



Hacia un mejor control de la influenza mediante la vacunación

Luiza Helena Falleiros Arlant y Lucia Ferro Bricks

Facultad de Medicina de la
Universidad Metropolitana de
Santos (UNIMES), Brasil (LHF).
Sanofi Pasteur, División de Vacunas
de Sanofi, San Pablo, Brasil (LF).

Recibido: 28 de enero de 2015

Correspondencia a:
Luiza Helena Falleiros-Arlant
luizahfc@terra.com.br

Resumen

El 27 de agosto de 2014, la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) organizó la Conferencia Magistral sobre el tema “*Hacia un Mejor Control de la Influenza mediante la Vacunación*”, un panel con especialistas internacionales en influenza, quienes compartieron su respectiva comprensión de la enfermedad y de las medidas de control disponibles, focalizando las informaciones más recientes sobre esta grave afección. En su informe, las Dras. Falleiros y Bricks resumieron los siguientes temas: *Epidemiología global de la influenza*, presentado por el Dr. Puig-Barbera; *Recomendaciones sobre la vacuna contra la influenza y cobertura en los países de América Latina*, presentado por la Dra. Bricks; *Eficacia y efectividad de las vacunas contra la influenza*, presentado por el Dr. Fedson; *Impacto de la influenza y razones para la prevención en niños*, presentado por el Dr. Muñoz; *Efecto de la influenza en la gravidez*, presentado por el Dr. Ribeiro; *Vacunación contra la influenza en personal dedicado a cuidados de la salud*, presentado por el Dr. Macías; *Vacunación contra la influenza en los ancianos*, presentado por el Dr. Ribeiro; *Razones para aumentar las tasas de cobertura de la vacunación*, *Red Global de Vigilancia de la influenza en hospitales*, presentado por el Dr. Puig-Barbera; *Epidemiología de la influenza B y no equiparación de cepas de vacunas en la Región de América Latina*, presentado por la Dra. Bricks; *Modelaje para el impacto de las vacunas cuadrivalentes contra la influenza*, presentado por el Dr. Blank; *Razones de las vacunas cuadrivalentes contra la influenza y desarrollo clínico de QIVs*, presentado por el Dr. Desauziers.

Palabras clave: Influenza, vacuna, inmunización, protección del grupo de inmunización.

Key words: Influenza, vaccine, immunization, herd protection.

(Versión en inglés en la página 205)

Reconocimiento a los conferencistas

David S. Fedson-Sergy Haut, *Francia; Aventis Pasteur, Lyon, Francia.*

Eric Desauziers, *Asuntos Médicos Globales, Grupo Aventis Pasteur, Lyon, France.*

Joan Puig-Barberà, *Fundación para la Promoción de la Salud y las Investigaciones Biomédicas en la Región de Valencia-FISABIO-Salud Pública, Valencia, España.*

Ana Freitas Ribeiro, *Centro de Vigilancia Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac” CVE/SES-SP, Brasil.*

Alejandro E. Macías, *Universidad de Guanajuato, México.*

Patricia R. Blank, *Instituto de Medicina Social y Preventiva, Universidad de Zúrich, Suiza.*

Flor Muñoz-Sección de Enfermedades Contagiosas, *Departamento de Pediatría, Baylor College of Medicine, Hospital de Niños de Texas, Houston, Texas; Departamento de Virología e Microbiología Molecular, Baylor College of Medicine, Hospital de Niños de Texas, Houston, Texas.*

Epidemiología global de la influenza

La influenza es una enfermedad muy transmisible que no se puede distinguir de otras infecciones respiratorias

agudas (IRAs). No hay una buena definición estándar del caso clínico. El sistema de vigilancia, adoptado por la Organización Mundial de la Salud-(OMS), que se basa en informaciones sobre enfermedades tipo influenza (ETI), sirve como un mecanismo de alerta global para el surgimiento de virus de influenza con potencial pandémico y para identificar las cepas que serán incluidas en vacunas recomendadas para los hemisferios Norte y Sur en la siguiente estación.

Todos los años, aproximadamente 10% de la población del mundo contrae influenza, pero el impacto de la enfermedad no es uniforme¹. Hay grandes variaciones de la incidencia en diversas regiones y estaciones; en las zonas tropicales, el virus influenza circula a lo largo de todo el año.

