

## Vacuna tetravalente de influenza en los programas nacionales de inmunización para los países de América Latina

## Influenza tetravalent vaccines in national immunization programs for Latin-American countries

Macías Hernández, Alejandro E.<sup>1</sup> Allan Santos Domingues, Carla M.<sup>10</sup>  
 Solórzano Santos, Fortino<sup>2</sup> García García, María D.L.<sup>11</sup>  
 Aguilar Velasco, Hugo M.<sup>3</sup> Londoño Trujillo, Darío<sup>12</sup>  
 Ávila Agüero, María L.<sup>3</sup> López Lópe, Pío<sup>13</sup>  
 Bazzino Rubio, Fernando<sup>5</sup> Ponce de León Rosales, Samuel<sup>14</sup>  
 Junqueira Bellei, Nancy C.<sup>6</sup> Cervantes Powell, Patricia G.<sup>15</sup>  
 Bonvehí, Pablo E.<sup>7</sup> Suárez Ognio, Luis A.N.<sup>16</sup>  
 Brea del Castillo, José<sup>8</sup> Ruiz-Palacios y Santos, Guillermo M.<sup>17</sup>  
 Castro Leguizamón, Héctor<sup>9</sup>

Fecha de aceptación: junio 2020

### Resumen

Desde la temporada de influenza 2012-2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la formulación de vacunas tetravalentes. En muchos países estas vacunas ya están incluidas en sus programas nacionales de inmunización, pero en América Latina sólo se hace en un número reducido.

Cocirculan dos linajes de influenza B, y su comportamiento epidemiológico es impredecible. En promedio representan 22.6% de los casos de influenza y más de 50% en temporadas predominantes. La falta de concordancia entre cepas recomendadas y circulantes fue de 25 y 32% en las temporadas 2010-2017 y 2000-2013, respectivamente.

No existen diferencias clínicas entre influenza A y B. Se presenta con mayor frecuencia entre cinco a 19 años. La influenza B tiene una proporción mayor de muertes atribuibles que la influenza A (1.1 vs. 0.4%), OR 2.65 (IC 95% 1.18-5.94). Se da un mayor número de hospitalizaciones cuando las cepas no concuerdan (46.3 vs. 28.5%;  $p < .0001$ ). Diferentes evaluaciones han demostrado su costo-efectividad. La compilación de esta información apoya el uso de vacunas tetravalentes en los países latinoamericanos.

**Palabras clave:** *vacuna tetravalente de influenza, influenza B, América Latina.*

### Abstract

Since 2012-2013 influenza season, World Health Organization (WHO) recommends the formulation of tetravalent vaccines. Globally, many countries already use tetravalent vaccines in their national immunization programs, while in Latin America only a small number.

Two Influenza B lineages co-circulate, their epidemiological behavior is unpredictable. On average they represent 22.6% of influenza cases and more than 50% in predominant seasons. The lack of concordance between recommended and circulating strains was 25 and 32% in the 2010-2017 and 2000-2013 seasons, respectively.

There are no clinical differences between influenza A and B. It occurs more frequently from five to 19 years of age. Influenza B has a higher proportion of attributable deaths than influenza A (1.1 vs. 0.4%), OR 2.65 (95% CI 1.18-5.94). A greater number of hospitalizations when the strains mismatch (46.3 vs. 28.5%;  $p < .0001$ ).

Different evaluations have demonstrated its cost effectiveness. The compilation of this information supports the use of quadrivalent vaccines in Latin American countries.

**Keywords:** *tetravalent influenza vaccine, influenza B, Latin America.*

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Guanajuato, León, Gto., México

<sup>2</sup>Unidad de Investigación en Medicina Basada en Evidencias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

<sup>4</sup>Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Costa Rica

<sup>5</sup>Departamento de Emergencias, Hospital Británico, Montevideo, Uruguay

<sup>6</sup>Departamento de Medicina, Universidad Federal de São Paulo (UFSP), Brasil

<sup>7</sup>Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Instituto Universitario CEMIC, Argentina

<sup>8</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC), República Dominicana

<sup>9</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay

<sup>10</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, Brasil

<sup>11</sup>Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

<sup>12</sup>Fundación Santa Fé de Bogotá, Colombia

<sup>13</sup>Hospital Universitario del Valle (Univalle), Clínica Materno-Infantil los Farallones, Colombia

<sup>14</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México

<sup>15</sup>Influenza Medical Expert, Sanofi Pasteur

<sup>16</sup>Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Lima, Perú

<sup>17</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMSZ), Ciudad de México

**Correspondencia:** Dr. Alejandro E. Macías Hernández, Departamento de Medicina, Universidad de Guanajuato, León, Gto., México.

**Dirección electrónica:** aaeemmh@yahoo.com

## Antecedentes

Desde el primer aislamiento del virus influenza en 1933, su estudio permite conocer su evolución constante; junto con ello, las vacunas de influenza se transforman en respuesta a las necesidades que los cambios virales generan.<sup>1</sup>

En 1940 fue aislada una segunda cepa de virus influenza y se le asignó la nomenclatura B. En 1987 el virus B/Victoria/2/87 reemplazó al anterior virus B alrededor del mundo. Este virus Victoria se convirtió en la cepa B dominante durante varios años antes de la aparición de la cepa B/Yamagata/16/88, que surgió en Japón en la década de 1990. Durante casi 10 años la cepa Yamagata fue la cepa B dominante en todo el mundo. En los últimos 25 años, los dos linajes de virus influenza B han sido responsables de epidemias locales.<sup>1</sup>

En 2002 reapareció la cepa Victoria y compitió con la cepa Yamagata. Inesperadamente el nuevo virus no reemplazó al anterior, como a menudo sucede con los virus influenza, y las dos cepas comenzaron a cocircular, desde entonces la cepa dominante varía según el país y la temporada.<sup>1</sup> Estas observaciones muestran que es difícil predecir cuál cepa predominará durante la siguiente temporada, en particular porque las cepas pueden circular simultáneamente durante la misma temporada y en el mismo territorio.

