó la recepción de las vacunas, pero se promovió la participación de voceros en los países que ayudaron a promover la vacunación contra influenza A(H1N1), demostrando el papel crítico de los planes de comunicación.<sup>32</sup>



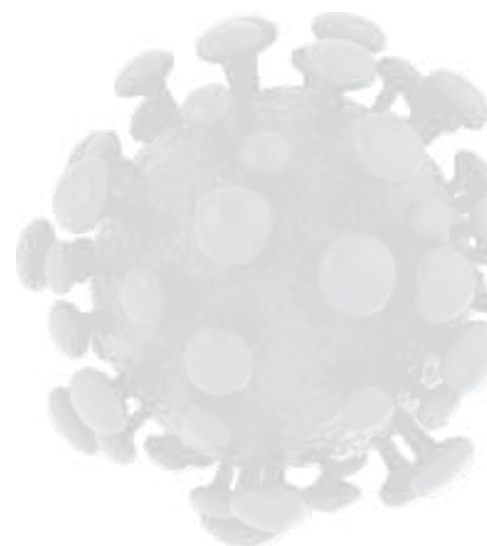
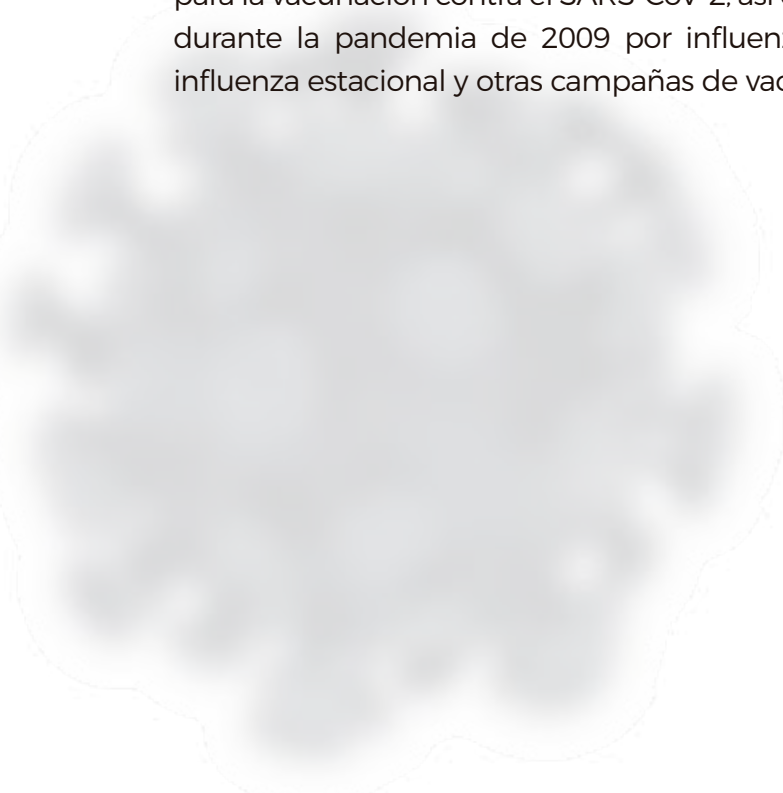


Los países adquirieron la vacuna a través de tres mecanismos: el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud, compras directas a los fabricantes y donaciones de la OMS. A pesar de diferentes esfuerzos, el acceso a las vacunas no fue equitativo tanto en cantidad de vacuna disponible como en oportunidad en la disponibilidad de vacunas para Latino América y el Caribe.

Estas lecciones aprendidas tienen aplicación práctica durante la pandemia por SARS-CoV-2, en donde se requiere la distribución equitativa entre países, seguir las recomendaciones para la introducción de la vacuna contra SARS-CoV-2, el fortalecimiento de las cadenas de frío, sistemas de información, la seguridad de vacunas, los planes de comunicación y vigilancia por eventos adversos para lograr la implementación de actividades de vacunación de alta calidad.

### **Mensajes claves:**

- La vacunación contra influenza es una prioridad en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 para disminuir la morbilidad y mortalidad por influenza y prevenir cargas adicionales en el sistema de salud.
- Las estrategias innovadoras para ofrecer la vacuna son claves para alcanzar grupos a riesgo, particularmente el adulto mayor y las personas con enfermedades crónicas (dado que también están a riesgo para COVID-19 grave), son experiencias valiosas para vacunar contra SARS-CoV-2, así como para proteger a los trabajadores de la salud.
- Hay una necesidad de fortalecer el monitoreo de la vacunación, seguridad y efectividad contra influenza para asegurar su sostenibilidad basados en evidencia y apoyo de la toma de decisiones.
- Se debe fortalecer los programas nacionales de inmunización, los cuales son la base para la vacunación contra el SARS-CoV-2, así como tener en cuenta las lecciones y experiencias durante la pandemia de 2009 por influenza A(H1N1), la vacunación del adulto contra la influenza estacional y otras campañas de vacunación.



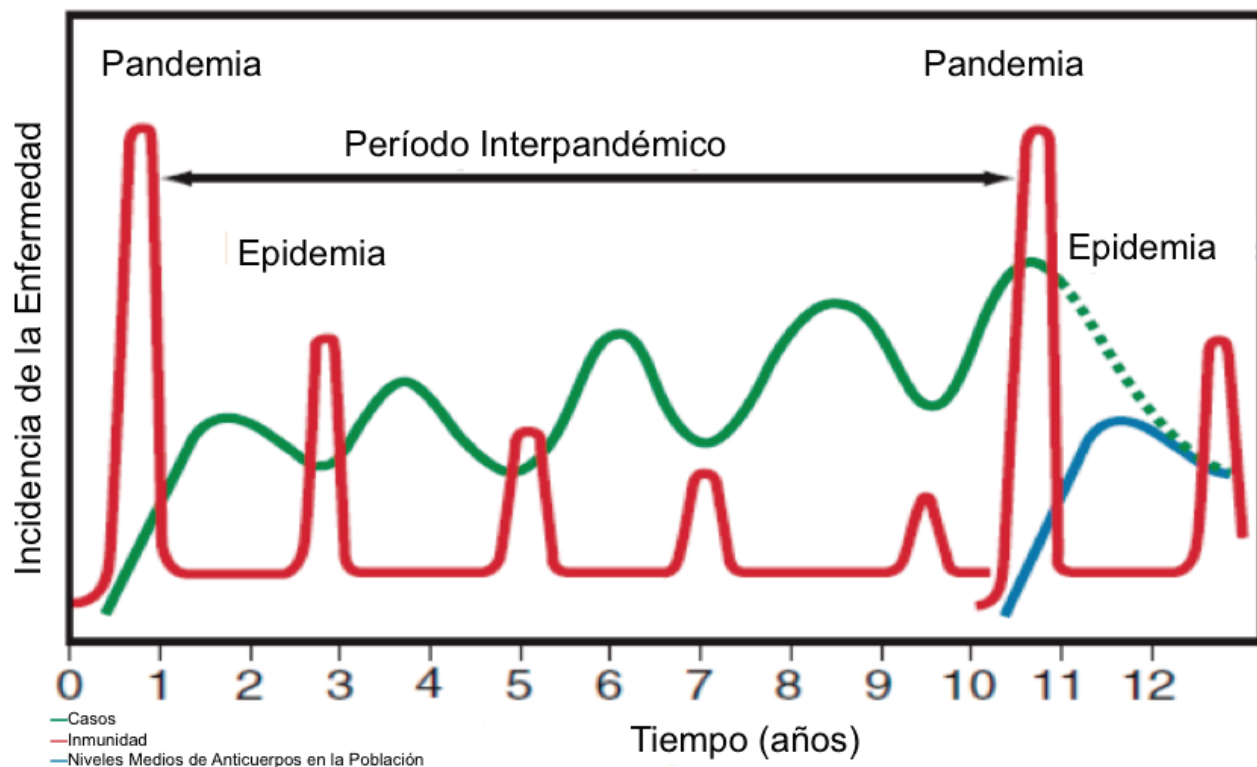
### 3. Circulación y Cocirculación del Virus de Influenza en Latinoamérica

Juan Pablo Torres Torretti, MD, PhD

Pediatra Infectólogo, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Unidad de Infectología, Hospital Luis Calvo Mackenna. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

A lo largo de la historia de la humanidad, se han reportado pandemias cada ciertos intervalos variables de años (Figura 3.1). La mayoría de estas pandemias son causadas por virus respiratorios (como el virus influenza), que en su composición contienen ARN y que tienen la capacidad de generar diversas mutaciones, pudiendo emerger una cepa o variante con potencial pandémico. Así, la pandemia en su evolución natural tenderá a durar varios años hasta que la gran mayoría de la población se haya infectado y generado una respuesta inmune frente a dicha infección.<sup>36</sup> La posibilidad de contar con una vacuna segura, inmunogénica y eficaz para el agente patógeno, podría acortar significativamente esta evolución natural.

Figura 3.1. Esquema hipotético de la distribución de casos e inmunidad en una población expuesta a dos pandemias



La pandemia del COVID-19 ha generado nuevos desafíos e impactos en los Programas Nacionales de Inmunizaciones. En Chile, datos de la primera mitad del año 2020 (enero-junio; C. González, comunicación personal) muestran una disminución mínima en la cobertura vacunal en los niños de 2, 4 y 6 meses de edad, mientras que las coberturas vacunales en niños de 1 año se han visto afectadas, pudiendo estar por debajo del 80% y en los niños de 18 meses, por debajo del 70%. Este fenómeno no solo se observó en Chile, sino que en el resto de la región de las Américas y en el resto de las regiones OMS en el mundo.<sup>37</sup> Por otra parte, la circulación de los otros virus respiratorios no SARS-CoV-2 se han visto afectados y disminuyeron su circulación durante la pandemia de manera drástica. Como ejemplo, la circulación de virus respiratorios distintos

al SARS-CoV-2 no fue mayor al 3% en el 2020, mientras que el lustro anterior (2015-2019), superaban el 50% durante el pico endémico.<sup>38</sup> A pesar de que no hay aún una explicación definida y detallada de este fenómeno, las medidas de restricción de movilidad, como las cuarentenas y las medidas de prevención, como el uso de mascarilla, distancia social y la promoción de uso de lugares ventilados podrían ser factores determinantes. Datos de Australia demuestran que, a medida que las medidas de cuarentena han ido pasando, pueden observarse nuevamente casos de VRS en dicho país.<sup>39</sup>

La infección por virus influenza puede presentar diferentes<sup>40</sup> patrones estacionales entre subregiones de las Américas: Norteamérica, el Caribe, Centroamérica, la región andina y el Cono Sur. Esta información es relevante, ya que presenta evidencia epidemiológica que puede apoyar a una mejor toma de decisión respecto a cuando se deben administrar las vacunas contra influenza en los países de cada subregión en anticipación al pico epidemiológico específico. Otro estudio<sup>26</sup> demostró la co-circulación de influenza A y B en Latinoamérica, lo cual se debe tomar en cuenta al momento de tomar decisiones sobre el tipo de vacuna que resulta más adecuada en cada país de la región.

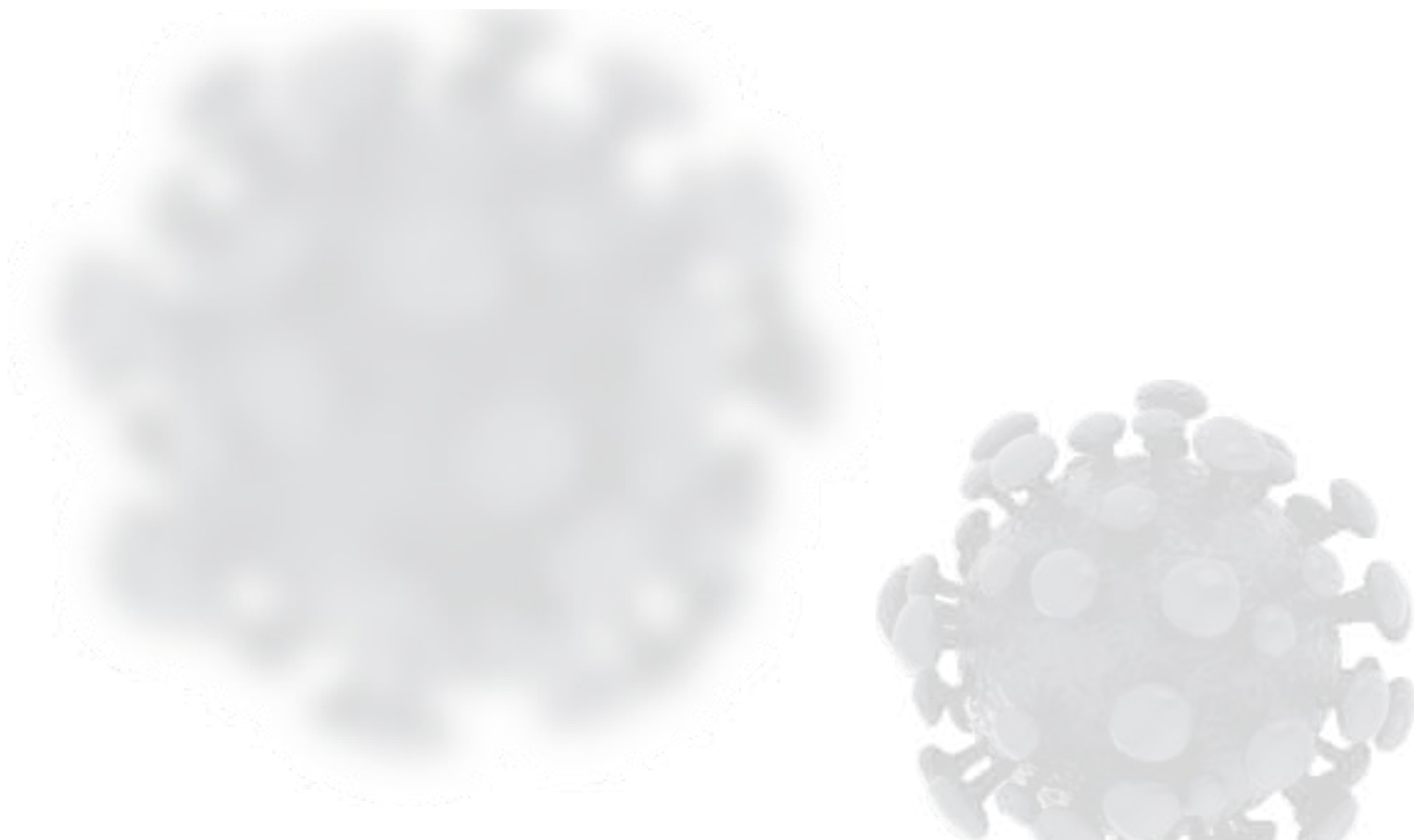
Debido a la heterogeneidad geográfica de los países latinoamericanos, que abarcan los hemisferios norte y sur, regiones tropicales y subtropicales, altitudes y montañas, entre otras diferencias geográficas, el comportamiento epidemiológico de influenza es variable. Algunos países presentan un único pico primario en distintos períodos, mientras que otros países presentan un pico primario y un pico secundario.<sup>40</sup> Por ende, es importante mantener una adecuada y constante vigilancia epidemiológica del virus influenza en la región, ya que cada subregión tiene sus particularidades que la hacen única. La mayoría de los países realizan la vigilancia en centros centinela y algunos cuentan con laboratorios de referencia para el diagnóstico molecular de influenza. Los agregados de esta información se presentan en bases de datos como FluNET de la OMS ([https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/)) y permiten observar diferencias en el comportamiento epidemiológico en el tiempo. Por ejemplo, Chile presenta una circulación de aproximadamente un 75% de influenza A y 25% de influenza B, pero esta proporción puede ser variable y con diferentes dinámicas. La determinación de subtipos (en el caso de influenza A) y linajes (en el caso de influenza B) puede ayudar a la toma de decisión basada en evidencia con respecto a cuál vacuna debe ofrecerse a la población, con el objetivo que la vacunación sea lo más efectiva posible en la prevención de la infección y en especial, de la enfermedad grave y muerte por influenza.

En cuanto a influenza B, en el periodo 2010-2017 en Latinoamérica se observa que la proporción de circulación es habitualmente menor que la circulación de influenza A, sin embargo, los picos pueden coincidir con picos de influenza A, determinando una co-circulación.<sup>26</sup> En la mayoría de los países, no se logra determinar muchas veces el linaje específico de influenza B y los patrones de circulación de los linajes Yamagata y Victoria pueden ser variables dentro de cada país y entre países, no solo en la región de las Américas, sino en otras regiones del mundo. A pesar de este evento dinámico con alta variabilidad, se estima que en promedio la circulación de influenza B en Latinoamérica es de aproximadamente un 20% del total de los casos,<sup>41,42</sup>

y estos datos resultan importante para apoyar el uso de vacunas de influenza cuadrivalentes, que incluyen ambos linajes de influenza B.<sup>43</sup> Debido a la alta variabilidad en la circulación de los linajes de influenza B, puede existir una alta proporción de no concordancia entre casos de influenza y los linajes del virus incluido ese año en la vacuna, lo que no solo ocurre en Chile,<sup>43</sup> sino también en otras regiones de las Américas<sup>26</sup> y del mundo.<sup>44</sup>

### **Mensajes claves:**

- La influenza es una infección de alto impacto y con una dinámica variable en el tiempo.
- Existen vacunas contra influenza que han demostrado ser efectivas para prevenir la enfermedad: especial impacto en enfermedad moderada-grave, hospitalización y muertes.
- Influenza B causa entre 1/5 y 1/4 de casos de infección por virus influenza (20% global, 15% IRAG) cuya circulación tiende a ser impredecible, e implicar que no exista concordancia con el linaje de influenza B incluido ese año en la vacuna, pudiendo alcanzarse hasta en un 50% de los casos una discordancia. El cuadro clínico de la infección por Influenza A y B muchas veces es similar y la infección por virus influenza A no ofrece protección cruzada efectiva contra la influenza B.
- Es deseable optimizar la cobertura vacunal (temporalidad y cantidad) contra virus influenza en todos los países latinoamericanos, idealmente considerando una vacuna tetravalente, mientras se avance en una posible nueva vacuna universal para este virus.



#### **4. Similitudes y diferencias entre la enfermedad por influenza y COVID-19**

María L. Ávila-Agüero, MD

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáez Herrera; Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

##### *4.1. Generalidades*

Dos países de la región de las Américas—EUA y Brasil—generan la mayor cantidad de casos confirmados (31%), muertes (32%) y casos recuperados (28%) por COVID-19 en el mundo.<sup>45</sup> Por otra parte, ante la pandemia de SARS-CoV-2, la circulación de influenza ha sido mínima con respecto a años anteriores,<sup>13</sup> lo cual podría implicar la acumulación de susceptibles y un potencial brote de influenza en el 2021 y 2022. A raíz de la pandemia, se generó mayor conciencia de la importancia de prevenir infecciones respiratorias, la mayoría de los países que vacunan contra influenza alcanzaron coberturas adecuadas, con gran aceptación ciudadana a nivel público y privado.

