

EFFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS CONTRA LA INFLUENZA EN PERSONAS MAYORES DE LA REGIÓN DE ÑUBLE, AÑOS 2015, 2017 Y 2019

EFFECTIVENESS OF INFLUENZA VACCINES IN ELDERLY IN THE ÑUBLE REGION, YEARS 2015, 2017 AND 2019

RESUMEN

Introducción: Está comprobada la efectividad de las vacunas en la población general y en especial en los grupos de mayor riesgo ya que disminuye la morbilidad y mortalidad de enfermedades infectocontagiosas. El presente estudio evalúa la cobertura de vacunación contra la influenza en relación con la mortalidad por insuficiencia respiratoria y neumonía en personas de 65 años y más, durante los años 2015, 2017 y 2019 en la Región de Ñuble.

Materiales y Métodos: Diseño ecológico. Se incluyó a personas de 65 años y más que fueron vacunadas contra la influenza entre marzo y agosto de los años 2015, 2017 y 2019 y personas mayores de 65 y más años, fallecidas por insuficiencia respiratoria y neumonía en ese mismo período. Se utilizaron bases de datos del Registro Nacional de Inmunización y registros de mortalidad procedentes del Servicio de Registro Civil. Se realizaron análisis descriptivos y modelos de regresión lineal con el programa estadístico SPSS v. 23.

Resultados: Se incluyeron 125.056 personas. La edad media fue de $74,8 \pm 7,26$, el grupo etario con más alto porcentaje de vacunación fue el de 65 a 69 años, la cobertura de vacunación fue 61,87, 62,55 y 72,97 para los años 2015, 2017 y 2019, respectivamente.

Discusión: A medida que aumenta la cobertura de vacunación contra la influenza disminuyen la mortalidad por insuficiencia respiratoria y neumonía en las personas mayores de 65 años y más. Evaluar las coberturas de vacunación es clave para implementar intervenciones que permitan aumentar los porcentajes de cobertura.

Palabras claves: Vacunas contra la influenza, Neumonía, Persona mayor, Mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Vaccines are highly effective in reducing the morbidity and mortality caused by infectious diseases, especially in the general population and higher risk groups. This study aims to evaluate the coverage of influenza vaccination in people aged 65 years and older in the Ñuble Region during the years 2015, 2017, and 2019, in relation to mortality caused by respiratory failure and pneumonia.

Materials and methods: Ecological design. This study included people aged 65 years and over who received flu vaccination between March and August in the years 2015, 2017, and 2019, as well as people in the same age group who died due to respiratory failure and pneumonia during the same period. The researchers used databases from the National Immunization Registry and mortality records from the Civil Registry Service for the study. Descriptive analyzes and linear regression models were performed with the statistical program SPSS v. 23.

Results: 125,056 people were included. The mean age was 74.8 ± 7.26 , the age group with the highest percentage of vaccination was 65 to 69 years, and vaccination coverage was 61.87, 62.55, and 72.97 for 2015, 2017, and 2019, respectively.

Discussion: As influenza vaccination coverage increases, respiratory failure and pneumonia mortality decreases in people aged 65 and over. Evaluating vaccination coverage is critical to implementing interventions that allow increasing coverage percentages.

Key words: Influenza Vaccines, Pneumonia, Aged, Mortality.

Brenda Tapia

Centro Médico Redsalud Chillán.
Universidad del Bío-Bío,
Chillán, Chile.

Carlos Weitzel

Universidad del Bío-Bío,
Chillán, Chile.

Jessica Inzunza

Programa Nacional de
Inmunizaciones de Ñuble, Depto.
Salud Pública, SEREMI de Salud
Región de Ñuble. Universidad del
Bío-Bío, Chillán, Chile.

Josefina Weitzel

Universidad del Desarrollo,
Concepción, Chile.

Carmen Luz Muñoz-Mendoza

Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud y
de los Alimentos.
Universidad del Bío-Bío.
calmuoz@ubiobio.cl

Recibido el 19-10-2022

Aprobado el 22-11-2023

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda, producida por el virus de la influenza. Se contagia de persona a persona, principalmente por gotitas cargadas de virus transmitidas al toser, estornudar o por contacto directo con una persona infectada. La influenza se caracteriza por la aparición repentina de síntomas sistémicos (fiebre, mialgia, dolores de cabeza, malestar general) y síntomas respiratorios (tos no productiva, odinofagia y rinitis). El período de incubación es generalmente de 1 a 5 días, siendo el período de mayor transmisibilidad los 3 primeros días de la infección¹. Hay cuatro tipos de virus de la gripe estacional: A, B, C y D. Los causantes de las epidemias estacionales son los virus gripales de tipo A y B².