Desde 1973 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emite recomendaciones anuales para la composición de la vacuna contra la influenza basada en los resultados de los sistemas de vigilancia mundial, que identifican las cepas circulantes. En 1978 la primera vacuna trivalente incluyó dos cepas de influenza A y una cepa de influenza B. Desde 1999 la OMS hace dos recomendaciones anuales: una para el hemisferio norte (HN) y una para el hemisferio sur (HS).<sup>2</sup> Dado que la vacuna trivalente (TIV) sólo contiene una cepa de influenza B, es frecuente que pueda ocurrir la falta de concordancia entre la cepa vacunal y la cepa circulante.

Considerando que desde hace varios años a nivel mundial circulan dos linajes de influenza B, la OMS sugirió agregar a la vacuna trivalente una segunda cepa B, para crear la formulación tetraivalente a partir de la temporada de influenza en el hemisferio norte 2012-2013. En un principio se presentó la recomendación trivalente y se agregaba la opción de la segunda cepa de influenza B. A partir de la temporada 2018-2019 se emitió la recomendación tetraivalente, y para la formulación trivalente se debía considerar la primera B recomendada.<sup>2</sup>

## Circulación de virus influenza y carga de enfermedad

La carga de enfermedad por influenza se puede realizar de diferentes formas. La tasa de ataque anual estimada es de 5 a 10% en adultos y de 20 a 30% en niños, lo que genera un importante número de consultas programadas y no programadas en los servicios de urgencias, así como de hospitalización.<sup>3</sup> A nivel mundial, anualmente se estiman alrededor de mil millones de casos, de los cuales de tres a cinco millones son enfermedad grave y de 290 mil a 650 mil muertes.<sup>4,5</sup> En América Latina, en 35 países de la región de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se calcula que cada año hay de 40 880 a 160 270 muertes por influenza.<sup>6,7</sup> En un estudio realizado en Chile de 2009 a 2014 se encontró que la

letalidad promedio por influenza fue de 4%: en 2014 fue de 8.5%, en 2012 de 1.5%, en 2010 de 3% y en 2009 la letalidad fue de 2.5%.<sup>8</sup>

En los últimos 10 años el virus de influenza B ha representado en promedio el 25% de los casos de influenza, con un rango que va de 10 a más de 50%. En un estudio donde participaron 25 países (cinco del hemisferio sur, siete del hemisferio norte y 14 de la zona intertropical), de 2001 a 2013, el promedio de casos por influenza B fue de 22.6%, en un rango intercuartilar (RIQ) de 8.3 a 37.7%. Este porcentaje fue menor en el hemisferio sur con 17.8 y mayor en la zona intertropical con 24.3. De América Latina, en este estudio participaron Argentina, Chile, Brasil y Guatemala. En las estaciones donde la influenza B fue dominante (más de 20% del total de detecciones), el linaje Victoria predominó en 64% de las estaciones, mientras que el linaje Yamagata lo hizo en 36%. La falta de concordancia con los linajes incluidos en la vacuna se observó en 25% de las estaciones.<sup>9</sup> En América Latina, en el análisis de cepas aisladas de 2002 a 2014, las cepas influenza B representaron 21% de los casos. Influenza B fue predominante en 9% de las estaciones. El pico de actividad en los países templados fue de junio a septiembre, con escasos o ningún pico secundario. En los países tropicales los picos de actividad son más pequeños, se presentan en diferentes épocas y frecuentemente se detectan picos secundarios.<sup>10</sup>

En otro estudio realizado en países de América Latina y el Caribe entre 2010 y 2017, en el que participaron 24 laboratorios pertenecientes al Sistema Global de Centros Nacionales de Influenza y Centros Colaboradores de la OMS (incluidos México, República Dominicana, Colombia, Ecuador, Perú, Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay, entre otros), se encontró que la circulación de influenza B representó en promedio el 20% de los aislamientos (1 a 54%). Durante el periodo de estudio, circularon tanto el linaje B/Victoria como el B/Yamagata. En particular, para México la frecuencia varió entre 2% (2011) a 36% (2012).<sup>11</sup>

En Brasil se identificó una proporción similar de casos de influenza B, 26.9% (2004 a 2014), esta proporción no tuvo diferencias significativas entre las distintas regiones de dicho país.<sup>9</sup> Según datos de la OMS, los virus influenza B han circulado en menor medida que los de influenza A en la mayoría de los países de América, con excepción del Cono Sur, especialmente en Chile, donde en diferentes temporadas los virus influenza B han presentado una mayor proporción en la circulación comparados con los virus influenza A, sobre todo durante la segunda mitad de agosto. En los últimos 10 años han cocirculado ambos linajes, B/Victoria y B/Yamagata, predominando como excepción en nuestro continente virus del linaje B/Yamagata, a diferencia de la mayoría del resto del mundo, donde la circulación más fuerte ha sido B/Victoria.<sup>12</sup>

En Uruguay, durante los últimos cinco años ha oscilado según el grupo etario, pero a excepción del año 2017, se ha mantenido entre 10 y 15% de los virus influenza circulantes.<sup>13</sup>