La poca circulación del virus de la influenza respondió a las restricciones de movilidad y cuarentena impuestas por los países ante el SARS-CoV-2, pero con el relajamiento de las medidas se podría dar un repunte. Hay que recordar que el virus de la influenza históricamente ha producido una gran cantidad de muertes, especialmente durante las pandemias de 1918, 1957 y 2009.<sup>46</sup> A pesar de la presencia de vacunas, la carga de morbilidad sigue siendo importante, probablemente por la falta de concordancia entre los agentes circulantes y las vacunas, pero sobre todo por las bajas coberturas en la población meta.

##### *4.2. Diferencias y similitudes*

Ambas enfermedades presentan gravedad variable, con signos y síntomas respiratorios (tos) y generales (fiebre, cefalea, fatiga y síntomas gastrointestinales). Varían en su presentación, desde personas asintomáticas, hasta personas con enfermedad grave. Sin embargo, la COVID-19 tiene algunas características, como la anosmia y la disgeusia, que no han sido descritas en los casos de influenza.

Ambas enfermedades pueden pasar 1 día o más entre la infección y los síntomas. Sin embargo, COVID-19 puede tardar más en presentar síntomas (2-5 días tras la infección y hasta por 14 días) que influenza (1-4 días tras la infección).

Ambos virus causales se pueden propagar al menos 1 día antes de experimentar alguno de los síntomas. Sin embargo, las personas con COVID-19 pueden ser contagiosas durante un período más prolongado, especialmente si están inmunosuprimidos.

Ambos virus pueden propagarse de persona a persona a través de gotículas o a través de contacto físico entre personas o al tocar una superficie u objeto con el virus y luego tocarse la boca, la nariz o posiblemente los ojos. Sin embargo, el SARS-CoV-2 es más contagioso entre ciertas poblaciones y grupos de edad y genera muchos más casos de superpropagadores y superdispersores que la influenza.

Ambos virus pueden provocar enfermedades graves y complicaciones. Las personas adultas con un mayor nivel de riesgo incluyen adultos mayores, personas con ciertas afecciones



subyacentes (hipertensión, diabetes, obesidad) y mujeres embarazadas. Sin embargo, el riesgo de complicaciones en niños sanos es mayor en el caso de la influenza en comparación con el COVID-19. No obstante, los bebés y niños con afecciones subyacentes tienen un mayor riesgo de contraer tanto la influenza como el COVID-19. Además, SARS-CoV-2 pueden producir síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y estados de hipercoagulación, en los vasos pulmonares, el corazón, las piernas o el cerebro.

Tabla 4.1. Signos y síntomas típicos entre influenza y COVID-19

| Signos o Síntomas              | Influenza | COVID-19 |
|--------------------------------|-----------|----------|
| Inicio tras la infección, días | 1-4       | 2-14     |
| Fiebre                         | ✓         | ✓        |
| Fatiga                         | ✓         | ✓        |
| Tos                            | ✓         | ✓        |
| Dolor de garganta              | ✓         | ✓        |
| Cefaleas                       | ✓         | ✓        |
| Congestión nasal               | ✓         | ✓        |
| Falta de aliento               | ✓         | ✓        |
| Malestar general               | ✓         | ✓        |
| Diarrea y/o vómitos            | ✓         | ✓        |
| Pérdida de gusto y/u olfato    |           | ✓        |
| Ojos rojos e hinchados         |           | ✓        |
| Exantemas cutáneos             |           | ✓        |

Fuente: Modificado de referencias <sup>47</sup>y<sup>48</sup>.

### 4.3. Estudios

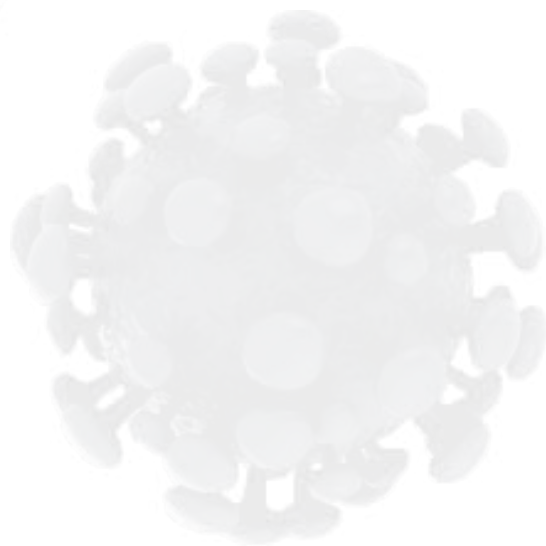
Un estudio<sup>47</sup> comparó las similitudes y diferencias entre los síntomas y la inmunopatología tanto de COVID-19 como de influenza. A pesar de que ambos virus actúan sobre receptores distintos, la fisiopatología, la respuesta inflamatoria con tormenta citoquímica son más abruptas en la COVID-19.

Para influenza se han desarrollado distintos antivirales y el más prometedor para mayores de 12 años es el baloxavir. Los datos en menores de 12 años han quedado pendientes ante la pandemia por SARS-CoV-2. Además, con influenza tenemos vacunas disponibles, con las limitantes de coberturas inadecuadas y la no concordancia entre los virus circulantes y las cepas vacunales.

Un estudio de cohorte de niños estadounidenses con COVID-19 o estacional influenza encontró que la frecuencia de ventilación mecánica es mayor en los niños con COVID-19 (10.1 días) que para los niños con influenza (7.0 días), aunque la influenza estacional presentó muertes (n=2, 0.1%) mientras que la COVID-19 no tuvo defunciones.<sup>49</sup> Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Comparados con los niños con COVID-19, los niños con influenza presentaron mayor frecuencia de hospitalizaciones (41% vs 33%), mayor proporción de varones (52% vs. 46%) y una edad promedio menor (4.2 vs. 9.7 años).

### **Mensajes claves:**

- La influenza estacional y COVID-19 son dos entidades muy diferentes con algunas similitudes entre sí. Ambas entidades son graves e impredecibles, aunque la pandemia por SARS-CoV2 ha cambiado la faz de la tierra.
- La COVID-19 ha centrado su afectación sobre todo en adultos, lo que no significa que no debamos preocuparnos por los niños.
- Debemos continuar investigando y aprendiendo de estas dos entidades, para poner nuestro conocimiento a beneficio de los pacientes.



## **5. Manifestaciones clínicas de COVID-19 y enfermedad por influenza en pediatría**

Sarbelio Moreno Espinosa, MD, MSc

Hospital Infantil de México Federico Gómez. Universidad Autónoma de México. México, D.F., México.

### *5.1. Panorama actual*

Estamos en un momento crítico, porque vivimos una pandemia por SARS-CoV-2, entre las más catastróficas en un siglo. Además, estamos en la encrucijada en que la pandemia coincide con enfermedades estacionales, como la influenza. Sabemos que la presentación estacional de influenza es distinta en los hemisferios norte y sur y que en este ciclo predominan las cepas de influenza A (especialmente A [H1N1]) y B. Al mismo tiempo, tenemos un aumento de muertes confirmadas por COVID-19.

### *5.2. Aspectos clínicos*

Gracias a los datos obtenidos en casos de neumonía adquirida en la comunidad en niños, sabemos que la presencia de virus como patógeno único es lo más frecuente.<sup>50</sup> Además, existen las coinfecciones entre virus. Entre los agentes más frecuentes tenemos el VSR y el rinovirus, aunque la frecuencia de SARS-CoV-2 es importante este año.

A pesar de que todos los virus respiratorios tienen el potencial de causar cualquier síndrome respiratorio, existe cierto tropismo por receptores específicos que se asocian con signos, síntomas y síndromes específicos.<sup>51,52</sup> Por ejemplo, el VRS y el metapneumovirus causan con mayor frecuencia bronquiolitis y neumonía, mientras que los virus de la influenza afectan mayormente las vías aéreas intermedias y el rinovirus, adenovirus y coronavirus producen mayor infección de vías respiratorias altas.

Con SARS-CoV-2, apenas estamos documentado la estacionalidad del virus y su tropismo específico por neumonía más frecuentemente que el resto de los virus respiratorios. Sabemos que la mayoría de los casos de neumonía se deben a rinovirus y VSR y que el rinovirus es el principal agente asociado con sibilancias, mientras que el VSR se asocia con bronquiolitis y otitis media. Los virus asociados con fiebres altas incluyen influenza A y B (94% y 89%, respectivamente), seguido por adenovirus en 81% de los casos.<sup>53</sup> Aunque al considerar el SARS-CoV-2 sería la principal causa de neumonía (36.9%) aunque solo se asocie con fiebre alta en el 47.5% de los casos, comparable solo con rinovirus (44%).<sup>52</sup>

En cuanto a la carga viral, SARS-CoV-2, VSR, enterovirus, rinovirus e influenza A y B presentan las mayores cargas virales, mientras que, como contraste, las formas no SARS de coronavirus no presentan cargas virales importantes.<sup>54</sup> Además, contamos con datos para establecer los períodos de incubación de los diferentes virus respiratorios, donde influenza A y B tienen un período de incubación más corto.<sup>55,56</sup>

### *5.3. Diferencias entre ambas enfermedades*

El estado inmunológico es muy importante para predecir cómo se va a comportar una infección. Para el virus influenza, sabemos que existe la exposición previa a la infección y/o a vacunas. Sin embargo, puede existir una pandemia por influenza cuando se recombinen cepas animales y humanas, ya que la población mundial no ha sido expuesta a esta nueva variante. Tal es el caso de SARS-CoV-2, en donde la población mundial se considera inmunológicamente susceptible.

Debido a la concordancia importante de signos y síntomas respiratorios, se prefiere utilizar el término genérico enfermedad respiratoria viral aguda (ERVA) para todas las edades como la presentación en los últimos 10 días de uno o más de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea (indicador de gravedad) y/o cefalea (que en pediatría se puede sustituir por irritabilidad). Además, el ERVA debe tener uno o más de los siguientes síntomas: mialgia, artralgia, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgeusia y/o conjuntivitis.<sup>57</sup> Esta definición operacional ha sido implementada en México y tiene similitudes y diferencias con definiciones utilizadas en otros países como Argentina, Irlanda o Estados Unidos. Independientemente de estas diferencias, la tendencia a tener una definición operativa de ERVA trata de facilitar el abordaje clínico hasta que se tenga un diagnóstico molecular confirmatorio.

La Tabla a continuación presenta diferencias y similitudes entre influenza y SARS-CoV-2.

Tabla 5.1. Similitudes y diferencias entre influenza y SARS-CoV-2.

| Características        | Influenza                                                                                                                                                                                                                                                     | SARS-CoV-2                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Transmisión            | Microgotas                                                                                                                                                                                                                                                    | Microgotas, fómites, fecal-oral                                                                                                                                                                                                                                         |
| Infectividad global    | Menos contagiosa                                                                                                                                                                                                                                              | Más contagioso                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                        | Edad >65 años y <2 años, inmunosupresión, embarazo hasta las 2 semanas posparto, obesidad mórbida, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática avanzada, enfermedad renal crónica, asilos y hogares de cuidados, población indígena | Edad avanzada, sexo masculino, obesidad, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática avanzada, enfermedad renal crónica, cáncer, DM2, cirugía durante el período de incubación, asilos y hogares de cuidados, racismo y pobreza |
| Riesgo de gravedad     |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Manifestaciones        | Fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, tos, congestión nasal, dolor de garganta y fatiga. En su mayoría son subclínicas o leves.                                                                                                                             | Fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, tos, disnea, fatiga y anosmia. En su mayoría son subclínicas o leves.                                                                                                                                                           |
| En pediatría           | Común, alto riesgo en <2 años, principal propagador                                                                                                                                                                                                           | Poco común, típicamente leve, aunque raramente puede presentarse como SIMS. La evidencia de propagadores es limitada                                                                                                                                                    |
| Razón de mortalidad    | 0.1%                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.25%-3.0%                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Pico                   | 3-7 días                                                                                                                                                                                                                                                      | Semana 2-3                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Vacunación             | Múltiples aprobadas, virus vivos atenuados                                                                                                                                                                                                                    | Múltiples aprobadas, ARNm                                                                                                                                                                                                                                               |
| Diagnóstico            | Amplificación de ácidos nucleicos, detección de antígenos                                                                                                                                                                                                     | Amplificación de ácidos nucleicos, detección de antígenos, serología                                                                                                                                                                                                    |
| Antivirales utilizados | Inhibidores de la neuraminidasa, inhibidores de la endonucleasa, bloqueadores de los canales M2                                                                                                                                                               | Análogos de nucleósidos (remdesivir)                                                                                                                                                                                                                                    |

Fuente: Modificado de referencia <sup>58</sup>.

#### 5.4. Niños comparados con adultos

Un estudio en Francia<sup>59</sup> reportó los signos y síntomas más frecuentes ( $\geq 15\%$ ) de presentación en SARS-CoV-2 que incluyen cefalea frontal, retroorbital o temporal,

disgeusia, anosmia, diarrea y estertores crepitantes. Para la influenza es más frecuente encontrar fiebre alta ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), producción de esputo, estornudos, disnea, odinofagia, hiperemia conjuntival, lagrimeo, vómitos y ronquidos.

Comparado con SARS-CoV-2, la tasa de ataque de influenza en niños es mayor (alrededor de 30%-50%), con una excreción mayor durante períodos más prolongados. Por otra parte, el contacto social en niños tradicionalmente aumenta la intensidad de la transmisión de influenza, pero el distanciamiento social resultante tras la pandemia por SARS-CoV-2 ha reducido la transmisión de ambos virus.<sup>10,60,61</sup>

La carga viral de SARS-CoV-2 entre los niños de 5-17 años es comparable a la carga viral del adulto ( $\geq 18$  años), pero en los  $< 5$  años, la carga viral es significativamente menor ( $P=0.02$ ).<sup>62</sup> Estos hallazgos se confirmaron en otro estudio, donde la mayor carga viral se encontró en los adultos de 50-59 años y la menor carga viral se encontró en los niños de 0 a 9 años.<sup>54</sup> Un análisis de 38 estudios y 1124 casos de COVID-19 demostró que en pediatría, la mayoría (96.5%) de los casos reportados son asintomáticos (14.2%) o de gravedad leve (36.3%) o moderada (46.0%).

Sin embargo, es importante resaltar que 2.1% de los casos pediátricos son graves y 1.2% son críticos.<sup>52</sup> Este estudio también demostró que, en pediatría, los síntomas más frecuentes ( $> 35\%$  de los casos) fueron fiebre, tos y neumonía.

Cuatro elementos son claves en la explicación de la menor gravedad de COVID-19 en el niño.<sup>63</sup> Primero, la presentación clínica es menos grave y generalmente asintomática. Se considera que todos los niños (de 1 día a 18 años) son susceptibles de enfermar. Segundo, la enfermedad es más grave en menores de un año, con especial interés en neonatos. Se observa mayor afección en los varones y en los niños con inmunodeficiencias. Tercero, la transmisión en niños se da por aerosoles, pero también por contacto con superficies contaminadas y por vía fecal-oral. Por lo cual, la mayoría de los casos provienen de grupos familiares y los niños asintomáticos siguen jugando un papel importante en la dispersión de la carga viral. Además, existe la posibilidad de transmisión perinatal. Por último, la hipótesis de inmunidad protectora plantea que existe una mayor respuesta inmunológica comparada con el virus de la hepatitis B o con el virus del papiloma humano. Además, los niños tienen una expresión distinta de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA), lo cual reduce el tropismo del SARS-CoV-2 por células que expresan tal enzima. Por ende, los niños presentan una menor respuesta inmunológica aberrante y una mayor inmunidad cruzada con coronavirus no-SARS.<sup>63</sup>

### *5.5. Influenza y protección frente a COVID-19*

En los países en donde COVID-19 e influenza han coincidido, se ha observado que las medidas de contención como respuesta a COVID-19 sesgan las estimaciones de prevalencia de influenza. Por una parte, se han destinado más recursos para las pruebas diagnósticas para detectar SARS-CoV-2.

En Finlandia, por ejemplo, se encontró una diferencia importante en la detección de enfermedades respiratorias con respecto al mismo período durante el 2019, con una disminución significativa en los picos endémicos esperados para influenza y para VSR.<sup>64</sup> Otro estudio en Alaska rural tras el distanciamiento social, el cierre de escuelas y la restricción de viajes, demostró una reducción significativa en el pico endémico esperado de todas las hospitalizaciones



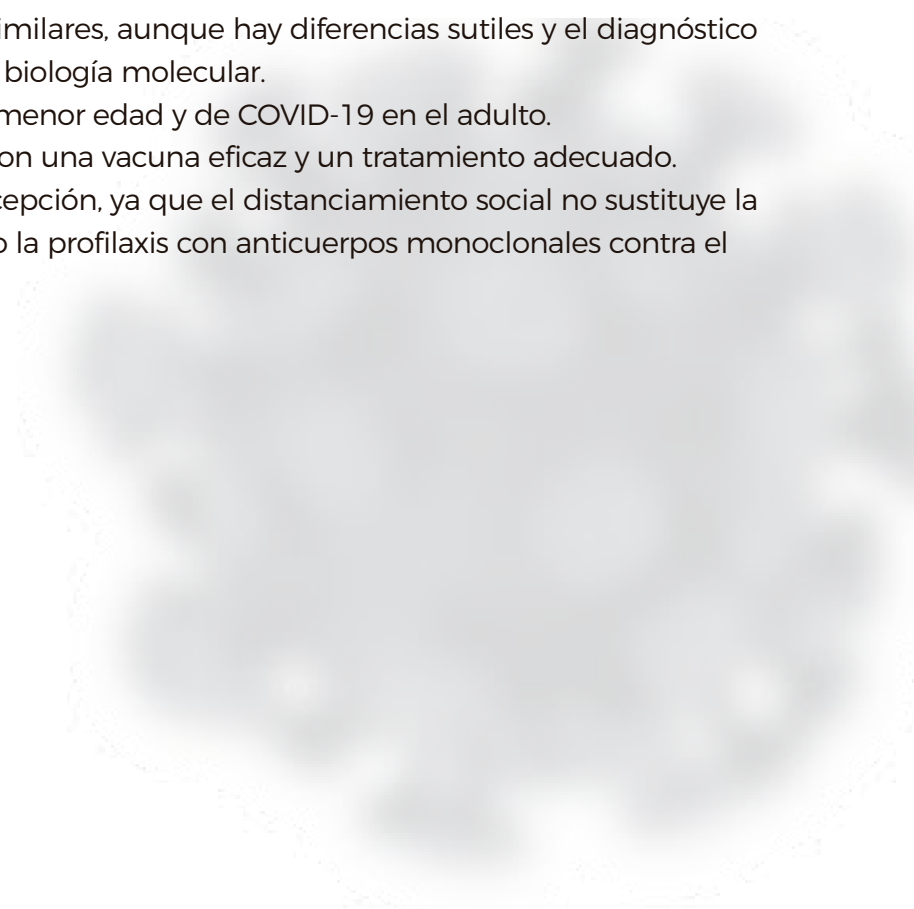
por infecciones respiratorias agudas y de las hospitalizaciones por VSR.<sup>65</sup> Estos resultados también se replicaron en Australia.<sup>66</sup>

### 5.6. Lo que sí tenemos

- Tenemos antivirales, resistencia intrínseca contra influenza A.<sup>67</sup>
- Tenemos sistemas de vigilancia epidemiológica, que reportan resistencia a oseltamivir.
- Tenemos esquemas mixtos de vigilancia que, al final de cuentas, apoyan la detección molecular de las infecciones respiratorias agudas y ayudan a priorizar el uso de oseltamivir para influenza o de dexametasona para SARS-CoV-2.
- Tenemos un fármaco nuevo (baloxavir) que permite utilizar una monodosis a partir de los 12 años<sup>68</sup> y que ha demostrado no inferioridad frente a oseltamivir en la reducción de carga viral a las 48 horas y a los 5 días.<sup>69</sup>

### Mensajes claves:

- La pandemia de COVID-19 coincide con el pico epidémico invernal de influenza.
- Existe un crisol de virus respiratorios con síndromes comunes, pero con distintos estados de inmunidad previa.
- Las características clínicas son similares, aunque hay diferencias sutiles y el diagnóstico definitivo se obtiene a través de biología molecular.
- Mayor gravedad de influenza a menor edad y de COVID-19 en el adulto.
- Para la influenza ya contamos con una vacuna eficaz y un tratamiento adecuado.
- Debemos evitar errores de concepción, ya que el distanciamiento social no sustituye la vacunación contra la influenza o la profilaxis con anticuerpos monoclonales contra el VSR.