Los niños son, típicamente, el primer grupo infectado, tienen tasas más significativas de ataques y altos porcentajes de hospitalizaciones, pero la mayoría de las muertes se confirman en ancianos y personas con co-morbilidades. Complicaciones graves y fallecimientos pueden ocurrir en todos los grupos de edades. La influenza entraña grandes costos económicos, especialmente vinculados a la reducción de productividad por días de trabajo perdidos. Las cepas de influenza A y B evolucionan en forma continua y pueden causar enfermedades graves en personas de



todos los grupos de edades; las cepas de influenza B han causado recientemente en los E.U.A., un impacto desproporcionado en los grupos de edad pediátrica.

La vacunación es la mejor manera para prevenir la influenza y sus complicaciones. Las vacunas contra esta enfermedad son consideradas seguras, con riesgo bajo de eventos adversos locales y sistémicos. En 2012, la OMS incluyó a las mujeres embarazadas como la prioridad máxima para inmunización basado en los beneficios confirmados para las madres y sus bebés. Para otros grupos de riesgo [ancianos, personal dedicado a cuidados de la salud, personas con co-morbilidades], no hay una clasificación específica de prioridades².

Recomendaciones para la vacuna contra la influenza y cobertura en países de América Latina

La mayoría de los países de América Latina introdujo las vacunas contra influenza, en el sector público durante los últimos 15 años. Al año 2013, 40 de los 45 países y territorios aplican esta vacuna pero las recomendaciones no son uniformes. En 2013, 30 (67%) de los países ya tenían recomendaciones para niños (5 naciones solamente para niños en riesgo), 40 (89%) para ancianos, 39 (87%) para personal de cuidados de la salud- y solamente 26 (56%) para mujeres embarazadas^{3,4}. En general, se recomienda la vacuna sólo para lactantes (6-23 meses) y las tasas de cobertura son menores para la segunda dosis. En ancianos, los porcentajes de cobertura de vacunación contra la influenza son altos⁵; en mujeres embarazadas, sin embargo, las tasas son muy bajas en la mayoría de los países, incluso algunos imponen restricciones para el uso de la vacuna durante el primer trimestre del embarazo⁶. Las tasas de cobertura también son muy bajas en personas con co-morbilidades; los datos no son informados por la mayoría de los países. En Brasil, solamente uno de cada siete adultos jóvenes y de mediana edad (20-60 años), que padecen de diabetes mellitus fueron inmunizados en 2014⁷. Lo mismo se observó con respecto a otras enfermedades crónicas, tales como asma en niños y enfermedad crónica obstructiva pulmonar y enfermedades cardíacas en adultos^{6,7}.

Los primeros resultados del estudio REVELAC-I, un estudio para evaluar la eficacia de la vacuna contra la influenza en niños y ancianos, realizado en colaboración con el CDC [sigla en inglés, Centros de Control y Prevención de Enfermedades] y el respectivo Ministerio de Salud de ocho países de América Latina, demostró que la vacunación contra la influenza previno más de 50% de hospitalizaciones confirmadas por influenza en niños bajo 5 años de edad (52%) y ancianos (57%)⁸. Los desafíos más relevantes para el futuro son: mejorar las tasas de cobertura en los grupos en riesgo, identificar

los factores más importantes vinculados a la aceptación o rechazo de la vacuna por el personal de la salud y las mujeres embarazadas, la logística para completar dos dosis en niños, y para la adquisición y distribución de la vacuna en la región, el uso de vacunas de HN y HS en algunos países, y la necesidad de mejorar la vigilancia y las comunicaciones entre las personas involucradas en estudios epidemiológicos, programas de laboratorios y la comunidad científica³.

Vacunas contra la influenza: eficacia y efectividad

La estimación de eficacia y efectividad en ensayos clínicos y estudios observacionales depende de las definiciones para casos de influenza y estaciones de influenza. Si nosotros adoptamos criterios muy específicos (como enfermedades tipo influenza-ETI, confirmado por pruebas de laboratorio), el número de casos detectados será menor en comparación con criterios que tienen menor sensibilidad (por ejemplo, infección respiratoria superior sin confirmación de laboratorio). Por consiguiente, una vacuna con menor eficacia de vacuna (EV) puede prevenir más casos al ser comparada con una vacuna con más EV, dependiendo de los criterios usados. Los estudios de casos mediante pruebas negativas pueden evitar confusiones no medibles en estudios observacionales a fin de estimar la efectividad de la vacuna, pero también tienen limitaciones. Es necesario implementar protocolos estandarizados para evaluar mejor el impacto de la enfermedad, especialmente en casos de hospitalizaciones. En personas ancianas, los ensayos clínicos y los estudios observacionales demuestran claramente los beneficios de la vacunación⁹.