En Ecuador las cepas A y B cocirculan durante las temporadas de influenza, en general influenza B ocupa el segundo lugar después de la cepa A, predominante en la mayoría de las temporadas de acuerdo con el reporte del Centro de Referencia Nacional de Influenza y otros Virus Respiratorios, del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI). También se ha observado un patrón de

circulación de influenza B tanto estacional como interestacional, los casos de enfermedad grave por influenza B se presentan en todos los grupos de edad.<sup>14</sup>

En Perú recientemente se observó un incremento de influenza B circulante, en 2018 esta cifra correspondió al 14.67% del total de cepas identificadas y en 2019 el porcentaje fue de 29.34.<sup>15</sup>

En Paraguay, considerando los datos de los hospitales centinela que realizan la vigilancia epidemiológica, se observa circulación de influenza B durante todo el año, sin que dicha circulación se haya interrumpido durante el presente confinamiento debido al COVID-19, como se vio con otros virus al inicio de la suspensión de clases en aulas escolares.

Este mismo fenómeno se observó en São Paulo, donde desde el inicio de la pandemia la circulación de influenza B no se interrumpió, incluso se ha presentado la coinfección con SARS-COV2.<sup>16</sup>

La carga porcentual de otros virus —por ejemplo, el virus sincicial respiratorio y el adenovirus— en los últimos años ha oscilado entre 4.1 y 11.7. En este año 2020 ha predominado la cepa B con un porcentaje de 43, con una baja presencia de otros virus.

En Argentina influenza B representó el 13.23% en 2016, 18.98% en 2017 y 58.70% en 2018. En el año 2019 las cepas B significaron el 10% de todos los virus de influenza, y hasta la semana 20 del presente año, influenza B representa el 69.1% del total de cepas de influenza aisladas. Este año, desde el inicio de la circulación del virus SARS-COV2, se ha observado un descenso brusco de la detección de virus de influenza y otros virus respiratorios, como el sincicial respiratorio.<sup>17</sup>

Al comparar las hospitalizaciones por influenza B se observaron diferencias estadísticamente significativas entre B/Victoria y B/Yamagata al ajustar por edad, factores de riesgo subyacentes y tratamientos, mientras que no hubo diferencias en la proporción de muertes entre ambas B.<sup>11</sup>

La proporción de cualquiera de los linajes ya sea Yamagata o Victoria, en una estación determinada puede variar de cero a 100%, lo que hace casi imposible predecir el linaje que va a predominar en una determinada estación. Aproximadamente cada siete años influenza B puede ser el subtipo predominante, sobre todo al final de la estación. Un punto importante es la tendencia a hacer más pruebas en casos sospechosos de influenza cuando A(H1N1) circula, en contraste con los años donde las tasas de ataque son menores, lo que puede influir en la detección adecuada de influenza B, subestimando la carga real.

Aunque influenza B se presenta en todas las edades, los niños entre cinco a 17 años tienen las tasas de infección más elevadas<sup>9</sup> y son los de mayor riesgo de hospitalización. Entre los adultos hospitalizados por influenza confirmada virológicamente, las cepas A y B resultan en tasas similares de morbilidad y mortalidad.<sup>18</sup> El riesgo de enfermedad grave por influenza B es tres veces mayor que influenza A(H3N2) y similar a A(H1N1) pdm09.

Los CDC de Estados Unidos reportan las muertes pediátricas debidas a influenza desde la temporada 2004-2005, en el periodo 2004-2011 influenza B fue responsable de 34% (22-44%) de las muertes en niños de cero a 18 años.<sup>19</sup> En cuanto a la mortalidad, la presencia de neumonía o sepsis por influenza B puede ser mayor con respecto a otros virus influenza. Si bien existen datos importantes sobre el efecto de influenza B entre

los niños, también se ha reportado que en algunas temporadas donde influenza B predomina, se asocia con un aumento de mortalidad entre adultos mayores y ancianos.<sup>20</sup>

## Cuadro clínico de influenza B y carga de enfermedad

En general no hay diferencias en el comportamiento clínico y la gravedad entre los virus influenza A y B.<sup>21,22</sup> Se han documentado algunas diferencias de acuerdo con la edad y otros factores de riesgo.<sup>23</sup> Existe la falsa idea de que el tipo B tiene un cuadro clínico más leve y de pronóstico sustancialmente mejor.

Hay diferencias mínimas en la distribución de signos y síntomas entre los tipos, subtipos y linajes de los virus influenza. Comparando a los pacientes de varios grupos de edad, el de cinco a 14 años tuvo más probabilidad de haber sido infectado con virus tipo B (OR 2.15 IC 95% 1.87-2.47) en comparación con los otros grupos; otros estudios reportaron al grupo de cinco a 19 años. Alguna sintomatología es más visible en niños, como los síntomas gastrointestinales, mialgias, convulsiones febriles asociadas a la intensidad de la fiebre provocada y mayor severidad. Las personas con factores de riesgo también tienen cuadros más severos.<sup>23-25</sup> Se ha reportado mayor probabilidad de que los pacientes infectados por influenza B tengan condiciones de riesgo OR 1.30. La proporción de muertes atribuibles a influenza B (1.1%) en niños menores de 16 años fue significativamente mayor que por influenza A (0.4%) OR 2.65 (IC 95% 1.18-5.94). En niños sanos mayores de 10 años se asocia un incremento de riesgo de ingresar a la unidad de terapia intensiva (UCI).<sup>26</sup> En adultos mayores influenza B puede representar más de 50% de los casos de ingresos a la UCI.<sup>27</sup>

Influenza B se ha relacionado con la aparición de trastornos neurológicos como encefalopatía y encefalitis, además de otros trastornos como miositis.<sup>28,29</sup> En niños se ha reportado mayor incidencia de daño neurológico en comparación con influenza A. Algunos estudios hechos en Japón reportan encefalitis más frecuente en niños. Existen datos consistentes que asocian la infección por influenza B con cuadros graves de miocarditis en pacientes jóvenes.<sup>30</sup>

En cuanto a complicaciones como neumonía viral, aparición de derrame pleural, presencia de sepsis asociada y sobreinfección bacteriana, influenza B comparada con influenza A puede presentar un mayor compromiso sistémico y más frecuencia de sobreinfección y coinfecciones bacterianas.