## **6. Vacunación contra la influenza estacional en mujeres embarazadas en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2**

Flor M. Muñoz, MD

Texas Children Hospital, Baylor College of Medicine. Houston, Texas, EUA.

### *6.1. Vacunación contra la influenza estacional en mujeres embarazadas*

En los EUA la vacuna contra la influenza se desarrolló después de haberse identificado este virus como el causante de la pandemia de 1918. En 1960, en las guías del uso de la vacuna, el Cirujano General priorizó la administración de esta vacuna a mujeres embarazadas debido al alto riesgo de complicaciones por influenza durante el embarazo observado tanto durante las pandemias, como en epidemias estacionales en periodos interpandemicos.<sup>71</sup> Desde inicios del siglo XXI, en los EUA se recomienda la vacunación universal contra la influenza, es decir, se vacuna a toda la población, independientemente de la presencia de factores de riesgo. Dentro de este esquema, continúan habiendo poblaciones prioritarias, las cuales incluyen los niños menores de 5 años, las mujeres embarazadas, los adultos mayores de 65 años, el personal de salud, los contactos domésticos y cuidadores de personas a riesgo y también personas con ciertas condiciones médicas (v.g., asma y enfermedades pulmonares crónicas, enfermedad cardiovascular, inmunosupresión, disfunción neuromuscular o riesgo de aspiración, diabetes y otras enfermedades metabólicas, hemoglobinopatías, enfermedades renales crónicas y obesidad). La recomendación para la vacunación universal de la población a partir de los 6 meses de edad, así como de los grupos prioritarios están apoyadas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y su Comité de Vacunación (ACIP), la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP), la Academia Estadounidense de Medicina Familiar (AAFP) y el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG). La recomendación universal inició con la pandemia por influenza en el año 2009. Esta recomendación evolucionó gradualmente al notarse que las recomendaciones basadas en la vacunación de poblaciones de alto riesgo abarcaban aproximadamente 85% de la población y solo excluían a los adultos entre 18 y 49 años quienes no tenían condiciones médicas de base o embarazo. Sin embargo, algunos jóvenes y adultos sin factores de riesgo conocido pueden presentar enfermedad grave y tienen un papel importante en la transmisión de la infección. De tal forma que se pasó de una recomendación con base en factores de riesgo a una recomendación de vacunación universal. Esta recomendación resulta en mejor cobertura y reduce la probabilidad de no vacunar a personas que no tienen factores de riesgo identificados.<sup>72</sup> La vacunación contra la influenza es un componente esencial en el cuidado prenatal de la mujer embarazada. Si por cualquier razón la mujer no recibe la vacuna durante el embarazo, se le debe ofrecer durante el período postparto, ya que la protección durante este periodo sigue siendo importante. La lactancia materna no es una contraindicación para recibir la vacuna de influenza. A pesar de que las vacunas contra influenza no fueron específicamente desarrolladas para su administración durante el embarazo, las utilizamos porque el riesgo de enfermedad por influenza es mucho mayor que algún riesgo potencial asociado a la vacuna.<sup>8</sup>



Las mujeres embarazadas tienen un riesgo aumentado de enfermedad grave y de muerte por influenza. Las infecciones por influenza están asociadas con complicaciones del embarazo, tales como óbitos, parto pretérmino y disminución del peso al nacer. Durante la pandemia de influenza del 2009 se encontró que, comparadas con mujeres no embarazadas, las mujeres embarazadas tenían una probabilidad 7.2 veces mayor de ser hospitalizadas y 4.3 veces mayor de ser hospitalizadas con enfermedad grave por influenza.<sup>73</sup> El riesgo de infección grave durante el embarazo se ve exacerbado por la presencia de comorbilidades como asma, diabetes y obesidad.<sup>74</sup>

Después de la pandemia, la OMS recomienda iniciar o expandir programas de vacunación contra la influenza estacional a nivel mundial, dando la mayor prioridad a las mujeres embarazadas.<sup>8</sup> Entre los 117 países del mundo que han introducido la vacuna de influenza en sus esquemas, se priorizaron los niños (56%), los adultos mayores (87%) y los grupos de riesgo (99%).<sup>8</sup> Al 2017, la mayoría de los países del continente americano ha introducido la vacuna contra la influenza estacional, incluyendo a mujeres embarazadas, siguiendo las recomendaciones de la OMS, de la OPS y Comités Técnicos de Referencia (TAG).<sup>75, 76</sup> Esta implementación ha resultado en coberturas altas, que llegan hasta el 90% en algunas localidades.

Los objetivos Healthy People 2030 establecen que una cobertura del 70% de la población con la vacuna contra la influenza debe de lograrse para el año 2030. A pesar de la recomendación universal, los datos demuestran que la cobertura de vacunación contra la influenza continúa siendo baja y que existen inequidades en la administración de la vacuna. Sin embargo, año tras año la cobertura vacunal de las mujeres embarazadas sigue en franco aumento en varios países y ha logrado coberturas superiores

al 60% por primera vez durante el 2019-2020 en los EUA.<sup>77</sup> A pesar de estas tasas de cobertura

relativamente altas, 40% de las mujeres embarazadas no se vacunan y permanecen susceptibles a los efectos de la infección por influenza. Algunos estudios demuestran que las inequidades han mejorado en algún grado, pero aún persisten en ciertos grupos étnicos y socioeconómicos, y que la cobertura vacunal es mejor cuando un profesional sanitario ofrece la vacuna. Esta recomendación por parte del personal médico es particularmente importante para la mujer embarazada, quien se beneficia también por tener un mayor número de visitas prenatales que brindan la oportunidad para vacunarse.<sup>78</sup>

Desde el punto de vista de la paciente, las principales razones por las cuales las mujeres optan por recibir la vacuna durante el embarazo incluyen reconocer la importancia de la protección contra la influenza del bebé (38.7%) o de la madre (26.2%) y seguir la recomendación del proveedor de salud (14.4%).<sup>79</sup> Por otra parte, las principales razones por las cuales las mujeres rechazan la vacuna contra la influenza incluyen la preocupación por riesgos de la vacunación y la seguridad del bebé (20.4%), la percepción de que la vacuna no es efectiva para prevenir la enfermedad (17.7%) y el antecedente de desarrollar malestar tras recibir la vacunación (16.9%). La efectividad de la vacuna en las mujeres embarazadas es muy buena. Un estudio reciente en EUA, Australia, Israel y Canadá<sup>80</sup> demostró que, de 1030 mujeres embarazadas evaluadas con pruebas de laboratorio para la identificación del virus de influenza al presentar un cuadro de infección respiratoria aguda o enfermedad febril, más de la mitad, 598 (58%), tenían infección por virus de influenza A o B.

En las madres que recibieron la vacuna de la influenza durante el embarazo, la efectividad de la vacuna de influenza fue del 40% en cuanto a la reducción de la hospitalización asociada con influenza durante el embarazo. Hospitalización es un indicador de severidad, por lo tanto, la vacuna puede prevenir influenza grave durante el embarazo. De forma similar, otros estudios<sup>81-83</sup> han demostrado la reducción del 25% en la incidencia de neumonía grave en los recién nacidos durante el primer año de vida, cuando la madre se vacuna contra la influenza durante el embarazo.

## *6.2. Consideraciones para la vacunación de mujeres embarazadas durante la pandemia por SARS-CoV-2*

Uno de los objetivos más importantes en el manejo de la pandemia por SARS-CoV-2 es la administración de la vacuna estacional contra la influenza, ya que es probable que ambos virus cocirculen durante el invierno causando enfermedad en el mismo grupo de personas susceptibles a sufrir complicaciones. Además, al prevenir o reducir la enfermedad grave por influenza, la vacunación ayudaría a reducir el número de casos de enfermedad en ámbito ambulatorio, hospitalizaciones y la necesidad de tratamiento en salas de cuidados intensivos, lo cual puede aliviar la carga impuesta por la pandemia de COVID-19.

En cuanto a mortalidad, el impacto de COVID-19 no se puede comparar con el de la influenza.<sup>84</sup> La mortalidad por COVID-19 hasta la fecha ha sobrepasado la de las epidemias anuales de influenza e incluso la mortalidad durante las pandemias de influenza anteriores. Hay estudios que demuestran que las mujeres embarazadas están a mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave tanto por COVID-19 como por influenza, especialmente durante el tercer trimestre del embarazo, aumentando el riesgo de hospitalización, neumonía severa y muerte. El propósito de vacunar a las mujeres embarazadas contra la influenza es prevenir enfermedad en la madre y prevenir complicaciones obstétricas como trabajo de parto prematuro, prematuridad, bajo peso al nacer, y otras complicaciones en el neonato. Por lo tanto, aun durante la pandemia, la recomendación sigue siendo la vacunación de la población general que incluye a las embarazadas como grupo prioritario.

En cuanto a SARS-CoV-2, no hay aun estudios de vacunación en embarazadas. Los estudios actuales evalúan la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas en adultos pero excluyen a mujeres embarazadas. Sin embargo, en el contexto de la pandemia, al haber una vacuna segura y eficaz que no causa riesgo a la madre o su bebé si se administra durante el embarazo, será necesario incluir a las mujeres embarazadas dentro de los grupos prioritarios de vacunación contra SARS-CoV-2. Además, a medida que se empiece a administrar la vacuna a la población en general, encontraremos casos de mujeres que, sin saber que estaban embarazadas, recibieron la vacuna.

Estas situaciones nos permitirán adquirir más información sobre la seguridad y eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2 en el embarazo, así como sus posibles beneficios tanto para la madre como para el recién nacido.

La experiencia reciente con otras enfermedades emergentes, nos indican la importancia de incluir a las mujeres embarazadas en los ensayos clínicos cuando se evalúan las vacunas para combatir estas epidemias. Esto es particularmente importante cuando las enfermedades causan un mayor riesgo para la madre o para el feto o recién nacido, como lo es en el caso de Zika y ébola, y ahora SARS-CoV-2. Para ello, es necesario expandir los sistemas de vigilancia epidemiológica para evaluar además del impacto de la vacunación, la seguridad de las vacunas, especialmente en mujeres embarazadas.

### **Mensajes claves:**

- La vacunación contra la influenza es un componente esencial en el cuidado prenatal de la mujer embarazada.
- El propósito de vacunar a las mujeres embarazadas contra la influenza es prevenir enfermedad en la madre y prevenir complicaciones obstétricas como trabajo de parto prematuro, prematuridad, bajo peso al nacer, y otras complicaciones en el neonato.
- La vacuna de la influenza está recomendada para mujeres embarazadas desde los años 1960 (6 décadas) en los EUA.
- Después de la pandemia de influenza de 2009, la OMS recomienda la vacunación contra la influenza estacional a nivel mundial, dando la mayor prioridad a las mujeres embarazadas.
- La vacunación durante el embarazo protege tanto a la madre, como al recién nacido contra infección, enfermedad severa, y hospitalización causada por influenza estacional.
- El SARS-CoV-2 es similar a influenza en cuanto a los riesgos asociados con infección durante el embarazo para la madre embarazada y complicaciones obstétricas, por lo cual es importante incluir a madres embarazadas en los ensayos clínicos que evalúan las vacunas contra COVID-19, así como en los sistemas de vigilancia epidemiológica para evaluar la seguridad de las vacunas.





## 7. Vacunación contra Influenza en los Trabajadores de la Salud

Ana Cristina Mariño, MD

Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

La OMS estima que diariamente 59 millones de trabajadores de salud se exponen a riesgos biológicos ocupacionales. El personal de salud tiene incremento de riesgo tanto de adquirir como de diseminar a influenza tanto a sus colegas como a pacientes vulnerables. La influenza puede causar brotes de enfermedad respiratoria severa entre personas hospitalizadas y hogares para ancianos y pacientes crónicos con importante carga de enfermedad para el sistema de salud desde el punto de vista socioeconómico y de seguridad del paciente debido en parte a vacunación subóptima en las población objetivo.

La prevención de riesgos ocupacionales se basa en la adopción apropiada de precauciones standard, vacunas y profilaxis post-exposición.

Varios estudios<sup>84-88</sup> confirman la necesidad de vacunar al personal de salud contra influenza.<sup>88</sup> Por ende, la OMS ha priorizado la vacunación contra influenza para el personal de salud según tres categorías de riesgo<sup>89</sup>:

- Riesgo muy alto: Trabajadores de salud en alto riesgo quienes trabajan en áreas clínicas que admiten pacientes con alto riesgo de enfermedad grave, complicaciones o muerte asociadas a la infección por el virus de la influenza. Estas áreas incluyen las unidades de cuidados intensivos, de trasplante, áreas de cuidado antenatal, perinatal o posnatal y áreas con adultos mayores, especialmente aquellos quienes tienen enfermedades crónicas.
- Riesgo alto: Trabajadores de la salud en contacto físico directo con pacientes o con materiales infecciosos, tales como superficies o equipo contaminado por materiales infecciosos. Además, los trabajadores de la salud quienes no tienen contacto físico, pero sí un contacto que puede permitir la transmisión de enfermedades en un corto rango (1-2 m) por vía respiratoria (v.g., trabajadores sociales quienes proveen contacto cara a cara).
- Riesgo bajo: Trabajadores de la salud quienes no tienen contacto directo con pacientes y cuyo trabajo regular no es en un área clínica.

Se espera que la vacunación del personal de salud provea seis beneficios claves<sup>90</sup>:

- Protege de manera individual al personal de salud ante la exposición ocupacional al virus de la influenza.
- Mantiene el funcionamiento óptimo de los servicios de salud durante la pandemia por SARS-CoV-2 al reducir el ausentismo laboral y evitar la alteración en el funcionamiento de los servicios de salud.
- Reduce la diseminación de influenza a grupos de pacientes vulnerables, mejorando los desenlaces y reduciendo el impacto económico de la enfermedad
- Predica con el ejemplo para el resto de las personas.
- Induce la inmunidad de rebaño para proteger al personal de salud vacunado y a los pacientes quienes no pueden recibir la vacunación o quienes aún no han generado una respuesta de anticuerpos.
- Contribuye con la respuesta a la pandemia por SARS-CoV-2.

Para lograr estas ventajas, los CDC recomiendan tres acciones<sup>90</sup>:

1. Educar a los trabajadores de la salud sobre los beneficios de la vacunación y las potenciales consecuencias de la enfermedad para ellos y sus pacientes.
2. Ofrecer la vacuna anualmente a todo el personal de salud para proteger al personal, a los pacientes y a los familiares y disminuir el ausentismo laboral.
3. Vacunar en el sitio de trabajo y sin costo como componente de los programas de salud y bienestar, con estrategias para mejorar la cobertura, tales como horarios flexibles que cubran todos los turnos de los trabajadores.

Los CDC también señalan las acciones a tomar ante los trabajadores quienes rechacen la vacunación contra la influenza. Primero, obtener un documento firmado en donde se indica el motivo para no vacunarse. Segundo, monitorear las coberturas y el rechazo de las vacunas a intervalos regulares, con retroalimentación. Tercero, utilizar las coberturas de vacunación como un indicador de calidad de los programas de seguridad del paciente.

En este sentido, la Sociedad Estadounidense de Epidemiología en los Cuidados de la Salud (SHEA)<sup>91</sup> coincide con los CDC<sup>90</sup> y además indica que la vacunación es una responsabilidad profesional y ética esencial, y que no se deben tolerar los rechazos no justificados para la vacunación del personal de salud. Además, esta recomendación se extiende al personal de salud existente, así como a trabajadores nuevos, estudiantes y voluntarios.

Antes de la pandemia por SARS-CoV-2, la adherencia a las recomendaciones de vacunación ya era preocupante en Estados Unidos (13% a 53%),<sup>92</sup> Italia (13.4% en enfermeras y 12.5% en otros trabajadores)<sup>93</sup> y el resto de Europa (15%-29%).<sup>94</sup> Tras la pandemia, contamos con datos locales de Colombia, en donde la cobertura de trabajadores de la salud se estima en 58.0%.<sup>95</sup> Una revisión de 2017 encontró que al cambiar la política de vacunación para el personal de salud y hacer la vacuna obligatoria, los niveles de cobertura aumentaban significativamente y se lograban coberturas superiores al 94%.<sup>96</sup> Un efecto secundario de esta política es que, durante los años subsiguientes, un mayor número de trabajadores voluntariamente solicitó la vacuna antes de implementar la política de obligatoriedad.

Las razones para el rechazo de la vacuna entre los trabajadores de la salud incluyen una baja percepción del riesgo de enfermar, preocupaciones sobre la seguridad de la vacuna, desconocimiento de los beneficios sociales, poca presión social, actitud negativa hacia las vacunas en general, no haber recibido la vacuna previamente ni haber padecido la enfermedad, desconocimiento de la enfermedad por influenza, dificultad para acceder a las vacunas.