Impacto de la influenza y razones de la prevención en niños

Los niños son vectores primarios de influenza y desempeñan un papel pivotal en el contagio para otros niños, miembros de la familia y otros contactos cercanos, y en la comunidad^{10,11}. En comparación con los adultos, los niños tienen más probabilidades de adquirir la influenza, son el primer grupo a contraerla durante los brotes estacionales, diseminan mayores cantidades de virus y durante un tiempo más prolongado, tienen más oportunidades para infectar a otros a causa de contactos sociales, y tienen más riesgo de hospitalización, aun sin tener cualquier otro factor de riesgo¹². Aun considerando una mortalidad menor en comparación con los ancianos, el impacto de la influenza en los niños es alto en términos de morbilidad y número de visitas al médico. Los niños, especialmente aquellos bajo 5 años de edad reciben frecuentemente tratamiento antimicrobiano para complicaciones bacterianas de influenza, las que son muy comunes.



La inmunización de los niños puede reducir substancialmente el número de visitas, sin internación, por ETI. El número de niños admitidos en unidades de cuidados intensivos igual disminuye y lo mismo sucede con la enfermedad en la familia y la mortalidad en la comunidad. Un beneficio adicional es el efecto potencial indirecto de reducir la influenza entre las personas que tienen contactos directos con niños y con la comunidad, incluyendo a los ancianos y otras personas en riesgo¹³⁻¹⁶.

Impacto de la influenza en la gestación: razones para proteger a las madres y sus bebés

Se producen durante el embarazo modificaciones inmunológicas y fisiológicas que aumentan la susceptibilidad a la influenza y favorecen sus complicaciones. Los riesgos de influenza para las mujeres embarazadas aumentan desde el primero hasta el tercer trimestre y también son más altos en las primeras cuatro semanas después del parto (cuatro veces mayor riesgo de mortalidad)¹⁷⁻¹⁹. Se presentaron los resultados de un estudio de caso/control, con 49 mujeres embarazadas que murieron y 185 controles que sobrevivieron después de ingresar en el hospital con SARI [*Grave Infección Respiratoria Aguda*] debida a influenza A (H1N1), en el Estado de San Pablo. La edad promedio de la mujeres en ambos grupos fue 25 años y más de 80% de los casos y de los controles no tuvieron co-morbilidades. El riesgo de muerte fue 2,37 veces mayor en el segundo trimestre y 4,45 veces mayor en el tercer trimestre²⁰. La OMS recomienda que las mujeres embarazadas reciban la vacuna en cualquier trimestre de la gravidez, pero hay barreras contra la aceptación de la vacuna, relativas a asuntos éticos, preocupaciones sobre los riesgos de la vacuna para la madre o el bebé y reglas para la aplicación. No obstante, la vacunación de mujeres embarazadas puede proteger a la madre y al bebé. En un estudio de caso/control, las madres inmunizadas durante la gestación tuvieron 30% de menor incidencia de ETI y sus bebés tuvieron 62,8% de menor riesgo de hospitalización vinculada a influenza, hasta 24 semanas después del nacimiento²¹. Cerca de 10% de los bebés hospitalizados, a causa de la influenza, necesitó de cuidados intensivos y 75% de ellos no tenían factor de riesgo alguno²². La revisión de los riesgos de eventos obstétricos adversos, en mujeres embarazadas a las que se les aplicó vacuna inactivada contra influenza en los E.U.A., concluyó que los riesgos de eclampsia, preeclampsia, proteinuria e infección urinaria fueron similares en grupos de vacunadas y no vacunadas. Entre las 74.000 mujeres inmunizadas durante la gestación se observó una reducción significativa de la diabetes gestacional. También hubo evidencia substancial de que la vacuna no causa malformación ni otros problemas para el

fruto de su concepción²³. Por otro lado, la fiebre alta en el primer trimestre, causada por la influenza, puede dañar al feto y ocasionar aborto espontáneo; en el segundo y tercer trimestres ha sido vinculada al alto riesgo de peso bajo al nacer y a prematuridad²¹. La inmunización de mujeres embarazadas es segura y puede reducir, en cerca de 25%, los riesgos de aborto espontáneo y de peso bajo al nacer. Su vacunación beneficia a las madres y a sus bebés y es una acción necesaria para mejorar las tasas globales de cobertura²⁴.