Se ha observado que cuando las cepas B son predominantes, hay una mayor proporción de cuadros graves en adultos mayores.<sup>31</sup>

Se realizó un análisis de los patrones de infección y circulación en 19 países, tanto del hemisferio norte como del sur de 1997 a 2005, compilados en la base de datos de WHO (Flunet), en este análisis se observó que influenza B se ubica entre A(H3N2) y A(H1N1) en términos de frecuencia, tasa de hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad,<sup>32</sup> estos patrones también se observaron en Estados Unidos.<sup>33</sup> En ambos hemisferios AH3 fue más frecuente que AH1 o B. En promedio, AH3 fue dominante o codominante en un país determinado en  $6.2 \pm 0.3$  (SE) de las nueve temporadas de estudio, AH1 en  $1.3 \pm 0.3$  temporadas y B en  $2.4 \pm 0.3$  temporadas.<sup>27</sup> En contraste otro análisis, se encontró que influenza B se asoció

más frecuentemente a hospitalización y enfermedad grave que influenza A (H3N2) OR: 3.56 (1.39-9.10).

En algunos reportes de Estados Unidos y de la Unión Europea se muestra que del total de muertes por influenza, entre 22 y 44% corresponden a influenza B. En Uruguay, en el año 2019, tomando en consideración a la hora de evaluar la carga promedio de enfermedad secundaria a influenza B en las hospitalizaciones, los ingresos a las UCI y la mortalidad en el contexto de todas las edades y para todos los aislamientos de virus respiratorios en pacientes con infecciones respiratorias agudas graves (IRAG), influenza B fue responsable de 3.9% de las hospitalizaciones y 5% de los ingresos a UCI, no se reportaron muertes. Cuando consideramos únicamente los aislamientos de influenza, el tipo B fue responsable de 10.6% de las hospitalizaciones y 15.4% de ingresos a UCI en pacientes de todas las edades asistidos por IRAG.

### Vacunas de influenza, formulación

En 1942 apareció influenza B, se confirmó su primer aislamiento y esto motivó la creación de la primera vacuna bivalente (H1N1 + B). Durante los años posteriores, la vacuna bivalente fue cambiando en su composición (1958-H2N2, 1970-H3N2). Fue en 1978, cuando debido a la reaparición de la cepa influenza A(H1N1), surgió la vacuna trivalente (A(H1N1) + A(H3N2) + B).<sup>1</sup>

Entre 1987 y 1990 se produjo la identificación de los dos linajes de influenza B, en los años posteriores se observó la alternancia de su predominio, y finalmente a principios del año 2000 se describió su cocirculación. Fue entonces cuando comenzó la carrera para el desarrollo de una vacuna tetraivalente (QIV), que se logró en el año 2013.<sup>1</sup>

Los virus de influenza tienen cambios graduales conocidos como deriva génica o *drift* antigénico, y a diferencia de las mutaciones de recombinación (*shift*) que originan las pandemias, las derivas génicas son la causa de las epidemias estacionales. Desde 1952 la OMS mantiene un sistema de vigilancia global a través del Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) que vigila la constante evolución de los virus. Entre sus actividades primordiales está monitorear la epidemiología y la enfermedad influenza. Está conformada por 114 Centros Nacionales de Vigilancia de Influenza, seis Centros Colaboradores, cuatro laboratorios reguladores y 13 laboratorios de referencia para H5. Cada año se caracterizan más de 10 mil muestras. Con base en esta vigilancia, la OMS establece anualmente la composición de la vacuna, en febrero y septiembre. A principios de año se realizan las recomendaciones específicas de cepas virales que se deben incluir en la formulación de la vacuna para el invierno del hemisferio norte, y en la segunda mitad del año para atender las necesidades de protección contra la influenza en el invierno del hemisferio sur.<sup>34</sup> Cada país debe determinar qué tipo de formulación utilizarán, ya sea para el hemisferio norte o para el hemisferio sur, de acuerdo con la circulación viral en su territorio, así como la época del año en que predomina. En general para las zonas templadas la selección es más sencilla; en cambio, las zonas tropicales tienen una mayor dificultad para escoger las vacunas que se adapten mejor al tipo de circulación, así como a la temporada de mayor transmisión.

Desde 1998 a la fecha se han recomendado ocho diferentes cepas A(H1N1), 16 cepas A(H3N2) y siete cepas B en

formulaciones trivalentes y cinco cepas B desde la formulación tetraivalente.<sup>35</sup> La cepa A(H3N2) ha cambiado casi todos los años debido a su rápida diversidad en los sitios antigénicos de hemaglutinina. El A(H1N1) es un virus más conservador en términos de evolución; el linaje Victoria de influenza B está evolucionando rápidamente. Los datos de las diferentes cepas provenientes de todos los países se pueden verificar en el sitio de la Iniciativa Global para Compartir Todos los Datos de Influenza (GISAID).<sup>36</sup>