La vacuna es efectiva en reducir en un 88% la incidencia de influenza A y en un 89% la incidencia de influenza B, reduciendo los días acumulados de enfermedad respiratoria febril y los días de ausentismo laboral en el personal vacunado con la vacuna trivalente.<sup>86</sup> Un meta-análisis reciente de 29 estudios con un total de 58,245 trabajadores de la salud encontró que la vacunación contra influenza es efectiva en la protección de los trabajadores de la salud al reducir



las infecciones tanto sintomáticas como asintomáticas.<sup>94</sup> Además, las revisiones sobre evaluación económica encontraron consistentemente que la vacunación es costo-efectiva con base solo en los datos crudos de ausentismo, morbilidad y carga sobre los pacientes.<sup>88,97,98</sup>

### **Mensajes claves**

- Con base en la evidencia acumulada durante varios años, la vacunación de los trabajadores de la salud contra la influenza sigue siendo una prioridad y se debe recomendar a todos.
- La evidencia muestra protección tanto para el trabajador de la salud, como para los pacientes, ya que garantiza una disminución del ausentismo laboral.
- Las coberturas vacunales siguen siendo bajas y deben aumentarse con varios tipos de intervenciones, que incluyen la educación de los trabajadores sanitarios.
- Podría considerarse la inmunización obligatoria.



## **8. Desafíos diagnósticos en influenza: nuevas técnicas moleculares y su aplicación en práctica clínica**

Carlos N. Torres Martínez, MD, MRCPCH(Lon)

Director Médico, Cafettor Médica, SAS.

Profesor, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Habiendo conversado sobre la importancia de la enfermedad por influenza y su diagnóstico oportuno, y su tratamiento, es importante revisar los conceptos básicos que constituyen una buena prueba. Una buena prueba es aquella que da un resultado relevante, con una buena sensibilidad y especificidad en el tiempo.<sup>99</sup> Además, para realizar una gestión diagnóstica adecuada (stewardship), se debe administrar la prueba correcta al paciente correcto en el momento correcto.<sup>100</sup>

El diagnóstico preciso y oportuno de influenza es necesario en el paciente hospitalizado y/o en el paciente de alto riesgo para enfermedad respiratoria grave o sus complicaciones. Igualmente, es fundamental en el estudio de brotes de enfermedad respiratoria en ambientes comunales o cerrados, tales como en hospitales, asilos, cruceros, campos de verano y otros. En estas circunstancias el diagnóstico basado solo en síntomas es desafiante particularmente por el hecho que otros virus respiratorios pueden causar una enfermedad similar a influenza (ESI). Un diagnóstico oportuno de influenza permitirá una disminución en la necesidad de pruebas de laboratorio y en el uso de antimicrobianos innecesarios, una mejoría en la efectividad de las medidas de prevención y control infecciones y un incremento en el uso apropiado y temprano de terapia antiviral específica mejorando el pronóstico de los pacientes.<sup>101</sup> Las indicaciones para las pruebas de influenza de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) se resumen en la Figura 8.1 a continuación.<sup>102</sup>

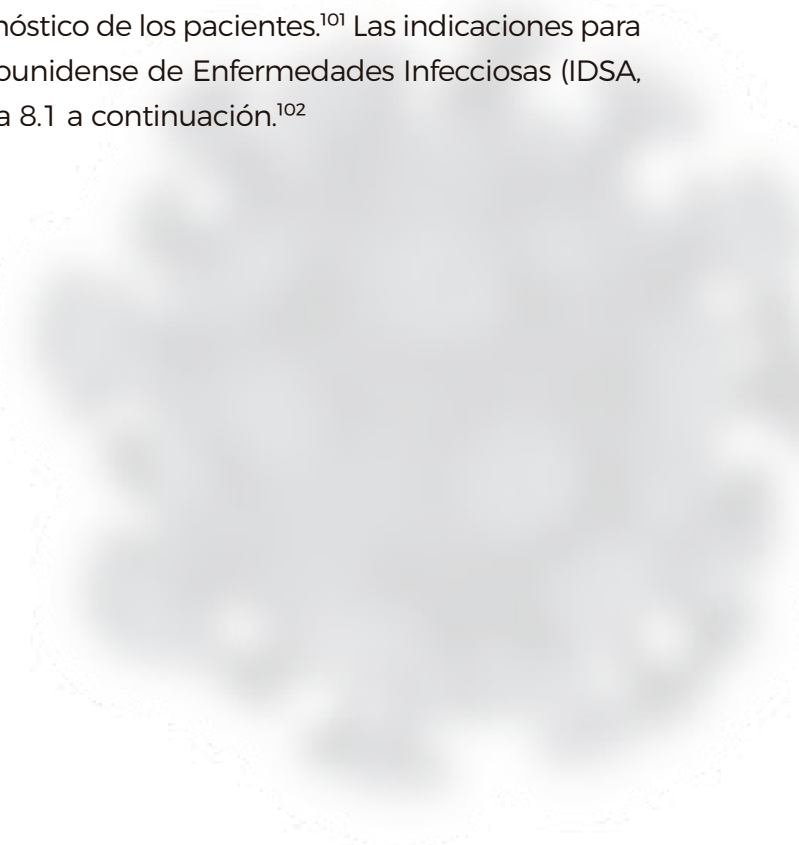
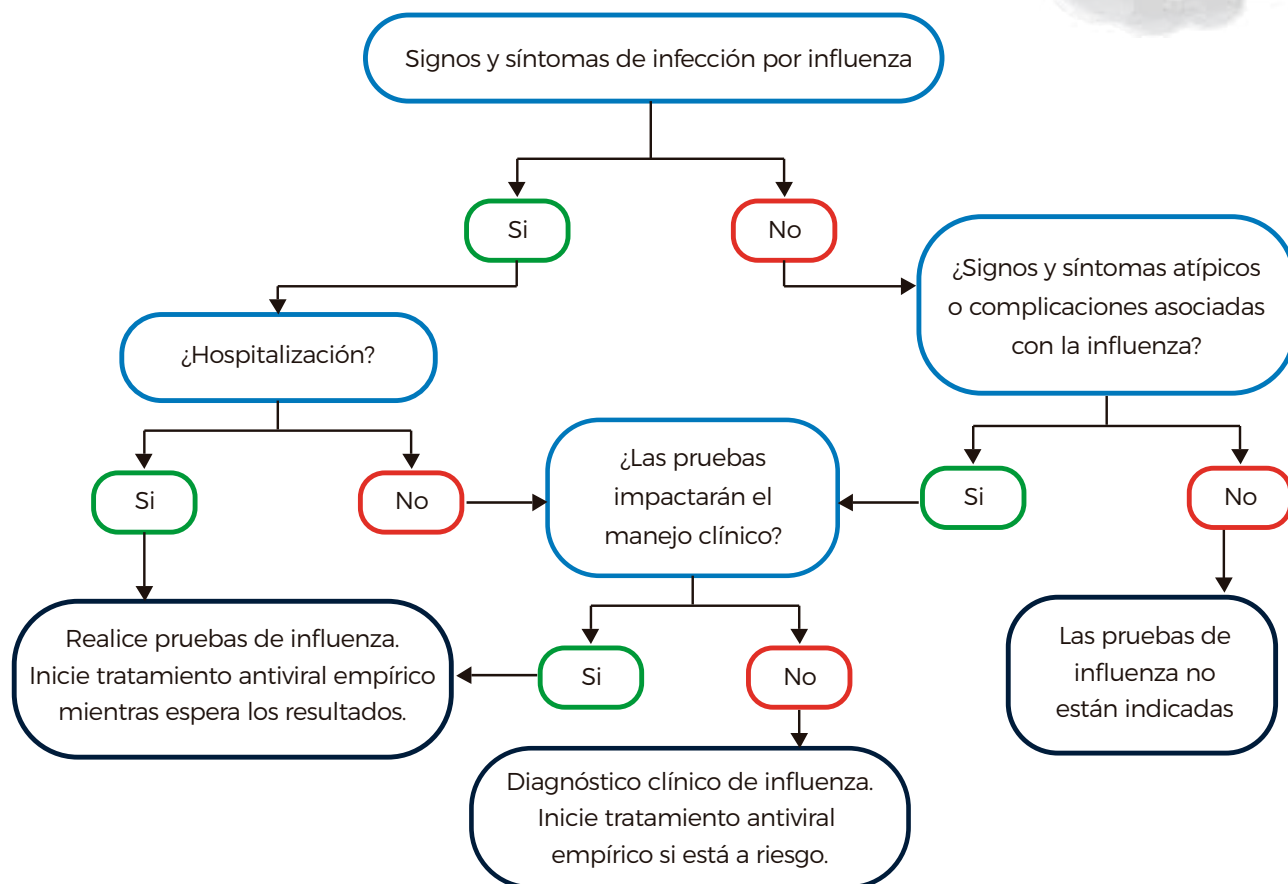


Figura 8.1. Algoritmo clínico para el diagnóstico de influenza estacional según la clínica, gravedad y manejo.



Fuente: Modificado de referencia <sup>102</sup>.

Existen diferentes tipos de pruebas disponibles para el diagnóstico de influenza que incluyen las pruebas rápidas que detectan antígeno, las pruebas moleculares y los cultivos celulares. La Tabla 8.1 resume las características principales de las pruebas. Con esta variedad de pruebas y métodos, existen diversos factores que pueden influir sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas. Tales factores incluyen el método y el tipo específico de la prueba utilizada, el tiempo entre el inicio de la enfermedad y la toma de la prueba, la calidad del espécimen recolectado, la fuente respiratoria del espécimen, la manipulación y el procesamiento de la muestra, el tiempo entre la recolección y la realización de la prueba y el contexto de la información clínica y epidemiológica disponible.<sup>101</sup> Es importante anotar que la probabilidad post-prueba (i.e., el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo) depende de la prevalencia del virus estacional circulante en la población y de las características específicas de sensibilidad y especificidad de la prueba.<sup>101</sup> A pesar de que los tiempos listados son teóricos de principio a fin de la prueba, sabemos que en ambiente clínico conllevan mayor tiempo.



Tabla 8.1. Pruebas diagnósticas de influenza en especímenes respiratorios.

| Categoría de la prueba                                  | Método                            | Tipos virales detectados                                                | Subtipos de influenza A | Tiempo            | Sens.                   | Esp. |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|------|
| Pruebas diagnósticas rápidas contra la influenza (RIDT) | Detección de antígenos            | Antígenos de influenza A y B                                            | No                      | 10-15 min         | Baja-Moderada (50%-75%) | Alta |
| Prueba molecular rápida                                 | Amplificación de ácidos nucleicos | ARN viral influenza A o B                                               | No                      | 15-30 min         | Alta                    | Alta |
| Inmunofluorescencia directa e Indirecta                 | Detección de antígeno             | Antígenos de influenza A y B                                            | No                      | 1-4 horas         | Moderada                | Alta |
| Pruebas moleculares RT-PCR                              | Amplificación de ácidos nucleicos | ARN viral influenza A o B                                               | Con cebadores           | 1-8 horas<br>Alta | Alta                    | Alta |
| Pruebas moleculares multiplex                           | Amplificación de ácidos nucleicos | ARN viral influenza A o B Otros blancos virales o bacterianos (ARN/ADN) | Con cebadores           | 1-2 horas<br>Alta | Alta                    | Alta |
| Cultivo celular rápido (shell vial, mezcla cel)         | Aislamiento viral                 | Influenza A o B                                                         | Si                      | 1-3 días          | Alta                    | Alta |
| Cultivo células de tejido (convencional)                | Aislamiento viral                 | Influenza A o B                                                         | Si                      | 3-10 días         | Alta                    | Alta |

Fuente: Modificado de referencia <sup>102</sup>.

El nivel de evidencia clínica para las indicaciones de prueba diagnóstica y el tipo de prueba a realizar, ha sido actualizado recientemente dentro de los contextos ambulatorio y hospitalizado y se resumen en la Tabla 8.2.

Tabla 8.2. Indicaciones de la prueba para la influenza, el tipo de muestra respiratoria y la prueba preferida se indican según el manejo del paciente (ambulatorio u hospitalizado).

|                                                                          | Pacientes ambulatorios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Pacientes Hospitalizados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicaciones durante la temporada alta de influenza y nivel de evidencia | <p>Pacientes de alto riesgo: inmunocomprometidos con ESI, neumonía o enfermedad respiratoria inespecífica si la prueba influenciará el manejo clínico (A-III)</p> <p>Pacientes con síntomas respiratorios de inicio agudo con o sin fiebre y exacerbación de condición médica crónica (asma, EPOC, falla cardíaca) o complicaciones conocidas de influenza (neumonía) si la prueba influenciará el manejo clínico (A-III)</p> <p>Pacientes en alto riesgo de complicaciones con ESI o enfermedad respiratoria inespecífica y en quienes se planea manejo domiciliario si el resultado influenciará decisiones terapéuticas, pruebas diagnósticas o permanencia en emergencias o el tratamiento antiviral para contactos caseros de alto riesgo (C-III)</p> | <p>Todo paciente admitido con enfermedad respiratoria aguda incluyendo neumonía, con o sin fiebre (A-II)</p> <p>Todo paciente con empeoramiento agudo de enfermedad cardiopulmonar crónica (asma, EPOC, falla cardíaca, enfermedad coronaria) por riesgo de exacerbación (A-III)</p> <p>Todo paciente inmunocomprometido o en alto riesgo de complicaciones con comienzo agudo de síntomas respiratorios con o sin fiebre (A-III)</p> <p>Todo paciente que estando hospitalizado presente un inicio agudo de síntomas respiratorios con o sin fiebre o dificultad respiratoria sin un claro diagnóstico alternativo (A-III)</p> |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicaciones durante la temporada baja de influenza y nivel de evidencia | Pacientes con síntomas respiratorios de inicio agudo con o sin fiebre, especialmente pacientes inmunocomprometidos y de alto riesgo (B-III)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Todo paciente que requiera admisión con síntomas respiratorios de inicio agudo con o sin fiebre con nexo epidemiológico con persona diagnosticada, con brote de enfermedad respiratoria febril aguda de causa incierta o que haya viajado recientemente a área con actividad conocida de influenza (A-II)<br>Pacientes con enfermedad respiratoria aguda febril especialmente niños y adultos inmunocomprometidos o en riesgo alto de complicaciones o si el resultado influenciará el tratamiento antiviral para contactos caseros de alto riesgo (B-III) |
| Tipo de muestra respiratoria                                             | Muestras tomadas idealmente <3-4 días post-inicio de síntomas<br>La preferida es hisopado nasofaríngeo (HNF) (A-II)<br>Si HNF no es posible, realizar hisopado nasal (HS) y faríngeo (HF) combinado. Mejor que HN o HF (A-II)<br>Hisopado de cornete medio mejor que HF (A-II)<br>Hisopados de poliéster/dacrón fibroso (flocked) preferible sobre no-fibroso (A-II)<br>Lactantes y preescolares y los inmunosuprimidos la replicación viral puede ser más prolongada<br>Pruebas moleculares tienen mayor ventana de detección<br>Muestras por hisopado nasofaríngeo mayor rendimiento que el hisopado nasal o de faringe (combinación)<br>Lavado aspirado nasal o nasofaríngeo también es útil | En pacientes hospitalizados sin enfermedad grave del TRI, deben tomarse HNF, HCM o HN+HF combinados prontamente (A-II)<br>Se deben realizar aspirado traqueal o lavado broncoalveolar de pacientes con falla respiratoria en ventilación mecánica incluyendo aquellos con pruebas negativas del TRS (A-II)<br>No se deben tomar rutinariamente pruebas de fuentes no respiratorias como sangre, plasma, suero, LCR y materia fecal (A-III)<br>No se deben tomar muestras para pruebas serológicas para el manejo clínico de pacientes (A-III)              |
| Tipo de muestra respiratoria                                             | Pruebas molecular rápidas preferibles a RIDT (A-II)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | RT-PCR u otra prueba molecular preferible a pruebas rápidas (A-II)<br>Pruebas RT-PCR multiplex en pacientes inmunocomprometidos (A-III)<br>Considerar pruebas RT-PCR multiplex en no inmunocomprometidos si influencia su manejo clínico (B-III)<br>No se debe utilizar (a menos que las pruebas más sensibles no estén disponibles):<br>Pruebas de inmunofluorescencia para detección de antígeno (A-III)<br>Cultivo viral (A-III)<br>Pruebas serológicas (A-III)                                                                                         |

Es importante anotar que los CDC recomiendan la interpretación de los resultados de las pruebas con base en la circulación comunitaria de influenza. [<https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/algorithm-results-circulating.htm>] Durante las temporadas de circulación alta, una prueba positiva es altamente probable, aunque una prueba negativa no descarta la enfermedad, especialmente en pruebas con sensibilidad baja o cuando el espécimen se recolecta más allá de los 4 días del inicio de síntomas. Ante una prueba positiva, se recomienda iniciar el tratamiento antiviral si está indicado clínicamente y considerar pruebas adicionales para confirmar o subtipificar el virus. En caso de una prueba negativa, la decisión de tratamiento antiviral se basa en la historia clínica, el examen físico y la epidemiología local, con especial consideración con las personas a mayor riesgo. Independientemente del resultado de la prueba de influenza,



ante la sospecha clínica de coinfección, siempre se deben ordenar pruebas adicionales para verificar otros patógenos.<sup>103</sup> Para las pruebas realizadas durante la temporada baja de circulación viral, una prueba positiva se interpreta como posible en presencia de un nexo epidemiológico (e.g., un brote local o un viaje), aunque siempre se debe considerar el potencial de un falso positivo. Una prueba negativa se debe interpretar como una infección improbable, especialmente en ausencia de contacto epidemiológico o si la muestra se recolectó después de los 4 días del inicio de síntomas. Sin embargo, también existe el potencial de falsos negativos, especialmente con pruebas de baja sensibilidad. Ante una prueba positiva, se recomienda la correlación con la historia clínica, el examen físico y los posibles contactos para decidir el inicio de tratamiento antiviral e implementar medidas de prevención y control. En casos de pruebas negativas, las acciones son similares a la temporada de alta circulación.<sup>103</sup>

Las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los EUA (IDSA; Tabla 8.2) recomiendan pruebas moleculares rápidas sobre las pruebas rápidas contra influenza (RIDT, por sus siglas en inglés) en pacientes ambulatorios, mientras que en pacientes hospitalizados se prefiere una prueba molecular como RT-PCR, incluidas las multiplex, en pacientes inmunocomprometidos o si influyera sobre su manejo clínico.<sup>102</sup> A menos que las pruebas más sensibles no estén disponibles, se debe evitar utilizar RIDTs, inmunofluorescencia para detección de antígenos, cultivos virales o pruebas serológicas.