Razones y ética de la vacunación contra la influenza en el personal dedicado a cuidados de la salud

Muchos estudios confirman que el personal de la salud sintomático y asintomático transmite influenza a sus pacientes, y los cuidados de la salud, vinculados a episodios de influenza, están bien documentados²⁵. La vacunación del personal de la salud es recomendada por la OMS y la OPS [*Organización Panamericana de la Salud*] para reducir contagio, enfermedad y ausentismo de empleados y para proteger a los pacientes con alto riesgo; aun considerando esto, las tasas de vacunación que se informan continúan siendo bajas^{26,27}. Un estudio de Argentina demostró que 69,6/100.000 del personal de la salud fueron hospitalizados con IRA grave durante la pandemia y el OR fue 3,1 (95% CI 2,3-4,1) en comparación con la población general (20,3/100.000)²⁸. Las barreras más corrientes contra la vacunación se refieren a preocupaciones sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna, contraindicaciones médicas tales como “alergia a huevos”, creencias religiosas y objeciones de conciencia, incomodidades y miedo de inyecciones, menosprecio de la susceptibilidad de la persona a la infección y del potencial para diseminarla aún más y creer que la enfermedad puede ser moderada. Aun teniendo en cuenta recomendaciones consistentes, esfuerzos dedicados, disponibilidad de la vacuna gratuita, publicidad (abarcando carteles y folletos), educación, incentivos y premios, y equipos móviles para vacunación, las tasas de cobertura del personal de salud son muy bajas en los E.U.A. y Europa (30-50%) y hay debates acalorados sobre si esto debería ser obligatorio porque involucra no solamente a la protección individual, sino también a la salvaguardia indirecta para los pacientes con alto riesgo^{29,30}.

Razones e impacto de la vacunación contra la influenza en los ancianos

Se presentó el efecto de la introducción de la vacunación contra la influenza estacional para personas de más de 60 años de edad, después que se inició la vacunación contra la influenza, en 1999, en el Estado de São Paulo.



El número de decesos debidos a neumonía e influenza (N&I) y las tasas de hospitalizaciones por enfermedades respiratorias (por 100.000 personas) fueron analizadas desde 1994 hasta 2009 y se ajustaron por estacionalidad de influenza y cobertura de vacunación durante este período. Después de la introducción de la vacuna, se observó 57% de reducción en fallecimientos, representando casi 1.000 muertes por año, y 70% de disminución en tasas de hospitalizaciones (más de 3.700 hospitalizaciones por año). Un menor impacto también se observó en adultos jóvenes (25% de reducción en fallecidos y 48% de disminución en hospitalizaciones³¹).

¿Razones para aumentar las tasas de cobertura de la vacunación?

En la mayoría de los países europeos, las tasas de cobertura de la vacunación son inferiores a 75%, la meta establecida por el Consejo Europeo en 2009³². Los impulsores y las barreras contra la vacunación, varían entre los diferentes grupos, pero, en general, las personas aceptan una medida preventiva si creen que la enfermedad es grave, que ellos/ellas están en riesgo de contraerla, y que la medida es eficaz y no tiene riesgos para ellos/ellas. Las recomendaciones dadas por los médicos son el motivo más fuerte para que los padres inmunicen a los niños, y las mujeres embarazadas reciban la aplicación; no obstante, muchos médicos también tienen aprehensiones sobre la vacuna anti-influenza, como se demostró por bajas tasas de cobertura en personal de salud. Es necesario determinar formas de mejorar las coberturas contra la influenza estacional entre los grupos recomendados. Una mayor concientización sobre la enfermedad y su gravedad, la motivación entregada por los médicos para aplicarse la vacunación, sistemas para que el público la recuerde y fuertes recomendaciones oficiales, con sistemas de monitorización, son medidas esenciales para mejorar las coberturas³³.