Dado que influenza B es impredecible, la selección de las cepas que serán recomendadas cada temporada es una tarea complicada, en especial si se usará vacuna trivalente. En un estudio realizado de 2010 a 2017, durante 63 temporadas en 19 países de América Latina y el Caribe, el linaje de influenza B incluido en la vacuna no coincidió en 32% de las temporadas analizadas.<sup>11</sup> En otro análisis global, durante 10 temporadas de 2001 a 2011, el linaje B contenido en la vacuna sólo coincidió en cinco de las 10 temporadas.<sup>37</sup> Otro estudio llevado a cabo de 2000 a 2013 que incluyó un millón de casos de influenza, reportó una falta de concordancia en 25% de las estaciones.<sup>9</sup> De 2002 a 2007 Hannoun informó una discordancia de los linajes B circulantes vs. las cepas contenidas en la vacuna de 76 a 100% en la región de América Latina.<sup>1</sup>

En Paraguay el predominio de un linaje B no incluido en la vacuna en la temporada del hemisferio sur 2017 fue de 23%; otro análisis aún no concluido ha observado una diferencia entre 6 a 22% en las últimas temporadas, la consiguiente falta de inmunidad para la cepa no circulante justifica la recomendación de una vacuna tetraivalente.

En Argentina, entre 2009 y 2012, la proporción de cepas B entre todas las cepas de influenza aisladas fue en promedio de 18%, con un máximo de 37%. En 2017 el linaje predominante fue B/Yamagata con 89.5% de los aislamientos, este linaje no estaba incluido en la vacuna de esa temporada. En 2018 se observó cocirculación de ambos linajes.

En Brasil, en un reporte de 2010 a 2019, la cifra de inconsistencia entre las cepas B incluidas y las cepas B circulantes fue alrededor de 40%.<sup>38</sup> En un estudio de 2010 a 2016 la concordancia ocurrió en 50% de las temporadas.<sup>39</sup>

La eficacia de la vacuna de influenza vs. cepas B relacionadas es alta. En general hay poca o ninguna reactividad cruzada entre Yamagata y Victoria. Algunos estudios sugieren una protección cruzada de alrededor de 20 a 25% entre las diferentes cepas. Sin embargo, cuando se comparó la eficacia relativa entre la cepa contenida vs. la cepa no contenida, se encontró que para la primera la eficacia puede ser tan alta como 67 a 70%.<sup>40,41</sup> Existe una baja protección cruzada entre las cepas B y no se espera una buena protección cuando no hay coincidencia entre las cepas circulantes y las cepas vacunales; en contraste, se ha observado una buena efectividad de la vacuna cuando la concordancia es adecuada.<sup>42</sup> Incluso en un estudio donde se asumió una protección cruzada de 70% para la efectividad de la vacuna (VE), el modelo predijo que en general una vacuna tetraivalente prevendría 16% más casos de linaje B. En personas mayores de 65 años y de 50 a 64 años, la reducción sería de 21 y 18%, respectivamente. La disminución en la protección cruzada al 50, 30 y 0% mejora la VE relativa de QIV a 25, 30 y 34% menos casos de linaje B.<sup>43</sup>

Cuando la cepa de influenza B presente en la vacuna trivalente no coincide con la cepa circulante predominante,

la carga de la enfermedad es mayor. Por ejemplo, en la temporada 2007-2008 en Estados Unidos la cepa B vacunal fue linaje B/Victoria, pero el 95% de las cepas B circulantes fueron B/Yamagata. El uso de vacuna QIV durante esta temporada habría evitado 1 325 828 casos, 12 472 hospitalizaciones y 663 muertes.<sup>44</sup>

### Una necesidad no cubierta

En vista de la posibilidad de que ocurra una falta de concordancia, independientemente de que el programa de vacunación logre una elevada cobertura con la vacuna trivalente, una parte de la población que está expuesta a los virus B no incluidos en la vacuna estará parcialmente protegida. El uso de la vacuna tetravalente busca aumentar la protección ofrecida por las vacunas contra el virus de la influenza y la efectividad de los programas de vacunación. La eficacia relativa para B incrementada con la vacuna tetravalente disminuiría los casos y complicaciones como hospitalización y muerte debidos a los virus influenza B no cubiertos.

La implementación de una vacuna tetravalente es una estrategia importante en la medida de que la circulación del virus B en sus dos linajes a nivel global es una constante, y su comportamiento es impredecible. Lo anterior ha hecho aún más difícil obtener resultados positivos en cuanto a la prevención de la enfermedad influenza. En un número importante de temporadas, aproximadamente 32%,<sup>11</sup> la vacuna trivalente no cubrió el linaje de B que ha circulado mayormente en nuestra región, por lo que se debería considerar, siempre que sea posible, la introducción de las vacunas tetravalentes en el esquema nacional de vacunación.

Existe suficiente evidencia que involucra al virus influenza B como responsable directo de hospitalizaciones, gravedad y muerte tanto en niños como en adultos, así como en población de riesgo. Se acepta que la influenza B puede ser tan severa como la influenza de tipo A, y que en algunas estaciones la circulación de influenza B es más alta. La subestimación de la carga de enfermedad asociada a influenza B continúa siendo un punto de mejora de nuestros sistemas de vigilancia.