En Latinoamérica, la disyuntiva entre utilizar pruebas de más fácil disponibilidad y mejor precio en entornos con limitaciones económicas o técnicas aparece con frecuencia en nuestra práctica clínica diaria. En la Tabla 8.2 también se puede apreciar el cómo interpretar las RIDT y las pruebas moleculares para tomar un mejor partido de cada una de ellas. Evidentemente, las pruebas moleculares progresivamente van reemplazando a las antigénicas particularmente en el paciente hospitalizado, con enfermedad moderada a severa o ante duda diagnóstica.

El desarrollo de pruebas rápidas moleculares con buena sensibilidad y un índice de error bajo y que se puedan realizar en el punto de atención del paciente (waived tests) constituye un progreso importante en el diagnóstico oportuno de las infecciones respiratorias y en particular de la influenza. La primera prueba certificada para influenza se aprobó en el 2015.<sup>104-106</sup>

Hasta agosto de 2020, 44 pruebas moleculares rápidas de diferentes productores habían sido certificadas por CLIA y aprobadas por la FDA, de las cuales 8 se catalogan de baja complejidad incluyendo algunas que tienen la capacidad de determinar subtipos y linajes del virus de influenza y detectan otros virus particularmente VSR. La gran mayoría requiere medio de transporte para la muestra y 5 permiten muestras de hisopado nasofaríngeo o nasal con tiempos de detección que varían entre 15 minutos y 2 horas.<sup>107-108</sup>

En resumen, las ventajas de las pruebas moleculares rápidas incluyen un resultado rápido y razonable para empleo en decisiones de manejo clínico, mejor sensibilidad y especificidad que las RIDT, inmunofluorescencia o cultivo, bajas probabilidades de un resultado falso positivo o falso negativo, y sus resultados son menos afectados por el nivel de actividad de influenza en la comunidad. Varios estudios recientemente publicados demuestran que el rendimiento de estas pruebas en niños, adultos y mujeres embarazadas es mucho mejor que el de las RIDT y muy cercano al de las pruebas moleculares convencionales. Además, algunas pruebas

pueden distinguir entre subtipos específicos del virus de la influenza A. Sin embargo, estas pruebas también tienen desventajas, que incluyen la falta de disponibilidad durante un periodo clínicamente relevante o en situaciones de emergencia o entornos ambulatorios u hospitalarios. Además, la mayoría no están aprobadas para muestras de las vías respiratorias inferiores, pueden ser costosas, no identifican de manera específica los subtipos de influenza A y pueden tener una sensibilidad ligeramente menor que la RT-PCR y demás pruebas moleculares. Finalmente, no están aún ampliamente disponibles en nuestro medio pero sin duda y dada la actual eventualidad, su utilización cada vez será más necesaria y definidora de diagnóstico en pacientes seleccionados.

### **Mensajes claves:**

- Pacientes sanos sin comorbilidades con síntomas de corta duración no requieren pruebas en general y el diagnóstico se puede basar en la presentación clínica.
- Pacientes inmunocomprometidos o críticamente enfermos requieren evaluación de laboratorio extensa que ayude a guiar su manejo.
- La utilización adecuada de cada prueba es importante, enfatizando que el diagnóstico molecular en el paciente hospitalizado es preferible.
- Puede impactar las decisiones de aislamiento hospitalario y de utilización de antimicrobianos.
- Las pruebas moleculares en el punto de atención (POC) se utilizarán cada vez más.
- El trabajo en equipo entre el personal del laboratorio y el personal clínico es esencial para asegurar pruebas e interpretación de resultados apropiados.
- El costo es un factor limitante en nuestro medio. Sin embargo, la actual coyuntura implicará el desarrollo de algoritmos y guías que basadas en la evidencia nos permita sacar ventaja de estos importantes avances.



## 9. Uso Racional de Antivirales

Xavier Sáez-Llorens, MD

Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel.” Ciudad de Panamá, Panamá

Para el tratamiento de la influenza en niños, la Academia Americana de Pediatría (AAP) considera que, durante la temporada de circulación del virus de la gripe, no se requiere confirmación etiológica para ofrecer terapia antiviral (independientemente de la duración de síntomas) a niños hospitalizados por influenza sospechada o confirmada, hospitalizados por influenza grave, complicada o progresiva y a los grupos de niños en alto riesgo de complicaciones por influenza sospechada o confirmada de cualquier severidad. La AAP, además, recomienda considerar terapia antiviral en niños saludables con influenza sospechada o confirmada cuando el tratamiento puede ser administrado durante las primeras 48 horas de síntomas y en niños saludables con influenza sospechada o confirmada que viven con adultos de alto riesgo en casa.<sup>109</sup> Los CDC definen los grupos de niños en alto riesgo así: menores de 5 años (particularmente menores de 2 años) y menores de 18 años en terapia crónica con salicilatos; mujeres embarazadas y en posparto; niños con obesidad (índice de masa corporal [IMC] >40 kg/m<sup>2</sup>); indígenas americanos y nativos de Alaska; personas con comorbilidades crónicas (pulmonares, cardíacas, neurológicas, hematológicas, endocrinológicas, metabólicas o inmunológicas). La terapia antiviral se enfoca en distintas dianas moleculares en el virus de la influenza.<sup>110</sup> Existen seis agentes antivirales activos contra la influenza (Tabla 9.1), a pesar de que solo 4 han sido aprobados por la FDA. Todos los agentes tienen actividad contra los tipos A y B de influenza. Es importante enfatizar que la amantadina y la rimantadina han caído en desuso, tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la influenza, debido a la gran tasa de resistencia identificada. El oseltamivir es el agente más utilizado actualmente en el tratamiento de la influenza. El uso indiscriminado del baloxavir se asocia al desarrollo de resistencia en hasta 10% de los sujetos tratados ambulatoriamente.

Tabla 9.1. Agentes antivirales disponibles contra la influenza.

| Antiviral                | Vía de administración    | Mecanismo de acción                                 | Edad de aprobación (años) | Profilaxis | Eventos adversos                                 |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|------------|--------------------------------------------------|
| Oseltamivir              | Oral                     | Inhibidor de la neuraminidasa                       | Desde el nacimiento       | > 3 meses  | Náusea, vómitos, trastornos neuropsiquiátricos   |
| Zanamivir                | Inhalatoria              | Inhibidor de la neuraminidasa                       | > 7                       | > 5 años   | Broncoespasmo                                    |
| Peramivir                | Endovenosa, dosis única  | Inhibidor de la neuraminidasa                       | > 2                       | N/A        | Diarrea, exantema, trastornos neuropsiquiátricos |
| Baloxavir                | Oral, dosis única        | Inhibidor de la endonucleasa dependiente de la capa | > 12                      | N/A        | Resistencia                                      |
| Laninamivir <sup>a</sup> | Inhalatoria, dosis única | Inhibidor de la neuraminidasa                       | > 10                      | N/A        | Síntomas gastrointestinales                      |
| Favipiravir <sup>a</sup> | Oral                     | Inhibidor de la RNA polimerasa                      | > 18                      | N/A        |                                                  |

<sup>a</sup>No aprobado por la FDA, solo disponibles en Asia.

La ventaja de tratar la influenza en niños ha sido demostrada en múltiples estudios clínicos. Al comparar con placebo, el uso de oseltamivir en niños de 1 a 3 años mejoró significativamente el tiempo de resolución de la enfermedad (en 1.4 días), la fiebre (en 1.2 días), todos los síntomas asociados (en 2.8 días), la ausencia laboral de los padres (en 2.0 días) y la ausencia escolar o a la guardería (en 2.0 días).<sup>111</sup> Otra investigación con varios inhibidores de la neuraminidasa en 784 niños críticamente enfermos con influenza demostró que el tratamiento significativamente redujo la probabilidad de ventilación mecánica y que la administración temprana (<48 horas) disminuyó significativamente la mortalidad.<sup>112</sup> Otros ensayos han demostrado que los niños tratados con oseltamivir en las primeras 24 horas tras el diagnóstico tuvieron un menor riesgo de neumonía (52%)<sup>113</sup> o de otitis media aguda (44%).<sup>114</sup> Estos datos se deben poner en contexto, ya que se realizaron antes de la vacunación universal con vacuna antineumocócicas de espectro extendido. De hecho, el estudio COMPAS<sup>115</sup> que evaluó la vacuna PCV10, demostró que el efecto de la vacuna neumocócica fue de menos impacto en los niños que habían recibido previamente la vacuna contra la influenza, tanto en la reducción de neumonía como de otitis media aguda.

En un estudio comparativo entre oseltamivir y baloxavir en niños, se evidenció una resolución clínica similar en los síntomas y en la duración de la enfermedad, aunque el baloxavir se asoció a una superior reducción, estadísticamente significativa, en el aclaramiento del virus de la nasofaringe (shedding).<sup>116</sup>

Desde el punto de vista clínico, es muy difícil distinguir la enfermedad provocada por el virus de influenza de la causada por el SARS-CoV-2. El diagnóstico etiológico en niños, por tanto, debe realizarse mediante el empleo de pruebas moleculares.<sup>49</sup> Por esta razón, las guías de la IDSA y del NIH establecen que, debido a la co-circulación de virus de influenza y de coronavirus en otoño e invierno (hemisferios norte y sur) y durante los meses lluviosos (regiones tropicales), es muy posible tener coinfección en un mismo paciente. Para pacientes de alto riesgo, por ende, se recomienda iniciar tratamiento antiviral empírico temprano con algún inhibidor de neuraminidasa contra influenza y considerar el uso concomitante de remdesivir y quizás de un anticuerpo monoclonal (bamlanivimab o casirivimab/imdevimab) para sujetos con elevado riesgo de morbilidad respiratoria y hospitalización por COVID-19.

### **Mensajes claves:**

- La terapia antiviral en niños con influenza está indicada en todo niño menor de 5 años o con comorbilidad crónica, con infección sospechada o confirmada, que requiera admisión hospitalaria, independientemente de la duración de los síntomas.
- La terapia antiviral debe ser iniciada antes de 48 horas (mejor aún antes de 24 horas) del inicio de síntomas para máximo beneficio terapéutico.
- Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir, peramivir) son los fármacos de elección en niños. El baloxavir ofrece la ventaja de dosis única oral, pero su uso ambulatorio indiscriminado puede favorecer el desarrollo de resistencia.
- Debido a la dificultad de distinguir por métodos clínicos la infección respiratoria por virus de influenza y SARS-CoV-2, se justifica la terapia antiviral empírica para ambas etiologías en niños de riesgo.



## 10. Vacunas COVID-19: un desafío futuro

Ángela Gentile, MD

Hospital de Niños R. Gutiérrez, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

### *10.1. Características epidemiológicas del virus SARS-CoV-2, inmunidad y bases para la generación de una vacuna*

El SARS-CoV-2 es un virus ARN perteneciente a la familia de los betacoronavirus, entran a la célula blanco por medio del contacto entre la proteína S y un receptor ubicado en la membrana celular: la proteína ACE-2, por sus siglas en inglés angiotensin-converting enzyme 2.

La glicoproteína S tiene dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el receptor de dominio de la unión o RBD e interactúa con el receptor ACE2. La subunidad S2 media la fusión de la membrana celular y el envoltorio viral. Para impedir el ingreso del virus a la célula, se debería obtener una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra alguna de estas dos subunidades.<sup>117</sup> El número básico reproductivo ( $R_0$ ) en SARS-CoV-2 es de 2-3, lo cual se traduce en que por cada persona enferma puede haber de 2 a 3 contagiados y que en condiciones de hipercontagiosidad puede ser tan alto como <sup>5-6</sup>. Con base en  $R_0$ , se estima que la inmunidad del rebaño podría surgir cuando al menos el 60% al 70% de la población tenga inmunidad. La exposición natural al virus no sería capaz de conferir inmunidad de rebaño, ya que, en una comunidad fundamentalmente urbana, luego de un brote epidémico la prevalencia de anticuerpos IgG específicos es del tan solo 10-15%. Por ende, la vacunación a gran escala será fundamental para lograr la inmunidad colectiva o de rebaño.<sup>118</sup>

El SARS-CoV-2 es capaz de mutar y recombinarse rápidamente, por lo cual la reinfección es posible, pero ser confirmada mediante secuenciación genómica. Actualmente existen datos que documentan reinfecciones con  $\beta$ -coronavirus 90 días después de la infección inicial, en paralelo con la desaparición de los anticuerpos neutralizantes. En seis casos documentados de reinfección no se evidenció transmisión secundaria. El papel protector de los anticuerpos y células T en SARS-CoV-2 no se conoce bien aún. Las infecciones leves se caracterizan por una menor respuesta inmune en general con baja carga viral. La positividad de la prueba de PCR en el diagnóstico de esta infección puede durar hasta 100 días o más e incluso ser intermitente es por ello que se ha normalizado que no es necesaria este test diagnóstico para el alta de un paciente. Es importante resaltar que desde el punto de vista de salud pública no deben considerarse como inmunes a quienes tuvieron un episodio de COVID-19.<sup>48, 119-121</sup>

La aparición de estas nuevas variantes de interés resalta la importancia de la vigilancia con vigilancia genómica para la identificación temprana de variantes futuras. El potencial de las variantes para escapar de la inmunidad inducida naturalmente y por vacunas hace que el desarrollo de vacunas de próxima generación que provoquen una amplia actividad neutralizante contra las variantes actuales y potenciales futuras sea una prioridad. La supresión de la replicación viral con medidas de salud pública y la distribución equitativa de vacunas es fundamental para reducir el riesgo de generación de nuevas variantes.<sup>122</sup>

## *10.2. Vacunas candidatas: plataformas, fases de investigación, seguridad*

En cuanto a las fases de un estudio clínico, es importante notar que las autorizaciones por situación de emergencia no implican que la fase 3 esté concluida, sin embargo, bajo situaciones especiales como una pandemia y sin sacrificar los estándares de medición de seguridad y eficacia, las autoridades regulatorias permiten su uso.

Existen varias plataformas para el desarrollo de la vacuna contra el SARS-CoV-2. Actualmente 16 vacunas están en Fase 3, aunque hay 70 en evaluación clínica hasta el 22 de febrero de 2021.<sup>123</sup> Existe un cambio de paradigma en el desarrollo de vacunas, en una pandemia, incluye intensificación de procesos para la producción a gran escala, múltiples plataformas y superposición de las fases de investigación y producción.<sup>124-125</sup>

Las vacunas candidatas con plataforma de ácidos nucleicos (ARNm) introducen ARNm autoamplificante capaz de codificar una fracción específica de un patógeno (proteína S). Este ARNm es reconocido por nuestro sistema inmunológico, desencadenando una respuesta basada en anticuerpos neutralizantes, que buscarán la proteína S y la marcarán como centinelas para su eliminación. Comparadas con las plataformas de ADN, las vacunas con plataforma de ARNm tienen mayor seguridad al evitar la posibilidad de integración con el ADN del genoma humano en forma de trasposón y su mayor actividad citoplasmática.

Las vacunas con plataforma de adenovirus vector introducen la secuencia genética de la proteína S del SARS-CoV-2 en el genoma de un adenovirus previamente inactivado. La vacuna que contiene adenovirus humanos o de chimpancé como vectores son fagocitados por las células presentadoras de antígenos. En el interior de la célula el adenovirus vector desprende la secuencia genética, que le dará instrucciones a las células para que produzcan copias de la proteína S que serán trasladadas a la superficie celular. El sistema inmune detecta los antígenos virales, generando inmunidad a través de la síntesis de anticuerpos específicos. Las vacunas que utilizan subunidades proteicas como su plataforma incluyen sólo los componentes o antígenos que estimulan mejor el sistema inmunológico. Esto puede minimizar los efectos secundarios, como fiebre e hinchazón en el sitio de inyección. Estas vacunas a menudo requieren la incorporación de adyuvantes para potenciar una respuesta. En el caso de los coronavirus, las vacunas de subunidades que se centran en la proteína espiga (S o S1 recombinante, es decir, producida artificialmente) del SARS-CoV y MERS-CoV, han demostrado ser eficaces en varios estudios. Las vacunas de virus completos, ya sean atenuadas o inactivadas, constituyen la estrategia de vacunación tradicional, y consisten en patógenos completos que han sido inactivados o debilitados para que no puedan causar enfermedades. Estas vacunas pueden provocar fuertes respuestas inmunológicas protectoras y podrían conferir inmunidad a largo plazo después de solo una o dos dosis.

## *10.3. Aspectos programáticos, priorización, monitoreo de ESI y cómo construir confianza en las nuevas vacunas*

Todas las vacunas candidatas autorizadas para su uso exhiben un perfil de seguridad aceptable, las reacciones fueron leves a moderadas y autolimitadas. Las reacciones más frecuentes fueron locales (dolor en el sitio de aplicación) y dentro de las reacciones generales se reportó fiebre (mayor con vacunas a ARNm y de vector de adenovirus), cefalea, mialgia y fatiga.

Con las vacunas nuevas quedan interrogantes que despejaremos tras su implementación como por ejemplo, la duración de la inmunidad, los resultados específicos para cada plataforma en cuanto a protección, hospitalización y muerte.

En cuanto a la disponibilidad para la adquisición de las vacunas contra COVID-19, es importante definir los criterios para que los países logren el acceso a las vacunas con equidad con priorización de los grupos objetivo en un escenario de dosis limitadas. Hasta que la disponibilidad se incremente es importante realizar una planificación logística para campañas masivas de vacunación.