Red Global de Vigilancia de Influenza en Hospitales (GIHSN)

La Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN) es una asociación entre Sanofi Pasteur, Fondation Mérieux y varias instituciones públicas; cada una de ellas coordina un número de hospitales que adoptó un protocolo estandarizado para analizar casos graves de influenza, documentar el impacto de la influenza grave, concientizar sobre la morbilidad de la influenza y evaluar la eficacia de la vacuna para prevenir hospitalizaciones. En 2013-2014, se incluyeron centros de China, Rusia, Turquía y España. En el Hemisferio Norte, la influenza circuló durante 24 semanas (EW49/2013-WE20/2014) y

se tradujo en graves impactos para los grupos de riesgo. El virus influenza A(H1N1)pdm09 fue vinculado a un riesgo significativo de hospitalización en obesos, y todas las cepas de influenza se asociaron a riesgo alto de hospitalización en personas con condiciones de riesgo, incluyendo a mujeres embarazadas. Se observó una gran variación de cepas circulantes en diversos países, y haber sido vacunado redujo en aproximadamente 30% el riesgo de hospitalización, aunque fue baja la cobertura de la vacunación contra influenza. Para la temporada de 2014-2015, el GIHSN incluirá informaciones de Brasil y México³⁴.

Epidemiología de la influenza B y no concordancia (*mismatch*) de cepas de vacuna en la región de América Latina

Antes de la pandemia, eran escasos los datos sobre la circulación de la influenza en los países de América Latina. Un meta-análisis de 31 artículos publicados en el período 1980-2008 reveló que la influenza B fue identificada en solamente 14% de los casos de ETI y en 21% de los casos de hospitalizaciones³⁵. Hubo una variación grande en la circulación de la influenza A y B entre países vecinos y, en algunos años, la cepa B fue encontrada en más de 50% de los casos³⁶. Después de 2009, en promedio, la influenza B fue documentada en cerca de 20% de los casos en la región de OPS; se informó menos en América Central (9%) y más en El Caribe (23%)³⁷. En Brasil, antes y después de la pandemia, la frecuencia de las cepas B fue 25%³⁸. La influenza B afecta a las personas de todos los grupos de edades y parece tener un mayor impacto desproporcionado en niños, adolescentes y personas jóvenes^{39,40}. Después de la pandemia, muchos países implementaron la vigilancia para IRA grave en la región e introdujeron la técnica de reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RPC-TR) para el diagnóstico etiológico. Recientemente, algunos países también están incluyendo en OPS informaciones sobre linajes B⁴¹. Los datos de Brasil y Argentina indicaron que, en América Latina, no hubo concordancia entre las cepas B en circulación y aquellas incluidas en la vacuna recomendada para el Hemisferio Sur, siendo similar a aquellas observadas en los E.U.A., Europa y Australia^{39,40,42-44}. La influenza B en América Latina es frecuente (hasta 70% en algunos países y años)³⁵, imprevisible, varía de un país a otro, de un año para el siguiente y de una región para otra, aun en el mismo país³⁹⁻⁴². Las cepas de influenza B causaron brotes entre personas en condiciones de aglomeración, Fuerzas Armadas y turistas^{45,46}. A fin de seleccionar la mejor vacuna para la región de América Latina, es necesario mejorar la vigilancia sobre la influenza, incluyendo informaciones acerca de linajes B y no concordancia en nuestra región.



Razones de ser de las vacunas cuadrivalentes contra la influenza (QIV) y desarrollo clínico

La constante y rápida evolución genética es un indicador de referencia de los virus de la influenza y las vacunas contra este virus deben evolucionar en concordancia, a fin de mantener el nivel de protección contra la enfermedad. La primera vacuna contra la influenza, autorizada en 1933, fue monovalente. En 1942, fue reemplazada por la vacuna bivalente y, en 1978, por las vacunas trivalentes contra la influenza (TIVs, del inglés *trivalent influenza vaccines*)⁴⁷. Desde 2001, los linajes Victoria e Yamagata de la influenza B han co-circulado globalmente, pero las TIVs contienen solamente una cepa B⁴⁸. Además, en seis de las últimas 12 temporadas, la cepa de linaje B, seleccionada por la OMS/CDC no concordó con la cepa circulante de linaje B⁴⁹.

Hay baja reactividad transversal de anticuerpos entre linajes de influenza B, y no debieran esperarse niveles altos de protección contra la influenza B en años cuando ocurre una falta de concordancia de linaje B⁵⁰⁻⁵². La necesidad de afrontar esta no concordancia de la cepa B y de analizar la posibilidad de agregar un componente adicional B a la vacuna contra la influenza estacional fue señalada, por la primera vez, en el año 2007 por el Comité Asesor para Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) de la Agencia Federal de Vigilancia de Medicamentos de los E.U.A. (FDA)⁵³. En los E.U.A., en 2013, ya fueron autorizadas tres QIVs (del inglés *quadrivalent influenza vaccines*)⁵⁴. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad de las QIVs son similares a las TIVs autorizadas. Las QIVs demostraron tener más inmunogenicidad en comparación con las TIVs gracias a la cepa adicional B y esto dio mayor cobertura contra la influenza⁵⁵. La introducción de la QIV contribuirá para la reducción de la morbilidad y la mortalidad vinculadas con las infecciones por los virus influenza B y se espera que la QIV mejorará la confianza pública en la vacuna contra la influenza mediante la reducción de la frecuencia de no concordancia de la vacuna. La OMS y las más importantes agencias de vigilancia están allanando el camino referente a un cambio para las QIVs y, en los E.U.A. la aceptación