La vacuna tetravalente incrementa la eficacia relativa contra el linaje B no incluido en la formulación trivalente, disminuyendo los casos y complicaciones secundarias debidas a la cepa no incluida. Lo anterior puede modificar la percepción sobre la eficacia de las vacunas de influenza e incrementar su aceptación y adherencia. Existe evidencia que fundamenta que influenza B no es una enfermedad más benigna que influenza A, que la adición de un antígeno no reduce la eficacia de la respuesta inmunológica de los otros componentes y que hay temporadas en que predomina la circulación de B.<sup>9</sup>

Las vacunas tetravalentes son seguras, la adición de un antígeno no reduce la efectividad de la respuesta a los otros, han demostrado su superioridad inmunogénica para la cepa B añadida, así como su eficacia clínica.<sup>45-50</sup>

### Factores clave que justificarían el cambio a vacuna de influenza tetravalente

La influenza es una enfermedad grave que a nivel mundial puede ocasionar de tres a cinco millones de casos severos

y 650 mil muertes,<sup>4,5</sup> en promedio en series temporales de 10 años las cepas circulantes de influenza B representaron entre 20 y 25% de todas las cepas. El linaje incluido mayormente en la vacuna trivalente no ha cubierto el linaje de B predominante en América Latina en por lo menos una tercera parte de las estaciones en los últimos años, y la necesidad de una vacuna con mayor cobertura para la región se vuelve evidente.

Si bien los datos epidemiológicos y de carga de enfermedad son suficientes para justificar el uso de vacunas tetravalentes, es importante considerar un aspecto principal a la hora de pensar en un cambio de TIV a QIV en Latinoamérica, los estudios de costo-efectividad toman relevancia en los argumentos para el cambio de vacuna. En los países de nuestra región los recursos económicos dedicados a los programas nacionales de inmunización son limitados, por lo que en primer lugar debemos considerar el efecto que puede tener implementar dicho cambio en el resto del programa o en otras políticas sanitarias, así como comparar diferentes intervenciones, por ejemplo, ampliar la cobertura a otras poblaciones.<sup>51</sup>

Por otra parte, no se puede soslayar que el uso de vacunas tetravalentes, al reducir la carga de la enfermedad por B, podría tener un efecto en la credibilidad y confianza del programa de vacunación contra influenza.

Desde la perspectiva de los sistemas de salud, el primer paso es el reconocimiento de la enfermedad como un problema de salud pública, seguido de los aspectos vinculados a evitar y controlar la enfermedad, que requieren un sistema de vigilancia adecuado que permita la identificación de la carga en la población, prevalencia de la enfermedad en diferentes grupos etarios, hospitalizaciones e ingresos a las UCI. Además de aspectos relacionados con la vacuna como seguridad, efectividad, precio, costo-efectividad tanto desde la perspectiva de quien la paga como desde la comunidad, suministro y acceso de la población, así como la medición del efecto de la intervención a mediano y largo plazos. Por último, considerar la capacidad de sostener dicha intervención a largo plazo, determinada fundamentalmente por un suministro asegurado, sin dificultades en producción y disponibilidad según los requerimientos nacionales, así como mantener al menos un mismo nivel de cobertura. En el caso particular de la vacuna de influenza, no se trata de una nueva intervención, sino de utilizar la mejor vacuna disponible, incluso bajo recomendación de la OMS.

### Datos de costo-efectividad

Actualmente, algunos de los pilares para la decisión de políticas públicas, incluida la vacunación, son los estudios de costo-efectividad. Éstos pueden variar de acuerdo con el contexto donde se llevan a cabo, por lo que es deseable tener estudios *in situ* cuando sea posible, lo que depende de la disponibilidad de los datos o estudios que se asemejen a las realidades de contexto usando modelos que son alimentados parcialmente con datos locales y datos provenientes de fuentes externas. Las vacunas tetravalentes cuentan con diferentes análisis económicos en distintos escenarios.

En un estudio realizado en México se estimó retrospectivamente cómo un cambio a vacuna tetravalente influiría en los resultados de salud relacionados con la influenza

durante las temporadas 2010-2011 a 2015-2016, y prospectivamente el costo presupuestario del uso de vacuna tetravalente en el programa nacional de inmunizaciones de 2016-2017 a 2020-2021. Entre 2010-2011 a 2015-2016 el uso de una vacuna tetravalente habría evitado 270 596 casos de influenza adicionales, 102 mil consultas de medicina general, 140 062 días de absentismo, 3 323 hospitalizaciones y 312 muertes. Lo que habría generado un ahorro de 214 millones de pesos (10.8 millones de dólares) en costos al tercer pagador. El cambio a vacuna tetravalente para el periodo estudiado (cinco años) podría prevenir 225 497 casos adicionales de influenza, 85 mil consultas generales, 116 718 días de absentismo, 2 769 hospitalizaciones y 260 muertes, el equivalente de un ahorro de 178 millones de pesos (nueve millones de dólares) desde la perspectiva del tercer pagador. Las estimaciones se realizaron asumiendo el mismo precio para vacuna trivalente y vacuna tetravalente.<sup>52</sup>

En Brasil se realizó un estudio de costo-utilidad comparando tres diferentes metodologías, en el que se obtuvieron tasas de costo-utilidad similares: 20 428, 22 768 y 19 257 reales, los tres modelos predijeron un costo por QALY aceptable.<sup>53</sup>

En una investigación llevada a cabo en España para estimar la rentabilidad de reemplazar TIV por QIV para grupos de riesgo y población de edad avanzada, se calculó una relación de costo-efectividad incremental (ICER) de 8 748 euros/calidad de vida ajustada al año (AVAC). En el horizonte del primer año de cambio de vacuna, QIV generó reducciones tanto de morbilidad como de mortalidad: 18 565 casos, 2 577 complicaciones, 407 hospitalizaciones y 181 muertes. Este análisis incluyó un precio diferente para QIV vs. TIV. El reemplazo de TIV por QIV resultó una intervención rentable.<sup>54</sup>