Los seis principios y objetivos planteados por la OMS se presentan en la Tabla 10.1, a continuación:

Tabla 10.1. Principios planteados por la Organización Mundial de la Salud.

| Principio           | Objetivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bienestar humano    | Reducir las muertes y la carga de morbilidad por COVID-19;<br>Reducir el impacto social y económico de la pandemia, conteniendo la transmisión, reduciendo las enfermedades graves y la muerte, o combinación de estas estrategias;<br>Proteger el funcionamiento continuo de los servicios esenciales, incluidos los servicios de salud.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Respeto igualitario | Tratar los intereses de todos los individuos y grupos con igual consideración como asignación y establecimiento de prioridades.<br>Ofrecer oportunidad para vacunarse a todas las personas y grupos que califiquen bajo los criterios de priorización.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Equidad global      | Garantizar que la asignación de vacunas tenga en cuenta los riesgos y las necesidades epidémicas especiales de todos los países; particularmente países de bajos y medianos ingresos;<br>Asegurar que todos los países se comprometan a satisfacer las necesidades de las personas que viven en países que no pueden obtener vacunas para sus poblaciones por su cuenta, en particular los países de ingresos bajos y medios.                                                                                                                                                                                                                                    |
| Equidad nacional    | Garantizar que la priorización de las vacunas dentro de los países tenga en cuenta las vulnerabilidades, los riesgos y las necesidades de los grupos que, debido a factores sociales, geográficos o biomédicos subyacentes, corren el riesgo de sufrir mayores cargas de la pandemia de COVID-19;<br>Desarrollar la infraestructura y los sistemas de administración de inmunización necesarios para garantizar el acceso de las vacunas COVID-19 a poblaciones prioritarias y tomar medidas proactivas para garantizar la igualdad de acceso a todos los que califiquen en los grupos prioritarios, particularmente las poblaciones socialmente desfavorecidas. |
| Reciprocidad        | Proteger a quienes soportan riesgos y cargas adicionales importantes del COVID-19 para salvaguardar el bienestar de los demás, incluidos los trabajadores de la salud y otros trabajadores esenciales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Legitimidad         | Involucrar a todos los países en un proceso de consulta transparente para determinar sobre qué aspectos científicos, de salud pública y valores se deben tomar decisiones sobre la asignación de vacunas entre países;<br>Emplear la mejor evidencia científica disponible, experiencia y un compromiso significativo con las partes interesadas relevantes para la priorización de vacunas entre varios grupos dentro de cada país, utilizando métodos transparentes, responsables e procesos imparciales, para generar confianza merecida en las decisiones de priorización.                                                                                   |

Fuente: Organización Mundial de la Salud. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334299/WHO-2019-nCoV-SAGE\\_Framework-Allocation\\_and\\_prioritization-2020.1-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334299/WHO-2019-nCoV-SAGE_Framework-Allocation_and_prioritization-2020.1-eng.pdf?ua=1)

Idealmente, un programa de vacunación COVID-19 debería asegurar el cumplimiento de todos estos objetivos simultáneamente sin necesidad de equilibrar los objetivos en competencia. Sin embargo, en el mundo real, las posibles limitaciones en el suministro oportuno y las características específicas de las vacunas que estén disponibles reducirán las opciones de asignación y priorización de grupos para vacunas específicas dentro de los países. La priorización para la vacunación debe ser basada en el riesgo de letalidad (v.g., edad y otros factores de riesgo) o con exposición aumentada (v.g., trabajadores de la salud, personal prioritario con exposición aumentada, como los docentes y policías). El grupo SAGE de la OMS recomendó escalar la administración de vacunas en tres etapas, que presentan similitudes y diferencias con las recomendaciones de los CDC (Figura 10.1).

Figura 10.1. Abordaje para la administración de la vacuna contra COVID-19 en fases.



Fuente: Traducido de CDC <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-09/COVID-07-Dooling.pdf>

Los CDC ha realizado la propuesta de priorización de los grupos a vacunar teniendo en cuenta diferentes criterios como la disponibilidad de dosis, factores inherentes a las características de las vacunas (cadena de frío, etc.) y poblaciones priorizadas tanto por su exposición aumentada y capacidad de transmisión (v.g., personal de salud, personal en primera línea de atención) como por su mayor riesgo de mortalidad (v.g., adultos mayores, personas con comorbilidades). Poco después del inicio de la pandemia se ha puesto en marcha el “Acelerador ACT”, una iniciativa de colaboración mundial que tiene tres pilares: acelerar el desarrollo de pruebas diagnósticas, tratamientos y vacunas contra la COVID-19; acelerar la producción y garantizar el acceso equitativo a ellos. Cálculos preliminares demuestran que las poblaciones priorizadas para la vacunación contra COVID-19 representarían aproximadamente el 20% de las poblaciones de cada país. COVAX, uno de los tres pilares del ACT antes mencionado, está codirigido por la Alianza Gavi para las Vacunas (Gavi), la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (CEPI) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su objetivo es acelerar el desarrollo y la fabricación de vacunas contra la COVID-19 y garantizar un acceso justo y equitativo a ellas para todos los países del mundo, independientemente de las capacidades económicas de los países.

Tabla 10.2. Poblaciones Prioritarias para la Vacunación contra el SARS-CoV-2.

| Poblaciones Prioritarias para la Vacunación contra el SARS-CoV-2 según el SAGE de la OMS                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etapa 1 (1%-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                        | Etapa 2 (11%-20%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Etapa 3 (>20%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Etapa 1A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trabajadores de la salud (TS) con riesgo alto o muy alto de contraer y transmitir infecciones</li> </ul>                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos mayores (no incluidos en Etapa 1)</li> <li>Personas con comorbilidades o estados de salud que se determina que tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave o muerte</li> <li>Grupos sociodemográficos con riesgo significativamente mayor de enfermedad grave o muerte</li> <li>Los TS que participan en la tarea de inmunizaciones (programas de rutina específicos y COVID-19)</li> <li>Maestros y personal escolar de alta prioridad</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Maestros restantes y personal escolar</li> <li>Otros trabajadores esenciales fuera de los sectores de la salud y la educación</li> <li>Mujeres embarazadas (consulte el texto adjunto sobre mujeres embarazadas)</li> <li>TS con riesgo bajo a moderado de contraer y transmitir infecciones</li> <li>Personal necesario para la producción de vacunas y otro personal de laboratorio de alto riesgo</li> <li>Grupos sociales / laborales con alto riesgo de contraer y transmitir infecciones porque no pueden distanciarse físicamente de manera efectiva</li> </ul> |
| Poblaciones Prioritarias para la Vacunación contra el SARS-CoV-2 según los CDC de Estados Unidos                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Etapa 1<br>Dosis insuficientes para toda la población                                                                                                                                                                                                                                   | Etapa 2<br>Gran cantidad de dosis disponibles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Etapa 2<br>Gran cantidad de dosis disponibles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Etapa 1A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PS y voluntarios con exposición directa o indirecta a ptes o materiales infecciosos</li> </ul>                                                                                                                                   | <p>Fuerza laboral de infraestructura crítica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PS (incluyen vacunadores, personal de farmacia, personal auxiliar, enfermeras escolares)</li> <li>Otros trabajadores esenciales</li> </ul> <p>Personas con mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personas con afecciones médicas subyacentes</li> <li>Mayores de 65 años o más</li> </ul> <p>Personas con mayor riesgo de adquirir o transmitir COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personas de grupos minoritarios raciales y étnicos</li> <li>Personas privadas de libertad</li> <li>Personas sin hogar / viviendo en refugios</li> <li>Personas que asisten a colegios / universidades</li> <li>Las personas que trabajan en entornos educativos (escuelas, colegios, universidades)</li> <li>Personas que viven y trabajan en otros entornos congregados</li> </ul> <p>Personas con acceso limitado a los servicios de vacunación de rutina</p> | <p>La vacuna estará ampliamente disponible e integrada en los programas de vacunación de rutina, administrados por socios tanto públicos como privados. Mejorar las estrategias para alcanzar poblaciones con bajas coberturas. Se continúa con la población crítica y general de fase 2.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Etapa 1B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personal esencial que no cumple con distancia social en el lugar de trabajo (personal de emergencia, escuelas, cuidadores infantiles, no incluidos en la Fase 1A)</li> <li>Adultos con FR</li> <li>Mayores de 65 años</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |





Cada país establecerá su estrategia para priorizar poblaciones y SLIPE, como sociedad científica, puede proveer colaboraciones valiosas en la toma de decisiones.

**Mensajes claves:**

Hasta el momento la falta de tratamientos y vacunas eficaces ha impuesto la necesidad de medidas generales de protección individual y colectiva como el aislamiento, el distanciamiento físico, el uso de barbijo y el refuerzo de las medidas higiénicas. La respuesta inmune humoral inducida por vacuna, especialmente con producción de anticuerpos neutralizantes, y la inmunidad celular son cruciales para limitar la infección y prevenir la reinfección. En este contexto, el desarrollo de una vacuna eficaz resulta una prioridad de salud pública mundial, contribuyendo a la protección equitativa y la promoción del bienestar humano.





## 11. Estrategias de Comunicación en Vacunación contra Influenza - COVID-19

Roberto Debbag, MD

Digital Communication and Health Observatory.

Durante la pandemia COVID-19, el DC&HO ha estudiado lo que se habla y lo que se dice en cuanto a salud y presenta retos para una buena comunicación. El estudio trató de vacunas, su aceptación y su rechazo en redes (VARR) con el objetivo de estudiar la percepción y argumentos sociales sobre las vacunas y los movimientos antivacunas en América latina. El estudio se llevó a cabo del<sup>10-16</sup> de febrero de 2020 (diálogo prepandemia) en Latinoamérica (en español y portugués) y cubrió unas 110,000 publicaciones en redes sociales, que se analizaron utilizando principios de análisis de redes sociales.

Se encontró que el 82.7% de las comunicaciones estaban a cargo de grupos a favor de la vacunación, mientras que el 17.3% de las comunicaciones prepandemia estaban a cargo de grupos antivacunas. La comunicación utilizada por ambos grupos se clasificó a su vez en expresiva y argumental.

Para el movimiento antivacunas, las publicaciones expresivas se enfocan en la ficción de la utilidad de las vacunas, en las vacunas como castigo y en la ridiculización de las vacunas. Por otra parte, las publicaciones argumentales se enfocan en la conveniencia del gobierno o de los laboratorios, en la inescrupulosidad de los laboratorios, en la violación de las libertades personales o en la toxicidad de las vacunas.

Para el movimiento a favor de las vacunas, las publicaciones expresivas negaban los argumentos antivacunas, presentaban indignación ante sus argumentos y proponían la vacunación como sinónimo de solución. La expresión argumental propone que la vacuna funciona, que las vacunas pueden fallar, que las vacunas son necesarias ante enfermedades que, a pesar de ser necesarias, los políticos no gestionan adecuadamente su uso y que las vacunas son indicadores de bienestar social.

Esta polarización entre pro y antivacunas es mucho más evidente en redes sociales, ya que ambos grupos no se comunican tan frecuentemente en persona como lo hacen en redes sociales. El estudio reveló que:

- En términos de identidad, la comunidad antivacunas tiene autopercepción (i.e., sabe muy bien quién es) y el antivacunas se siente parte de este colectivo. Este fenómeno no se observó con la comunidad provacunas.
- En el diálogo, los colectivos médicos estaban ausentes.
- Existe mucho margen de mejor reputación en los sectores de la industria farmacéutica y del estado.
- Se da el modelo general de la “cámara de eco” pero con algunos puentes entre comunidades, generalmente detractoras.
- Los “enemigos” percibidos por la comunidad antivacunas son el sector farmacéutico y el estado. El “enemigo” percibido por la comunidad provacunas es la comunidad antivacunas.
- La comunidad antivacunas abunda más en tecnicismos que los provacunas.

Un estudio de seguimiento preguntó a pediatras latinoamericanos si se encontraban con padres antivacunas durante el mes previo y 35.3% reportó que sí. En más de la mitad de los casos, la principal fuente de información para cuestionar las vacunas era las redes sociales.

Un análisis de las posturas sociales estructurales encontró un grupo intermedio de personas (semivacunas) que, dentro del grupo de pacientes, aceptan las vacunas para sí mismos y para su familia, pero presentan dudas u objeciones a recibir vacunas nuevas, tal como la vacuna contra el SARS-CoV-2. Este nuevo grupo aparentemente es un derrame de las personas quienes creen en la ciencia, pero que sucumben ante la infodemia, las crisis de liderazgo, el hándicap en la reputación de la industria farmacéutica, la falta de pensamiento crítico y la falta de puntos cercanos de confianza con información en cambio constante.

Un seguimiento al cuarto mes de la pandemia encontró que el 62% de las Comunicaciones en Latinoamérica no tenía credibilidad sobre las recomendaciones adecuadas de la OMS. A medida que el conocimiento sobre las posibles vacunas contra SARS-CoV-2 aumentó, surgieron los grupos antivacunas—que ya existían, pero tomaron mayor fuerza con el video de “pandemia” de Judy Milkovits.<sup>126</sup>

La fórmula COVIDfake propone la construcción de las falsedades en las redes sociales que ponen a la población en riesgo:

"COVIDfake=" ( ["(DE)" ] ^"CE" "+IR+MRC" )/"APC"

donde una declaración escandalosa (DE) acerca de la alteración del genoma con vacunas de ARNm, potenciada por la CE, la cita de un experto, sumada con la identificación responsable (IR), como por ejemplo a industria farmacéutica y se suman las motivaciones reales de conspiración (MRC) todo sobre la arquitectura de la pseudociencia (APC), que se denomina distribución o viralización. Este fenómeno, la distribución del COVIDfake, es aceptado por la población porque se identifican con el fenómeno.

La comunicación de las nuevas vacunas de Oxford con Astra-Zeneca presentó tres picos en las redes. El primer pico ocurrió en julio y presentó el “aplauso” como tema principal ante el anuncio de la vacuna y la expectativa de que funcione, que requerirá 2 dosis y que se espera aprobación en el futuro cercano. El segundo pico ocurrió en agosto y se caracterizó porque se involucraron más participantes en la conversación y presentaron temas polémicos como la vacuna desarrollada en Rusia, la presencia de políticos y la posibilidad de producción local en Argentina. El tercer pico surgió en septiembre y se caracterizó por la duda ante la pausa del estudio en Inglaterra y los antivacunas utilizaron tal coyuntura para sembrar dudas sobre el ensayo clínico en general y la presencia de la industria farmacéutica.

### **Mensajes claves:**

- Existen nuevas vías de comunicación digital.
- Las redes sociales deben ser observadas para conocer el dialogo social sobre las vacunas.
- Tienen que ser consideradas como vías de comunicación comunitaria y a poblaciones específicas.
- Las estrategias de comunicación en vacunas deben contemplar nuevas vías de comunicación.

## **12. Mesa Redonda: PAI Nacionales e Influenza**

### *12.1. México*

Dr. José Luis Díaz Ortega

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, México.

Con la excepción del período invernal 2017-2018, el virus A(H1N1) ha dominado los picos endémicos de influenza en México. Sin embargo, se observó que los subtipos incluidos en la vacuna ese año no eran los subtipos incluidos en las vacunas. La mayoría de las defunciones ocurre en hombres (58%), en personas mayores de 40 años (85%), en personas con  $\geq 1$  comorbilidad (82%) y en personas sin antecedente de haberse vacunado (94%).

La justificación de una campaña de vacunación contra influenza en medio de la pandemia de COVID-19 es disminuir la confluencia de casos graves de influenza. Con esto, se espera disminuir el riesgo de saturación y desbordamiento de los servicios de salud, la insuficiencia de recursos humanos y materiales y el aumento de la mortalidad y letalidad por COVID-19, influenza e insuficiencia respiratoria aguda grave. Además, con una mayor amplitud de la intervención y mayor cobertura de vacunación se espera disminuir de costos de atención de casos graves de influenza, COVID-19 y de IRAC y aumentar la razón costo-efectividad de esta intervención.

Del 01 de octubre al 31 de marzo de 2021 se espera un avance en la cobertura cercano al 100% al 31 de diciembre de 2020. La vacunación contra influenza en México es universal, aunque existen grupos de mayor prioridad: niños de 6 a 35 meses de edad (2 dosis de 0.25 mL, con intervalo de 4 semanas), niños de 36 a 59 meses de edad (1 dosis de 0.5 mL aplicada en el periodo invernal si tiene antecedente de esquema de 2 dosis en algún periodo previo) y población  $\geq 60$  años de edad (1 dosis anual de 0.5 mL), mujeres embarazadas, personal de salud y población de 5 a 59 años de edad con comorbilidades y los residentes de centros de asistencia social para adultos mayores, residencias para enfermos crónicos psiquiátricos y reclusorios.

Las estrategias generales incluyen la capacitación al personal de salud con lineamientos, vacunación bajo condiciones de transmisión pandémica de SARS-CoV-2 y el principio de vacunación segura; la coordinación gubernamental e interinstitucional del sector público y privado; garantizar la vacunación de grupos objetivo y de riesgo y la promoción de la salud e información a la población.

Las estrategias especiales para el personal de salud, unidad de salud y usuarios del programa incluyen componentes universales, como la higiene de manos, el distanciamiento social, el uso de equipo de protección y la conservación y limpieza de las áreas. Además, las estrategias especiales incluyen componentes diferenciados acorde al semáforo epidemiológico. Tales estrategias incluyen la vacunación en puestos semifijos y móviles, la vacunación casa a casa y las actividades de bloqueo.

En las personas que han sufrido de COVID-19 y sin secuelas se esperará 10 días posteriores a la recuperación en casos de enfermedad leve y moderada que no requirieron ventilación mecánica ni hospitalización prolongada antes de vacunar contra la influenza.

El semáforo epidemiológico en México tiene cuatro colores y, a partir de distintos indicadores, define las estrategias a seguir. Para la vacunación, estas son las definiciones:

Rojo (máximo), naranja (alto) y amarillo (medio)

- Vacunación en establecimientos de salud
- Cita telefónica o por internet.
- Triaje: evitar contacto de personas a vacunar con pacientes con signos y síntomas respiratorios.
- Reducir estancia en el establecimiento de salud.
- Medidas de higiene personal y sana distancia en demandantes de vacunación.
- Vacunación en asilos, reclusorios y en su caso espacios en donde estén grupos cautivos
- Agendar visitas de equipos de vacunación a estos lugares.
- Mismas medidas de higiene y distancia que en las unidades de salud.

Verde (bajo)

- Además de lo anterior, vacunación en la comunidad

## 12.2. Perú y Subregión Andina

Carlos Castillo Solórzano, MD

Asesor en Vacunas e Inmunizaciones, Perú.

Con la pandemia COVID-19 hemos visto una caída en la vigilancia epidemiológica. A pesar del silencio epidemiológico, se anticipa la co-circulación de SARS-CoV-2 e influenza. En el caso de la subregión andina y el Perú, se anticipa que la vacuna contra SARS-CoV-2 estará disponible para su administración al mismo tiempo que se debe administrar la vacuna contra influenza. En Perú se estima que 1 de cada 10 personas tienen influenza al año. Sin embargo, en 2020 se explica que las medidas preventivas para COVID-19 y la falta de vigilancia pueden explicar la disminución en el pico epidemiológico de influenza.

En la región hay una cocirculación de otros virus respiratorios, como el VSR. A pesar de que en Perú circula principalmente la influenza A (H3N2), influenza B (Yamagata) en 54% de los casos e influenza A (H1N1). Este comportamiento hizo que Perú replanteara el cambio de una vacuna trivalente a una vacuna tetravalente, que también requería estudios de costo-efectividad. También se debe anotar que el norte de Perú presentó brotes de influenza durante el verano. En la campaña de 2019 en Perú se demostró que el 51.8% de los casos de influenza tipo B fueron causados por la influenza B, linaje Yamagata, que no estaba incluida en la vacuna. En resumen, la variabilidad genética es una característica del virus que lo hace impredecible y que justifica la implementación de la vacuna tetravalente.

Los diferentes servicios de salud se han afectado dramáticamente en el contexto de la pandemia y la cobertura de vacunación contra influenza no escapa de esta realidad.