de la QIV en el año 2013 fue mayor que lo esperado, especialmente para niños, quienes padecen un impacto desproporcionado en términos de decesos. El reemplazo de la TIV por la QIV será finalmente la decisión de las autoridades sanitarias nacionales, considerando cualesquiera recomendaciones de la OMS. La QIV representa el siguiente paso lógico para adecuarse a la epidemiología actual y a normas perfeccionadas de cuidados para todos los grupos de edades.

Modelaje del impacto de la QIV: implicaciones para la política de vacunación

Los brotes de influenza tienen un impacto grande en la economía y la salud pública, y el modelaje muestra que la QIV podría reducir el peso clínico de los brotes de influenza, reduciría substancialmente la incidencia de casos de influenza B y podría tener eficiencia en costos, como se demostró en los E.U.A.⁵⁶. Los datos, referentes a la eficiencia de costos correspondiente a los nuevos productos de vacunas, serán un criterio importante a ser considerado por quienes toman las decisiones en cuanto a la introducción de la QIV como un nuevo estándar de inmunización contra la influenza.

Debate y conclusiones

El debate entre especialistas, coordinado por la Dra. Falleiros y el Dr. Fedson enfatizó que la vacuna es la mejor manera para protegerse contra la influenza y sus consecuencias. Aun considerando la eficacia moderada de las vacunas TIV en grupos de riesgo, las tasas de cobertura con TIV deberían mejorarse en nuestra región, teniendo en cuenta las informaciones recientes sobre seguridad y eficacia de la vacuna y los beneficios de la protección de grupos de inmunización. A causa de la limitada protección transversal y de las dificultades para predecir cuál linaje B circulará en la próxima temporada, se espera que la introducción de la vacuna cuadrivalente contra la influenza, en los países de América Latina pueda proteger mejor a la población.

Referencias bibliográficas

- 1.- Ghendon Y. Influenza-its impact and control. *World Health Stat Q* 1992; 45 (2-3): 306-11.
- 2.- WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2012-conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87 (21): 201-16.
- 3.- 21st Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. Vaccination: a shared responsibility [Internet]. 2013 Quito, 3-5 July [accedido el 8 de julio de 2014]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/3_PAHO_TAG2013_FINAL-report.pdf
- 4.- 22nd Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. Vaccination: your best shot. Vaccination week in the Americas [Internet]. 2014; Washington, 1-2 July [accedido el 19 de agosto de 2014]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=341
- 5.- Ropero-Álvarez A M, Kurtis H J, Danovaro-Holliday M C, Ruiz-Matus C, Andrus J K. Expansion of seasonal influenza vaccination in the Americas. *BMC Public Health* 2009; 9: 361.
- 6.- PAHO. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud: influenza panorama epidemiológico. Disponible en: <http://www.paho.org>
- 7.- Brasil. Ministério da Saúde. Campanha nacional de vacinação contra gripe 2014. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/3_PAHO_TAG2013_FINAL-report.pdf