En un análisis donde se evaluó el efecto del uso de la vacuna tetravalente en niños de seis a 35 meses de edad, tanto en el hemisferio norte como en el sur, se observó que la efectividad de la vacuna (VE) para prevenir influenza confirmada por laboratorio fue de 54.76% (IC 95% 40.24-66.03). La eficacia para cepas similares fue de 74.51% (IC 95% 53.55-86.91%). Comparada contra placebo, la vacuna tetravalente redujo el riesgo de otitis media en 31.28%, enfermedad respiratoria baja en 40.80%, visitas médicas 29.71% y absentismo laboral de los padres 39.20%.<sup>55</sup>

## Vacunas tetravalentes

Actualmente en el mercado existen más 10 vacunas tetravalentes producidas por la mayoría de los productores. Hay cuatro vacunas precalificadas por la OMS en diferentes presentaciones, tanto en frasco monodosis como en frasco multidosis.<sup>56</sup>

El desarrollo de las vacunas tetravalentes se basó en estudios de inmunogenicidad, que mostraron la no inferioridad de las cepas contenidas en QIV vs. TIV y en la superioridad inmunogénica de la segunda B contenida en QIV sobre TIV. Existen dos vacunas en las que además se han realizado estudios de eficacia clínica, cuyo punto final terminal fue efectividad de la vacuna contra influenza clínica confirmada por laboratorio. En un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 5 896 sujetos, la eficacia clínica de la vacuna fue de 68.40% (IC 97% IC 47.07-81.92%) contra cepas similares a las contenidas en la vacuna, y de 58.98% para todas las cepas circulantes. El perfil de seguridad fue similar a placebo y a la vacuna trivalente.<sup>55</sup>

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

- Hannoun, C., "The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines", *Expert Rev Vaccines*, 2013, 12 (9), 1085-1094.
- WHO, "Recommendations on the composition of influenza virus vaccines", World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>.
- WHO, "Weekly epidemiological record. Vaccines against influenza WHO position paper", noviembre de 2012, World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf>.
- WHO. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/>.
- WHO, "Global Influenza Strategy 2019-2030", 2019, License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>.
- Cheng, P.Y., Paleka, R., Azziz-Baumgartner, E. et al., "Burden of influenza-associated in the Americas, 2002-2008", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2015, Suppl 1: 13-21. DOI:10.1111/irv.12317.
- Gentile, A., Paget, J., Bellei, N. et al., "Influenza in Latin America: a report from the Global Influenza Initiative", *Vaccine*, 2019, 37: 2670-2678.
- Maquillón, C. et al., "Adultos con influenza, evolución clínica, costos y grupos relacionados por el diagnóstico, resultados de 4 años". Clínica Dávila. Santiago de Chile", *Rev Chil Enferm Respir*, 2018, 34: 102-110.
- Caini, S., Huang, Q.S., Ciblak, M.A., Kuszniierz, G., Owen, R., Wangchuk, S. et al., "Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2015, 9 (Suppl. 1): 3-12. Epub: 11 de agosto de 2015.
- Caini, S., Alonso, W.J., Balmaseda, A., Bruno, A., Bustos, P., Castillo, L. et al., "Characteristics of seasonal influenza surveillance data from ten countries", *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0174592. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174592>.
- Palekar, R., Rodríguez, A., Ávila, C., Barrera, G., Barrera, M., Brenes, H. et al., "Patterns of influenza B circulation in Latin America and the Caribbean, 2010-2017", *PLoS One*, 2019, 14 (8): e0219595. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219595>.
- WHO, "Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 southern hemisphere influenza season", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020\\_south/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020_south/en/).
- WHO, "Influenza Laboratory Surveillance Information by GISRS. Uruguay", World Health Organization. Disponible en:

- [https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/).
14. Ministerio de Salud Pública, Gobierno de la República del Ecuador, "Informe de cierre brote estacional de influenza 2018-2019".
  15. Instituto Nacional de Salud, "Reporte de pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de virus influenza y otros virus respiratorios. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/reportes/reportes-cnsp>.
  16. De Souza, L.K., Perosa, A.H., Dias Conte, D., Almeida, J.M., Rodrigues, V., Santiago, J. y Bellei, N., "Different patterns of influenza A and B detected during early stages of COVID-19 in a university hospital in São Paulo, Brazil", *J Infect*, 2020, 21 de mayo. DOI: 10.1016/j.jinf.2020-05-036.
  17. Datos provistos por el Instituto Nacional de Microbiología, ANLIS, Malbrán.
  18. Su, S., Chaves, S.S., Perez, A., D'Mello, T., Kirley, P.D., Yousey-Hindes, K. *et al.*, "Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection", *Clinical Infectious Diseases*, 2014; 59 (2): 252-255.
  19. Ambrose, C.S. y Levin, M.J., "The rationale for quadrivalent influenza vaccines", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2012, 8, 1: 81-88.
  20. Nielsen, J., Vestergaard, L.S., Richter, L., Schmid, D., Bustos, N., Asikainen, T. *et al.*, "European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered?", *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, 25: 1266-1276.
  21. Irving, S.A. *et al.*, "Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2012, 6 (19): 37-43.
  22. Silvennoinen, H., Peltola, V., Lehtinen, P. *et al.*, "Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients", *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28: 372-375.
  23. Mosnier, A., Caini, S., Daviaud, I., Nauleau, E., Bui, T.T., Debost, E. *et al.*, "Clinical characteristics are similar across type A and B influenza virus infections", *PLoS One*, 2015, 10(9): e=136186. DOI:10.1371/journal.pone.0136186.
  24. Caini, S., Kroneman, M., Wiegers, T., El Guerche-Séblain, C. y Paget, J., "Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: a systematic literature review", *Influenza Other Respi Viruses*, 2018, 12: 780-792. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/irv.12575>.
  25. Heikkinen, T., Ikonen, N. y Ziegler, T., "Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012", *Clinical Infectious Diseases*, 2014, 59 (11): 1519-24. doi: 10.1093/cid/.
  26. Tran, D., Vaudry, W., Moore, D. *et al.*, "Hospitalization for influenza A versus B", *Pediatrics*, 2016, 138 (3): e20154643.
  27. Finkelman, B.S., Viboud, C., Koelle, K., Ferrari, M.J., Bharti, N. y Grenfell, B.T., "Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients", *PLoS One*, 2007, 2 (12): e1296. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001296>.
  28. Glezen, W.P., Schmier, J.K., Kuehn, C.M., Ryan, K.L. y Oxford, J., "The burden of influenza B: structured literature review", *American Journal of Public Health*, 2013, 103 (3): e43-e51.
  29. Moon, J.H., Na, J.Y., Kim, J.H., Yum, M.K., Oh, J.W., Kim, C.R. *et al.*, "Neurological and muscular manifestations associated with influenza B infection in children", *Pediatr Neurol Aug*, 2012, 49 (2): 97-101. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.04.004. PubMed PMID 23859854.
  30. Aykac, K., Ozsurekci, Y., Kahyaoglu, P., Basaranoglu, S.T., Ertugrul, I., Alp, A. *et al.*, "Myocarditis associated with influenza infection in five children", *Journal of Infection and Public Health*, 2018, 11: 698-701.
  31. Rondy, M., Kissling, E., Emborg, H.D. *et al.*, "Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies", 2018. Disponible en: [https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086#html\\_fulltext](https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086#html_fulltext).
  32. Van de Sandt, C.E., Bodewes, R., Rimmelzwaan, G.F. y De Vries, R., "Influenza B viruses: not to be discounted", *Future Microbiol*, 2015, 10(9): 1447-1465. DOI: 10.2217/fmb.15.65. Epub: 11 de septiembre de 2015.
  33. Greene, S.K., Ionides, E.L. y Wilson, M.L., "Patterns of influenza-associated mortality among US elderly by geographic region and virus subtype, 1968-1998", *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163 (4): 316-326. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj040>.
  34. WHO, "Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/).
  35. WHO, "Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020-2021 Northern hemisphere influenza season", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/).
  36. GISAIID 2008-2020. Disponible en: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/nextflu-app/>.
  37. Ambrose, C.S. y Levin, M.J., "The rationale for quadrivalent influenza vaccines", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2012, 8, 1: 81-88.
  38. Laboratorio de Referência Nacional Fiocruz, Brasil.
  39. Oliveira, M.L., Motta, F.C., Cabral, J.A. *et al.*, "Challenges in influenza B vaccination in Brazil: from vaccine mismatches to viral evolutionary dynamics", Seminario Anual Científico e Tecnológico de Bio-Manguinhos, 5, 2017, Rio de Janeiro. DOI: 10.35259/isi.sact.2017\_26334.
  40. Díaz Granados, C.A., Denis, M. y Plotkin, S., "Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults. A systematic review with meta-analyses of control trials", *Vaccine*, 2012, 31, 49-57.
  41. Trico, A.C., Hit, A., Soobiah, C. *et al.*, "Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis", *BMC Med*, 2013, 11 (153): 1-19.
  42. Heikkinen, T. y Heinonen, S., "Effectiveness and safety of influenza vaccination in children. European perspective", *Vaccine*, 2011, 29 (43): 7529-7534.
  43. Crépey, P. *et al.*, "Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2015, 9 (Suppl S1): 39-46. DOI: 10.1111/irv.12318.
  44. Reed, C., Meltzer, M.I., Finelli, L. y Fiore, A., "Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine", *Vaccine*, 2012, 30, 1993-1998.
  45. Pepin, S., Donazzolo, Y., Jambrecina, A. *et al.*, "Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults", *Vaccine*, 2013, 31: 5572-5578.

46. Cardona-Carlos, J.B., Nolan, T., Borja-Tabora, C.F. *et al.*, "Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial", *Vaccine*, 2015, 33: 2485-2492.
47. Pepin, S., Szymanski, H., Rochín Kobashi, I.A. *et al.*, "Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016, 12: 3072-3078.
48. Gresset-Bourgeois, V., Leventhal, P.S., Pepin, S. *et al.*, "Quadrivalent inactivated influenza vaccine (Vaxigrip Tetra)", *Expert Review of Vaccines*, 2018, 17 (1): 1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1407650>.
49. Sesay, S., Brzostek, J., Meyer, I. *et al.*, "Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2018, 14: 596-608.
50. Pepin, S. *et al.*, "Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: a multi-season randomized placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres", *Vaccine*, 2019, 37, 1876-1884.
51. Hendriks, J., Hutubessy, C.W., Grohmann, G. *et al.*, "Quadrivalent influenza vaccines in low and middle income countries: cost-effectiveness, affordability and availability", *Vaccine*, 2018, 36: 3393-3397. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.099>.
52. Ruiz-Palacios, GM. *et al.*, "Public health and economic impact of switching from a trivalent to a quadrivalent inactivated influenza vaccine in Mexico", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, 16 (4): 827-835.
53. Van Bellinhen, L.A. *et al.*, "Cost-utility of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Brazil: comparison of outcomes from different static model types", *Braz J Infect Dis*, 2018, 22 (1): 1-10.
54. García, A. *et al.*, "Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016; 12 (9): 2269-2277.
55. Pepin, S. *et al.*, "Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months. Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres", *Vaccine*, 2019, 37: 1885-1888.
56. "WHO prequalified vaccines", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/en/](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/).