En Perú se observa una dramática disminución de la cobertura en los grupos prioritarios pediátricos (i.e., menores de 1 año niños de 1 año), y se observó un ligero aumento en la cobertura vacunal en adultos mayores de 60 años.<sup>127</sup>

Entre enero y febrero, Perú inició el diseño de un estudio de costo-efectividad de la vacuna contra influenza, en donde se analizaron cuatro criterios. Primero, se analizó la carga de la enfermedad, que se estima entre 3 y 5 millones de casos graves y entre 290,000 y 650,000 muertes en el mundo.<sup>7</sup> Segundo, la influenza genera un alto consumo de servicios de salud y ausentismo laboral, muchas veces subestimada en los países de ingresos medios y bajos.<sup>128</sup> Tercero, la cocirculación de linajes de influenza B es impredecible y representa, en promedio, 20% a 30% de las cepas circulantes en el mundo durante las mismas temporadas en las mismas regiones.<sup>41</sup> Por último, la eficacia vacunal contra influenza B se reduce entre 20% y 25% cuando hay una discordancia antigénica con los linajes de influenza B circulantes.<sup>129-130</sup>

A pesar de que existen estudios de costo-efectividad sobre la vacunación contra influenza en México,<sup>131</sup> EUA<sup>132</sup> y Brasil, Colombia y Panamá.<sup>133</sup> Siguiendo este ejemplo, Perú desea establecer su propio perfil epidemiológico y levantar sus datos de costo-efectividad con la epidemiología local.

Por otra parte, la pandemia por SARS-CoV-2 resultó en un promedio de disponibilidad de camas en UCI menor al 15% en Perú. Se estima que la vacuna contra influenza implementada en Perú durante la pandemia tuvo una efectividad de 31.6% en la reducción de las hospitalizaciones.<sup>134</sup> Por ende, la vacunación contra influenza resultó ser estratégica en la reducción del impacto de la pandemia, ya que redujo el número de muertes por influenza, redujo los ingresos y el tiempo de estancia hospitalaria en las UCIs y redujo la probabilidad de ingresos hospitalarios en la población pediátrica. Es en las condiciones de mayor gravedad en donde se observa los mayores indicadores de efectividad de la vacuna.

### **Mensajes claves:**

- En general, la actividad de detección de influenza es muy baja en la subregión andina y en el Perú durante la pandemia por SARS-CoV-2.
- Siempre que sea posible, se debe continuar la vigilancia de la influenza a través de muestras de laboratorio para la gripe y para el SARS-CoV-2.
- Existe una actividad elevada de SARS-CoV-2, con tendencia al aumento en algunos países y subregiones.
- Se debe prevenir lo prevenible, reduciendo así la carga sobre los sistemas de salud y el riesgo de contraer la influenza.
- En cuanto la vacunación contra SARS-CoV-2 esté disponible, se debe implementar un sistema de vacunación simultánea contra influenza y SARS-CoV-2.

### *12.3. Brasil*

Dra. Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato

Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasil.

La campaña de influenza ha identificado grupos prioritarios. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, fue necesario priorizar las poblaciones en fases. La Fase 1 inició en marzo de 2020 con los adultos mayores y trabajadores de la salud y logró una cobertura de 120.03% de vacunación. La Fase 2 inició en abril y logró un 87.36% de vacunación al incluir pacientes con enfermedades crónicas, población indígena, miembros de las fuerzas de salvamento y seguridad, camioneros y conductores y recolectores de transporte público, trabajadores portuarios y el sistema penitenciario. La Fase 3 se implementó en mayo y logró un 54.58% de cobertura en dos etapas: primero con los niños de 6 meses a 5 años, las mujeres embarazadas y puérperas y las personas con discapacidad y, una semana después, en la segunda etapa se incluyó a las personas entre 55 y 59 años y los docentes.

En Brasil, la estrategia de vacunación contra influenza durante la pandemia de SARS-CoV-2 se enfocó en cinco áreas prioritarias:

1. Planeamiento de la vacunación, con la convocatoria de grupos prioritarios definidos en diferentes períodos y nunca con aglomeraciones. La campaña se preparó en 30 días con un cronograma de entrega negociado con el laboratorio productor. Se incluyeron nuevos grupos prioritarios que requirieron adquisición de un mayor número de dosis de vacuna. Hubo una intensa integración de Vigilancia con Atención Primaria y otras áreas técnicas relacionadas con el público objetivo de la campaña. Además, hubo mayor articulación interministerial con los Ministerios de Justicia, Educación e Infraestructura, además de asociaciones con sociedades científicas, de clases y sindicatos de la clase trabajadora.
2. Comunicación con la población. Con el objetivo de sensibilizar y movilizar a la sociedad sobre la importancia de la vacunación y los beneficios para la salud individual y colectiva, se involucraron medios de comunicación, espacios publicitarios en televisión, anuncios de radio, anuncios en revistas, carteles y piezas para el entorno en línea. Estos medios ayudaron a la difusión de información general, veraz y objetiva sobre prevención de riesgos para la salud, seguridad de las vacunas, la importancia de respetar los plazos de convocatoria de cada grupo prioritario y se dio respuesta a las inquietudes y dudas más frecuentes de la población y de los medios de comunicación.
3. Estrategias de vacunación. La vacunación de rutina fue suspendida por un breve período, dada la necesidad de distanciamiento social y la capacidad de servicio limitada. Cada gerente definió, de la mejor manera posible, las estrategias para mantener las actividades de inmunización, considerando el escenario de transmisión actual de COVID-19 y la capacidad instalada disponible.
4. Gestión de resultados. Hubo un seguimiento diario de los resultados del Sistema de Información, con difusión de información y solicitud de apoyo a diferentes actores estratégicos.
5. Seguridad de los profesionales involucrados en la vacunación, para su protección y la protección de todos. Esto requirió organizar los servicios (tales como salas de espera con distanciamiento social, áreas de cribado por síntomas respiratorio) y la emisión de señales en los entornos de vacunación.



Entre las barreras observadas para la vacunación contra influenza durante la pandemia por SARS-CoV-2, encontramos las recomendaciones para el distanciamiento social impuestas por la pandemia, el miedo de la población a estar expuesta al virus y la necesidad de cumplir con las medidas para prevenir la propagación del SARS-CoV-2. Muchos servicios de salud se vieron obligados a adecuar sus rutinas, lo que dificultó el acceso de la población a la vacunación. Algunos factores estructurales (e.g., horario de apertura de las salas de vacunas y disminución de los recursos humanos en las salas de vacunas) llevaron a una importante reducción en la demanda de vacunación en 2020, lo que puede haber intensificado la caída en la cobertura de vacunas observada en Brasil desde 2016. Las prioridades de vacunación dieron como resultado un gran contingente de niños no vacunados y mujeres embarazadas durante el período de la campaña.

#### *12.4. Paraguay*

Soraya Araya, MD

Directora del PAI, Paraguay.

Paraguay es un país sudamericano con 136,000 habitantes, dividido en 18 regiones sanitarias. Cuenta con 4000 vacunatorios y la vacunación contra la influenza se implementó desde el año 2005. En el 2020, se adquirieron 1.2 millones de dosis para vacunar a 600,000 niños y 600,000 adultos. Las vacunas estuvieron disponibles desde el 13 de abril y la vacunación se llevó a cabo por etapas para evitar la aglomeración. Se incorporó el agendamiento telefónico en los vacunatorios.

Durante la Etapa 1 (3 al 27 de abril), se vacunó a los trabajadores de la salud y a los adultos de 60 años o más. La Etapa 2 (20 de abril al 20 de mayo) se adelantó para poder llegar oportunamente a los niños de 6 a 36 meses, a las embarazadas, a los enfermos crónicos de 3 a 59 años con enfermedades que predisponen a formas graves de influenza (i.e., asma, diabetes, cardiopatía congénita, tumor de órgano sólido, oncohematológicos en etapa de remisión completa, trasplantados de órganos sólidos), y a la población indígena.

La Etapa 3 arrancó hasta agotar el inventario, cubriendo a las personas privadas de libertad y los trabajadores esenciales (i.e., policías, bomberos, militares, trabajadores de supermercados, docentes de nivel inicial y primaria). Además, se instaló un vacunómetro en la página web del PAI con el fin de estimular la vacunación y la estrategia fue comunicada por medios radiales y televisivos y a través de la página web del PAI. También se llevaron a cabo talleres para padres y trabajadores de la salud para hablar de los beneficios de la vacunación contra la influenza y este modo elevar la cobertura en niños.

La vacunación se realizó de manera institucional, puestos fijos en escuelas, clubes, iglesias, cooperativas, vacunación del móvil, visitas a hogares geriátricos, agendamiento telefónico para vacunación domiciliaria a personas con discapacidad o en situación de abandono. Durante el lanzamiento participaron el presidente y el ministro de salud y, como resultado, la cantidad de vacunados fue llamativamente mayor en el año 2020 en relación con los años anteriores. Para el mes de junio, la cantidad de dosis se habían agotado, razón por la cual se solicitaron dosis adicionales a la OPS para completar la vacunación de la población estimada, superando con creces la cantidad de dosis aplicadas durante los años anteriores.

Al igual que Brasil, Paraguay cuenta con denominadores débiles para la población, sobre todo para la población crónica. Por esta razón, la comparación se estableció con base en las dosis utilizadas. Esta comparación reveló un aumento de 58% de los adultos de 60 años o más, 11% en los enfermos crónicos y 100% en la cantidad de trabajadores de la salud que fueron captados.

En cuanto a logros, se utilizó la vacunación como política de gobierno, la estrategia de comunicación fue enfocada a los beneficios de la vacunación, se redactó el consenso vacunación en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 con la colaboración del Comité Técnico asesor de inmunizaciones, la vacunación móvil tuvo muy buena aceptación al igual que la vacunación domiciliaria a personas con discapacidad motora, se implementaron vacunatorios provisorios fuera de los hospitales con acceso aparte para distanciar a las personas que requerían vacunaciones de los pacientes con síntomas respiratorios. Como resultado, se logró una vacunación oportuna del 13 de abril al 15 de julio, al aplicar la totalidad de las dosis y requiriendo dosis adicionales.

Entre las barreras estuvieron el temor al contagio por SARS-CoV-2 y la restricción de la circulación, que afectó la afluencia de niños y embarazadas a los vacunatorios. Hubo poco apego al agendamiento telefónico, pero llama la atención la falsa contraindicación de la vacunación contra la influenza para la embarazada. Esto conllevó que la cantidad de embarazadas fuera igual a la del año anterior y fuera más baja en relación con los demás grupos de riesgo. Por ende, es preciso que dar más información a los ginecólogos y trabajar en equipo entre el PAI y la Sociedad Paraguaya de Ginecología. Además, se deben mejorar los denominadores de enfermos crónicos.

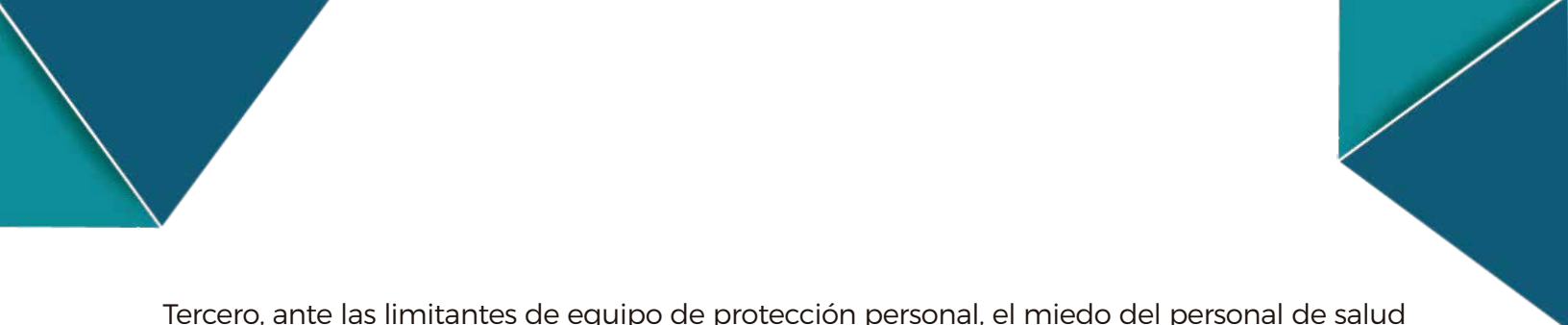
Es notable que durante el en el año 2019 hubo 682 casos de influenza, mientras que durante el 2020, con una mayor afluencia de personas a los vacunatorios, se logró una vacunación oportuna y solo se reportaron 38 casos, que representan un descenso del 95%.

#### *12.5. El Salvador*

Mario Gamero, MD

Ministerio de Salud, El Salvador.

Al inicio de la pandemia por COVID-19, el personal médico y paramédico de El Salvador estuvo aprehensivo en la forma de examinar pacientes con procesos respiratorios. De enero a marzo de 2020 no hubo mayores problemas con la trazabilidad y toma de muestras de las enfermedades respiratorias, aunque hubo dificultades para catalogar algunos virus influenza. Luego de la vacunación, fue un gran reto hacer el diagnóstico diferencial entre enfermedad por influenza y COVID-19. Se han propuesto varias razones por las cuales disminuyó la vigilancia de enfermedad parecida a influenza en El Salvador. Primero, la gente permaneció en casa y sin salir, lo cual redujo las consultas a nivel nacional, tanto en hospitales como en unidades primarias de salud. Segundo, los centros hospitalarios manejaron los casos respiratorios como sospecha de COVID-19 y, por lo tanto, los pacientes no eran examinados de una manera completa en busca de influenza.



Tercero, ante las limitantes de equipo de protección personal, el miedo del personal de salud a contagiarse y la falta de medios de transporte, la toma de muestras respiratorias se vio comprometida, especialmente en lugares lejanos a la ciudad capital de San Salvador.

Por las razones listadas, la vigilancia epidemiológica por influenza se ha visto comprometida y las tasas que se han captado no son del todo confiables debido a múltiples factores externos. La cobertura de la primera dosis de vacuna contra influenza en niños menores de un año se estima en 83%, aunque la cobertura de la segunda dosis disminuyó significativamente a 44%. La cobertura en embarazadas fue del 30% y 78% en el personal de salud. Se colocaron 212,395 dosis colocadas personal esencial y 485,234 a otros grupos prioritarios, para un total vacunado de 1,000,200. En comparación con los años anteriores y tomando en cuenta un estimado de población de 6 millones de salvadoreños, las coberturas de vacunación contra influenza disminuyeron.

Las estrategias utilizadas este año incluyeron la vacunación intramural, la vacunación casa a casa, en donde el personal médico y paramédico se desplazaba en cantones en ciudades pequeñas, logrando un 100% de vacunación en los hogares de adultos mayores. Además se implementó vacunación en sitios frecuentemente visitados por la población, tales como bancos, supermercados, casas comunales, entradas a colonias populosas. Además, también se llegó a los sitios de trabajo del personal esencial para coordinar con los hospitales privados, que usualmente no intervenían con vacunaciones. Así mismo, se aprovechó para vacunar durante la entrega de paquetes agrícolas durante la pandemia.

Las fortalezas del programa incluyen la coadministración oportuna de la vacuna contra influenza con otras vacunas con apoyo de la Dirección Nacional de Medicamentos en la liberación inmediata y rápida la vacuna y de laboratorio de control de calidad en la inspección de los lotes. A través del Ministerio de Salud, se implementó una orden de entregar en forma expedita la vacuna, unas 24 horas luego de su llegada, lo cual es tiempo récord. Esta acción permitió que se iniciara lo más pronto posible. También recibimos aceptación de las estrategias innovadoras, como la vacunación en bancos privados o durante la entrega de paquetes agrícolas.

Las limitantes incluyeron retraso en el embarque de jeringuillas desechables para la vacunación masiva, además de las medidas de confinamiento y la falta de transporte público, que preocupaban a los padres y limitaban las visitas a los centros de vacunación con sus hijos.



## Referencias

1. Rotrosen ET, Neuzil KM. Influenza: A Global Perspective. *Pediatr Clin North Am*. Aug 2017;64(4):911-936. doi:10.1016/j.pcl.2017.03.007
2. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jan 4 2018;67(5152):1419-1427. doi:10.15585/mmwr.mm675152e1
3. National Safety Council. Preliminary semiannual estimates. Accessed January 13, 2020, <https://injuryfacts.nsc.org/motor-vehicle/overview/preliminary-estimates/>
4. Doherty PC, Turner SJ, Webby RG, Thomas PG. Influenza and the challenge for immunology. *Nat Immunol*. May 2006;7(5):449-55. doi:10.1038/ni1343
5. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. Sep 2013;12(9):1085-94. doi:10.1586/14760584.2013.824709
6. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. Nov 17 2006;24(47-48):6812-22. doi:10.1016/j.vaccine.2006.07.042
7. WHO. Influenza (seasonal): Fact sheet. Accessed January 13, 2021, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
8. WHO. WHO position paper on influenza vaccines - November 2012. *Weekly Epidemiological Record*. 2012;87(47):491-476.
9. CDC. Overview of influenza surveillance in the United States. Accessed January 13, 2021, <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>
10. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Oct 2002;156(10):986-91. doi:10.1001/archpedi.156.10.986
11. Oxford J, Berezin EN, Courvalin P, et al. The survival of influenza A(H1N1)pdm09 virus on 4 household surfaces. *Am J Infect Control*. Apr 2014;42(4):423-5. doi:10.1016/j.ajic.2013.10.016
12. Simmerman JM, Suntarattiwong P, Levy J, et al. Influenza virus contamination of common household surfaces during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Bangkok, Thailand: implications for contact transmission. *Clin Infect Dis*. Nov 1 2010;51(9):1053-61. doi:10.1086/656581
13. PAHO. Weekly influenza report EW 47. Accessed January 13, 2021, <https://www.paho.org/en/file/78529/download?token=Svc3mAUM>
14. WHO. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Accessed January 13, 2021, [https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/)
15. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. Aug 21 2020;69(8):1-24. doi:10.15585/mmwr.rr6908a1
16. Escobar-Diaz F, Bibiana Osorio-Merchan M, De la Hoz-Restrepo F. [Reasons some children under 5 do not get vaccinated in four Colombian cities/Motivos por que nao sao vacinadas criancas menores de cinco anos em quatro cidades colombianas]. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e123. doi:10.26633/RPSP.2017.123
17. RAND Health. Seasonal Flu Vaccination: Why Don't More Americans Get It? RAND Corporation. Accessed January 13, 2021, [https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research\\_briefs/2011/RAND\\_RB9572.pdf](https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_briefs/2011/RAND_RB9572.pdf)
18. SAGE. Vaccines against influenza WHO 2012;
19. PAHO. Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases. Accessed January 13, 2021, <https://www.paho.org/en/tag/technical-advisory-group-tag-vaccine-preventable-diseases>
20. WHO. WHO/UNICEF Joint Reporting Process. Accessed January 13, 2021, [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/routine/reporting/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/en/)
21. Durand LO, Cheng PY, Palekar R, et al. Timing of influenza epidemics and vaccines in the American tropics, 2002-2008, 2011-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. May 2016;10(3):170-5. doi:10.1111/irv.12371