- <http://pni.datasus.gov.br/>
- 8.- Ropero-Álvarez A M. Influenza vaccine use in the Americas: network for evaluation of influenza vaccine effectiveness: REVELAC-i [Internet]. In: Global Vaccine and Immunization Research Forum; 2014 Mar 4-6; Bethesda. [accedido el 18 de julio de 2014]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/9_RoperoA_PAHO_vaccine_use.pdf
 - 9.- Fedson D S, Wajda A, Nicol J P, Roos L L. Disparity between influenza vaccination rates and risks for influenza-associated hospital discharge and death in Manitoba in 1982-1983. *Ann Intern Med* 1992; 116 (7): 550-5.
 - 10.- Glezen W P, Taber L H, Frank A L, Gruber W C, Piedra P A. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (11): 1065-8.
 - 11.- Weycker D, Edelsberg J, Halloran M E, Longini I M Jr, Nizam A, Ciuryla V, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005; 23 (10): 1284-93.
 - 12.- Bricks L F, Domingues C M A S, Carvalhanas T R M P, Pereira S F, de Moraes J C. Influenza em crianças: o que há de novo? *J Health Biol Sci* 2014; 2 (3): 125-34.
 - 13.- Lewis E N, Griffin M R, Szilagyi P G, Zhu Y, Edwards K M, Poehling K A. Childhood influenza: number needed to vaccinate to prevent 1 hospitalization or outpatient visit. *Pediatrics* 2007; 120 (3): 467-72.
 - 14.- Ferdinands J M, Olsho L E, Agan A A, Bhat N, Sullivan R M, Hall M, et al. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012. *J Infect Dis* 2014; 210 (5): 674-83.
 - 15.- King J C Jr, Stoddard J J, Gaglani M J, Moore K A, Magder L, McClure E, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2523-32.
 - 16.- Reichert T A, Sugaya N, Fedson D S, Glezen W P, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 889-96.
 - 17.- Siston A M, Rasmussen S A, Honein M A, Fry A M, Seib K, Callaghan W M, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303 (15): 1517-25.
 - 18.- Mosby L G, Rasmussen S A, Jamieson D J. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (1): 10-8.
 - 19.- Louie J K, Acosta M, Jamieson D J, Honein M A. California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362 (1): 27-35.
 - 20.- Ribeiro A F, et al. Case control study in pregnant women: São Paulo in 2009 [en proceso de entrega final] 2014.
 - 21.- Zaman K, Roy E, Arifeen S E, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1555-64.
 - 22.- Chaves S S, Pérez A, Farley M M, Miller L, Schaffner W, Lindegren M L, et al. The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33 (9): 912-9.
 - 23.- Kharbanda E O, Vazquez-Benítez G, Lipkind H, Naleway A, Lee G, Nordin J D, et al. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (3): 659-67.
 - 24.- Legge A, Dodds L, MacDonald N E, Scott J, McNeil S. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. *Can Med Assoc J* 2014; 186 (4): E157-64.
 - 25.- Pearson M L, Bridges C B, Harper S A. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 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* 2006; 55 (RR-2): 1-16.
 - 26.- Behrman A, Offley W. Should influenza vaccination be mandatory for healthcare workers? *BMJ* 2013; 347: f6705.
 - 27.- Mitchell R, Ogunremi T, Astrakianakis G, Bryce E, Gervais R, Gravel D, et al. Impact of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic on Canadian health care workers: a survey on vaccination, illness, absenteeism, and personal protective equipment. *Am J Infect Control* 2012; 40 (7): 611-6.
 - 28.- Pryluka D, Lopardo G, Daciuk L, Stecher D, Bonvehi P. Working group for the study of H1N1 infections in health-care workers, Argentine Society of Infectious Diseases (SADI), Buenos Aires, Argentina. Severe acute respiratory disease in health-care workers during the influenza H1N1 pandemic in Argentina. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7 (1): 36-40.
 - 29.- Galanakis E, Jansen A, Lopalco P L, Giesecke J. Ethics of mandatory vaccination for healthcare workers. *Euro Surveill* 2013; 18 (45): 20627.
 - 30.- Wynia M K. Mandating vaccination: what counts as a "mandate" in public health and when should they be used? *Am J Bioeth* 2007; 7 (12): 2-6.
 - 31.- Ribeiro A, Cheng P Y, Mirza S, Palomeque F, Zanetta D M T, Widdowson M A. The impact of seasonal influenza vaccination among persons 60 years and older, on rates of influenza-associated mortality and hospitalization from 1994 to 2009 in São Paulo State, Brazil. [Internet]. In: 16th International Congress on Infectious Diseases; 2014 April 2-5; Cape Town, South Africa. Abstracts. 2014. Disponible en: <http://www.xcdsystem.com/icid2014/41.004.html>
 - 32.- European Commission. Commission Staff Working Document. State of play on implementation of the Council Recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU) [Internet]. Brussels; 2014. 26p. [SWD(2014) 8 final]. [accedido el 29 de noviembre de 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/vaccination/docs/seasonflu_staffwd2014_en.pdf
 - 33.- Blank P, Schwenkglens M, Szucs T D. The impact of European vaccination policies on seasonal influenza vaccination coverage rates in the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8 (3): 328-35.
 - 34.- Puig-Barberà J, Tormos A, Sominina A, Burtseva E, Launay O, Ciblak M A, et al. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012-2013 Northern hemisphere influenza season. *BMC Public Health* 2014; 14: 564.
 - 35.- Savy V, Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Aruj P, Mazzoni A, et al. Burden of influenza in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7 (6): 1017-32.
 - 36.- PAHO. Influenza viruses by type/subtype, 2010-2014 [Internet]. 2014 [accedido el 22 de julio de 2014]. Disponible en: http://ais.paho.org/php/viz/ed_flu.asp
 - 37.- Bricks L F, Arlant L H F, Mascareñas C, El Guerché-Séblain C. Influenza A and B burden in Latin American countries [abstract]. En: 5th ESWI Influenza Conference; 2014 Sep 14-17. Riga, Latvia.
 - 38.- Freitas F T. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000-2010. *Braz J Infect Dis* 2013; 17 (1): 62-8.
 - 39.- Carvalhanas T R M P, Bricks L F, Ribeiro A F, Ferreira P M, Paiva T M, Yu A L F, et al. Analysis of 2,748 confirmed influenza cases in serious acute respiratory syndrome (SARS) hospitalizations in São Paulo State (SP), Brazil-2013. [Internet]. En: 32nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2014 May 6-10; Dublin, Ireland. Abstracts. 2014. Disponible en: http://espid.meetingxpert.net/ESPID_945/poster_94756/program.aspx
 - 40.- Bricks L F, de Moraes J C. Influenza B impact in pediatric age groups: analysis of 5,883 confirmed influenza cases in SARS inpatients, Brazil 2013. [Internet]. En: 32nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2014 May 6-10; Dublin,



- Ireland. Abstracts. 2014. Disponible en: http://espid.meetingxpert.net/espid_945/poster_95421/program.aspx
- 41.- OPS. Actualización Regional, Influenza [Internet]. 2013 [citado: 6 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.paho.org/hq/>
- 42.- Oliveira M L A, et al. Mismatch between vaccine strains and circulating influenza b viruses in different regions of Brazil: 2001-2013. [Internet]. XIII Options for the Control of Influenza Conference, Cape Town, South Africa, 2013. Abs. P2-524. p. 382-3. Disponible en: <http://optionsviii.controlinfluenza.com/optionsviii/>
- 43.- Paiva T M, Benega M A, Silva D B, Santos K C, Cruz A S, Hortenci M F, et al. Evolutionary pattern of reemerging influenza B/Victoria lineage viruses in São Paulo, Brazil, 1996-2012: Implications for vaccine composition strategy. *J Med Virol* 2013; 85 (11): 1983-9.
- 44.- Pontoriero A, Baumeister E, Campos A M, Savy V L. Virological surveillance and antiviral resistance of human influenza virus in Argentina, 2005-2008. *Rev Panam Salud Pública* 2011; 30 (6): 634-40.
- 45.- Laguna-Torres V A, Gómez J, Ocaña V, Aguilar P, Saldarriaga T, Chavez E, et al. Influenza-like illness sentinel surveillance in Peru. *PLoS One* 2009; 4 (7): e6118.
- 46.- Borborema S E, Silva D B, Silva K C, Pinho M A, Curti S P, Paiva T M, et al. Molecular characterization of influenza B virus outbreak on a cruise ship in Brazil 2012. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014; 56 (3): 185-9.
- 47.- Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12 (9): 1085-94.
- 48.- Chen R, Holmes E C. The evolutionary dynamics of human influenza B virus. *J Mol Evol* 2008; 66 (6): 655-63.
- 49.- Ambrose C S, Levin M J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8 (1): 81-8.
- 50.- Belshe R B, Coelingh K, Ambrose C S, Woo J C, Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine* 2010; 28 (9): 2149-56.
- 51.- Díaz Granados C A, 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* 2012; 31 (1): 49-57.
- 52.- Tricco A C, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen M H, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013; 11: 153.
- 53.- Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting of the Food and Drug Administration [Internet]; 2009; Washington, 18 Feb. Proceedings. Virginia; 2009 [cited 2014 Aug 27]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM167159.pdf>
- 54.- Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. *Pediatrics* 2013; 132 (4): e1089-104.
- 55.- Greenberg D P, Robertson C A, Noss M J, Blatter M M, Biedenkender R, Decker M D. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine* 2013; 31 (5): 770-6.
- 56.- Reed C, Meltzer M I, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30 (11): 1993-8.