22. Sofia Arriola C, El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults-Data from South America, 2013-2017. A test negative design. *Vaccine*. Dec 10 2019;3:100047. doi:10.1016/j.jvacx.2019.100047
23. Ropero Alvarez AM, Vilajeliu A, Magarinos M, et al. Enablers and barriers of maternal and neonatal immunization programs in Latin America. *Vaccine*. Sep 14 2020;doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.051
24. Fauzia Malik A, Belizan M, Gutierrez M, et al. Pregnant women's perspectives about maternal immunization in Latin America. *Vaccine*. Sep 22 2020;doi:10.1016/j.vaccine.2020.09.009
25. Arriola CS, Vasconez N, Thompson M, et al. Factors associated with a successful expansion of influenza vaccination among pregnant women in Nicaragua. *Vaccine*. Feb 17 2016;34(8):1086-90. doi:10.1016/j.vaccine.2015.12.065
26. Palekar R, Rodriguez A, Avila C, et al. Patterns of influenza B circulation in Latin America and the Caribbean, 2010-2017. *PLoS One*. 2019;14(8):e0219595. doi:10.1371/journal.pone.0219595
27. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. Mar 31 2018;391(10127):1285-1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2
28. PAHO. The Immunization Program in the Context of the COVID-19 Pandemic. Accessed January 13, 2021, <https://www.paho.org/en/documents/immunization-program-context-covid-19-pandemic-march-2020>
29. WHO. WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Accessed January 13, 2021, <https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-seasonal-influenza-vaccination-recommendations-during-the-covid-19-pandemic>
30. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv*. Jun 26 2020;doi:10.1101/2020.06.24.20129817
31. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. Dec 11 2020;doi:10.1136/bmjebm-2020-111549
32. Ropero-Alvarez AM, Whittembury A, Kurtis HJ, dos Santos T, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C. Pandemic influenza vaccination: lessons learned from Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. Jan 20 2012;30(5):916-21. doi:10.1016/j.vaccine.2011.11.092
33. Ropero-Alvarez AM, Whittembury A, Bravo-Alcantara P, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Velandia-Gonzalez M. Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. Jan 1 2015;33(1):187-92. doi:10.1016/j.vaccine.2014.10.070
34. Ropero-Alvarez AM, El Omeiri N, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C. Influenza vaccination in the Americas: Progress and challenges after the 2009 A(H1N1) influenza pandemic. *Hum Vaccin Immunother*. Aug 2 2016;12(8):2206-2214. doi:10.1080/21645515.2016.1157240
35. WHO. Report of the WHO pandemic influenza A( H1N1) vaccine deployment initiative. Accessed January 13, 2021, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44795>
36. Pavia A. One hundred years after the 1918 pandemic: new concepts for preparing for influenza pandemics. *Curr Opin Infect Dis*. Aug 2019;32(4):365-371. doi:10.1097/QCO.0000000000000564
37. PAHO. Summary of the Status of National Immunization Programs during the COVID-19 Pandemic. Accessed January 13, 2021, <https://www.paho.org/en/documents/summary-status-national-immunization-programs-during-covid-19-pandemic-july-2020>
38. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de circulación de virus respiratorios. January 2021. <https://www.ispch.cl/biomedico/vigilancia-de-laboratorio/ambitos-de-vigilancia/vigilancia-virus-respiratorios/informes-virus-respiratorios/?y=2020>
39. NSW Government. COVID-19 Weekly Surveillance in NSW: Epidemiological Week 50, Ending 12 December 2020. 2020. Accessed February 22, 2020. <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/covid-19/Documents/covid-19-surveillance-report-20201212.pdf>
40. Gentile A, Paget J, Bellei N, et al. Influenza in Latin America: A report from the Global Influenza Initiative (GII). *Vaccine*. May 6 2019;37(20):2670-2678. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.081
41. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses*. Aug 2015;9 Suppl 1:3-12. doi:10.1111/irv.12319



42. Caini S, Alonso WJ, Balmaseda A, et al. Characteristics of seasonal influenza A and B in Latin America: Influenza surveillance data from ten countries. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174592. doi:10.1371/journal.pone.0174592
43. Torres JP. presented at: ESPID; 2016; Brighton, UK.
44. Mosterin A. presented at: ESPID; 2019; Ljubljana, Slovenia.
45. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. May 2020;20(5):533-534. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1
46. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. Aug 2020;43(4):328-333. doi:10.1016/j.bj.2020.04.007
47. Khorramdelazad H, Kazemi MH, Najafi A, Keykhaee M, Zolfaghari Enameh R, Falak R. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of Co-infection. *Microb Pathog*. Nov 3 2020;104554. doi:10.1016/j.micpath.2020.104554
48. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. Jan 2021;21(1):3-5. doi:10.1016/S1473-3099(20)30783-0
49. Song X, Delaney M, Shah RK, Campos JM, Wessel DL, DeBiasi RL. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. *JAMA Netw Open*. Sep 1 2020;3(9):e2020495. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20495
50. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. Feb 26 2015;372(9):835-45. doi:10.1056/NEJMoa1405870
51. Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev*. Apr 2008;21(2):274-90, table of contents. doi:10.1128/CMR.00045-07
52. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandao MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. Aug 2020;55(8):1892-1899. doi:10.1002/ppul.24885
53. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. Apr 9 2011;377(9773):1264-75. doi:10.1016/S0140-6736(10)61459-6
54. Jacot D, Greub G, Jaton K, Opota O. Viral load of SARS-CoV-2 across patients and compared to other respiratory viruses. *Microbes Infect*. Nov - Dec 2020;22(10):617-621. doi:10.1016/j.micinf.2020.08.004
55. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. May 2009;9(5):291-300. doi:10.1016/S1473-3099(09)70069-6
56. Lessler J, Brookmeyer R, Reich NG, Nelson KE, Cummings DA, Perl TM. Identifying the probable timing and setting of respiratory virus infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Aug 2010;31(8):809-15. doi:10.1086/655023
57. Secretaría de Salud (Mexico). Actualización de la Definición Operacional de Caso Sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral. Accessed January 13, 2021, [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/573732/Comunicado\\_Oficial\\_DOC\\_sospechoso\\_ERV\\_240820.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/573732/Comunicado_Oficial_DOC_sospechoso_ERV_240820.pdf)
58. Solomon DA, Sherman AC, Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA*. Oct 6 2020;324(13):1342-1343. doi:10.1001/jama.2020.14661
59. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. Oct 2020;22(9):481-488. doi:10.1016/j.micinf.2020.05.016
60. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child*. Jul 2020;105(7):618-619. doi:10.1136/archdischild-2020-319474
61. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. Nov 17 2020;doi:10.1111/apa.15673
62. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. Sep 1 2020;174(9):902-903. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3651



63. Singh T, Heston SM, Langel SN, et al. Lessons From COVID-19 in Children: Key Hypotheses to Guide Preventative and Therapeutic Strategies. *Clin Infect Dis*. Nov 5 2020;71(8):2006-2013. doi:10.1093/cid/ciaa547
64. Kuitunen I, Artama M, Makela L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J*. Dec 2020;39(12):e423-e427. doi:10.1097/INF.0000000000002845
65. Nolen LD, Seeman S, Bruden D, et al. Impact of Social Distancing and Travel Restrictions on non-COVID-19 Respiratory Hospital Admissions in Young Children in Rural Alaska. *Clin Infect Dis*. Sep 5 2020;doi:10.1093/cid/ciaa1328
66. Wei JS. How lethal is SARS-CoV-2 pneumonia when compared with respiratory syncytial virus and influenza in young children? *Aust J Gen Pract*. Oct 2020;49(10):683-686. doi:10.31128/AJ-GP-04-20-5357
67. Ison MG. Antivirals and resistance: influenza virus. *Curr Opin Virol*. Dec 2011;1(6):563-73. doi:10.1016/j.coviro.2011.09.002
68. Hayden FC, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. Sep 6 2018;379(10):913-923. doi:10.1056/NEJMoa1716197
69. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. Oct 2020;20(10):1204-1214. doi:10.1016/S1473-3099(20)30004-9
70. Burney LE. Influenza immunization: Statement. *Public Health Rep*. Oct 1960;75(10):944.
71. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. Aug 6 2010;59(RR-8):1-62.
72. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol*. Apr 2010;115(4):717-726. doi:10.1097/AOG.0b013e3181d57947
73. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 2011;205(1):10-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.12.033
74. PAHO. Maternal and Neonatal Immunization Field Guide for Latin America and the Caribbean. Accessed January 13, 2021, <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34150>
75. WHO. How to implement influenza vaccination of pregnant women: An introduction manual for national immunization programme managers and policy makers. Accessed January 13, 2021, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250084/WHO-IVB-16.06-eng.pdf?sequence=1>
76. Razzaghi H, Kahn KE, Black CL, et al. Influenza and Tdap Vaccination Coverage Among Pregnant Women - United States, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Oct 2 2020;69(39):1391-1397. doi:10.15585/mmwr.mm6939a2
77. Ding H, Black CL, Ball S, et al. Influenza Vaccination Coverage Among Pregnant Women - United States, 2016-17 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Sep 29 2017;66(38):1016-1022. doi:10.15585/mmwr.mm6638a2
78. Ding H, Black CL, Ball S, et al. Influenza (Flu): Pregnant women vaccination coverage. Accessed January 13, 2021, [https://www.cdc.gov/flu/fluview/pregnant-coverage\\_1516estimates.htm#](https://www.cdc.gov/flu/fluview/pregnant-coverage_1516estimates.htm#)
79. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016. *Clin Infect Dis*. Apr 24 2019;68(9):1444-1453. doi:10.1093/cid/ciy737
80. Omer SB, Clark DR, Aqil AR, et al. Maternal Influenza Immunization and Prevention of Severe Clinical Pneumonia in Young Infants: Analysis of Randomized Controlled Trials Conducted in Nepal, Mali and South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. May 2018;37(5):436-440. doi:10.1097/INF.0000000000001914
81. Nunes MC, Cutland CL, Jones S, et al. Efficacy of Maternal Influenza Vaccination Against All-Cause Lower Respiratory Tract Infection Hospitalizations in Young Infants: Results From a Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2017;65(7):1066-1071. doi:10.1093/cid/cix497

82. Katz J, Englund JA, Steinhoff MC, et al. Nutritional status of infants at six months of age following maternal influenza immunization: A randomized placebo-controlled trial in rural Nepal. *Vaccine*. Dec 4 2017;35(48 Pt B):6743-6750. doi:10.1016/j.vaccine.2017.09.095
83. CDC. Key updates for Week 45, ending November 7, 2020. Accessed January 13, 2021, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/pdf/covidview-11-13-2020.pdf>
84. Jacobs K, Posa M, Spellicy W, Otero J, Kelly M. Adult Caregiver Influenza Vaccination Through Administration in Pediatric Outpatient Clinics: A Cocooning Healthcare Improvement Project. *Pediatr Infect Dis J*. Sep 2018;37(9):939-942. doi:10.1097/INF.0000000000001970
85. Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. Mar 4 2018;14(3):772-789. doi:10.1080/21645515.2017.1348442
86. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. Mar 10 1999;281(10):908-13. doi:10.1001/jama.281.10.908
87. Restivo V, Costantino C, Bono S, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother*. Mar 4 2018;14(3):724-735. doi:10.1080/21645515.2017.1321722
88. Imai C, Toizumi M, Hall L, Lambert S, Halton K, Merollini K. A systematic review and meta-analysis of the direct epidemiological and economic effects of seasonal influenza vaccination on healthcare workers. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198685. doi:10.1371/journal.pone.0198685
89. WHO. How to implement seasonal influenza vaccination of health workers: An introduction manual for national immunization programme managers and policy makers. Accessed January 13, 2021, [https://www.who.int/immunization/documents/ISBN\\_9789241515597/en/](https://www.who.int/immunization/documents/ISBN_9789241515597/en/)
90. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA, Healthcare Infection Control Practices Advisory C, Advisory Committee on Immunization P. Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. Feb 24 2006;55(RR-2):1-16.
91. Talbot TR, Babcock H, Caplan AL, et al. Revised SHEA position paper: influenza vaccination of healthcare personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Oct 2010;31(10):987-95. doi:10.1086/656558
92. Bish A, Yardley L, Nicoll A, Michie S. Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: a systematic review. *Vaccine*. Sep 2 2011;29(38):6472-84. doi:10.1016/j.vaccine.2011.06.107
93. La Torre G, Mannocci A, Ursillo P, et al. Prevalence of influenza vaccination among nurses and ancillary workers in Italy: systematic review and meta analysis. *Hum Vaccin*. Jul 2011;7(7):728-33. doi:10.4161/hv.7.7.15413
94. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Toletone A, et al. Susceptibility to vaccine-preventable diseases and vaccination adherence among healthcare workers in Italy: A cross-sectional survey at a regional acute-care university hospital and a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. Feb 2017;13(2):470-476. doi:10.1080/21645515.2017.1264746
95. Ministerio de Salud (Colombia). Boletín Epidemiológico Semanal: Semana Epidemiológica 48. Accessed January 13, 2021, [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_48.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_48.pdf)
96. Wang TL, Jing L, Bocchini JA, Jr. Mandatory influenza vaccination for all healthcare personnel: a review on justification, implementation and effectiveness. *Curr Opin Pediatr*. Oct 2017;29(5):606-615. doi:10.1097/MOP.0000000000000527
97. Burls A, Jordan R, Barton P, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable--is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine*. May 8 2006;24(19):4212-21. doi:10.1016/j.vaccine.2005.12.043
98. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*. Jan 8 2000;355(9198):93-7. doi:10.1016/S0140-6736(99)05190-9
99. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. Sep 19 2017;167(6):394-409. doi:10.7326/M17-0848

100. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship. *J Clin Microbiol.* Mar 2017;55(3):715-723. doi:10.1128/JCM.02264-16
101. CDC. Overview of influenza testing methods. Accessed January 13, 2021, <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>
102. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* Mar 5 2019;68(6):e1-e47. doi:10.1093/cid/ciy866
103. CDC. Algorithm: Interpreting influenza testing results when influenza is circulating. Accessed January 13, 2021, <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/algorithm-results-circulating.htm>
104. Kozel TR, Burnham-Marusch AR. Point-of-Care Testing for Infectious Diseases: Past, Present, and Future. *J Clin Microbiol.* Aug 2017;55(8):2313-2320. doi:10.1128/JCM.00476-17
105. CDC. Laboratory quality: Waived testing. Accessed January 13, 2021, <https://www.cdc.gov/lab-quality/waived-tests.html>
106. FDA. CLIA waiver by application. Accessed January 13, 2021, <https://www.fda.gov/medical-devices/ivd-regulatory-assistance/clia-waiver-application>
107. CDC. Influenza (Flu): Nucleic acid detection based tests. Accessed January 13, 2021, <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-nucleic-acid-detection.html>
108. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). Accessed January 13, 2021, <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA>
109. AAP Committee on Infectious Diseases, Brady MT, Jackson MA, Kimberlin DW, Long SS. Red Book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases. 30th edition. ed. American Academy of Pediatrics; 2015.
110. Hayden FG, Palese PA. Influenza virus. *Clinical virology.* Churchill Livingstone; 1997:911-942.
111. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* Oct 15 2010;51(8):887-94. doi:10.1086/656408
112. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics.* Dec 2013;132(6):e1539-45. doi:10.1542/peds.2013-2149
113. Peters PH, Moscona A, Schulman KL, Barr CE. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000-2005. *Medscape J Med.* Jun 4 2008;10(6):131.
114. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* Feb 2001;20(2):127-33. doi:10.1097/00006454-200102000-00002
115. Tregnaighi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med.* Jun 2014;11(6):e1001657. doi:10.1371/journal.pmed.1001657
116. Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J.* Aug 2020;39(8):700-705. doi:10.1097/INF.0000000000002747
117. Kamps BS, Hoffmann C. Covid Reference. 6 ed. Steinhäuser Verlag; 2021.
118. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Plotkin's vaccines. Seventh edition. ed. Elsevier; 2018.
119. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis.* Aug 25 2020;doi:10.1093/cid/ciaa1275
120. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* Jan 2021;21(1):52-58. doi:10.1016/S1473-3099(20)30764-7
121. European Centre for Disease Prevention and Control. Threat Assessment Brief: Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-shedding-threat-assessment-brief.pdf>
122. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Sep 22 2020;117(38):23652-23662. doi:10.1073/pnas.2008281117

123. WHO. The COVID-19 candidate vaccine landscape and tracker. Accessed February 22, 2021, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
124. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. May 21 2020;382(21):1969-1973. doi:10.1056/NEJMp2005630
125. Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. COVAX: CEPI's response to COVID-19. Accessed January 13, 2021, <https://cepi.net/COVAX/>
126. Newman S. Seen 'Plandemic'? We Take A Close Look At The Viral Conspiracy Video's Claims. Accessed January 13, 2021, <https://www.npr.org/2020/05/08/852451652/seen-plandemic-we-take-a-close-look-at-the-viral-conspiracy-video-s-claims>
127. Ministerio de Salud (Perú). HISMINSA: Sistema de Información. Accessed January 13, 2021, <https://www.minsa.gob.pe/hisminsa/>
128. de Francisco Shapovalova N, Donadel M, Jit M, Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. Nov 27 2015;33(48):6537-44. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.066
129. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. Dec 17 2012;31(1):49-57. doi:10.1016/j.vaccine.2012.10.084
130. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. Jun 25 2013;11:153. doi:10.1186/1741-7015-11-153
131. Ruiz-Palacios GM, Beigel JH, Guerrero ML, et al. Public health and economic impact of switching from a trivalent to a quadrivalent inactivated influenza vaccine in Mexico. *Hum Vaccin Immunother*. Apr 2 2020;16(4):827-835. doi:10.1080/21645515.2019.1678997
132. de Boer PT, Crépey P, Pitman RJ, Macabeo B, Chit A, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in the United States. *Value in Health*. 2016;19(8):964-975. doi:10.1016/j.jval.2016.05.012
133. Jamotte A, Clay E, Macabeo B, et al. Public health impact and economic benefits of quadrivalent influenza vaccine in Latin America. *Hum Vaccin Immunother*. Apr 3 2017;13(4):877-888. doi:10.1080/21645515.2016.1256928
134. Lytras T, Kossyvakis A, Melidou A, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations with laboratory-confirmed influenza in Greece during the 2014-2015 season: A test-negative study. *J Med Virol*. Nov 2016;88(11):1896-904. doi:10.1002/jmv.24551