Aunque la mayoría de los afectados se recuperan en una o dos semanas sin necesidad de recibir tratamiento médico, en embarazadas, niños pequeños, personas mayores y pacientes con enfermedades crónicas (cardíacas, pulmonares, renales, metabólicas, entre otras) o inmunodeprimidas (por VIH/sida, quimioterapia, corticoterapia o neoplasias malignas), la infección puede conllevar graves complicaciones de la enfermedad subyacente, provocar neumonía o causar la muerte³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la influenza infecta anualmente a alrededor del 5 al 15% de la población. La mayoría de las muertes asociadas a la influenza en países desarrollados ocurren entre personas mayores de 65 años⁴. En Chile, el estudio de Fica et al.⁵ evidenció que el 56,1% de los ingresos por Infección Respiratoria Aguda Grave se asoció a infección por influenza y que el 80,3% correspondían a pacientes de la tercera edad.

En este contexto, la inmunización es una de las intervenciones sanitarias más potentes y eficaces en relación costo-beneficio, previene enfermedades debilitantes, discapacidades y salva millones de vidas cada año, especialmente entre los grupos de alto riesgo como son las personas mayores^{6,7}. Sin embargo, la inmunidad de la vacunación disminuye con el tiempo, por lo que la OMS recomienda la vacunación anual, especialmente en embarazadas, personas mayores y pacientes con patologías crónicas². En este sentido, la vacunación antiinfluenza en las personas mayores tiene una eficacia del 50% al 60% para prevenir la hospitalización y 80% de efectividad en la prevención de mortalidad⁸. En España, la efectividad para prevenir influenza B y hospitalizaciones en personas de 65

años y más fue del 89% y 87%, respectivamente⁹. Por su parte, Dominich et al.¹⁰ demostraron que la administración de la vacuna contra la influenza fue eficaz para prevenir la hospitalización por neumonía o influenza en el 49%.

En Chile, los estudios que evalúan la efectividad de la vacuna contra la influenza son escasos y se centran en personal de salud¹¹ o en población infantil¹². Por tanto, el objetivo de este estudio, es evaluar la cobertura de vacunación contra la influenza en relación con la mortalidad por insuficiencia respiratoria y neumonía en las personas de 65 años y más, durante los años 2015, 2017 y 2019 en la Región de Ñuble.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de Diseño Ecológico¹³. Los datos se obtuvieron de bases de datos secundarias pertenecientes al Registro Nacional de Inmunización (RNI) y registros de mortalidad procedentes del Servicio de Registro Civil.

Se incluyó a todas aquellas personas de 65 años y más que fueron vacunadas contra la influenza entre el mes de marzo y agosto de los años 2015, 2017 y 2019 y a las personas mayores de 65 y más años de edad, fallecidos por insuficiencia respiratoria y neumonía según códigos CIE 10, desde J00 a J06 y J12 a J18 durante ese mismo periodo de tiempo. Asimismo, se excluyeron todos aquellos casos con registros incompletos. Los años 2016 y 2018 no fueron incluidos porque no fue posible acceder al registro de las personas fallecidas por insuficiencia respiratoria y neumonía.

Posterior a la entrega de las bases de datos a través de la Ley de Transparencia¹⁴, se realizó la revisión y depuración de los datos utilizados, evitando el ingreso de información incompleta y repetida. Además, se eliminó cualquier dato sensible que pueda identificar a alguno de los casos.

Para el análisis estadístico se describieron las variables cualitativas con frecuencia y porcentajes; y para las de naturaleza cuantitativa media y desviación estándar, previa comprobación de normalidad utilizando la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para analizar las diferencias entre las variables edad, sexo y provincia, y el año se utilizó la prueba de Chi-cuadrado.

El porcentaje de cobertura se calculó por medio de la división entre las personas mayores de 65 años vacunados residentes de la región de Ñuble de un año determinado y el número proyectado a vacunar del mismo grupo de edad y año por cien.

En cuanto a la tasa de mortalidad por causa específica y edad se determinó el cociente entre el número total de defunciones por una causa específica en un grupo de edad específico y la población total estimada del mismo grupo de edad por mil.

Finalmente, para analizar la asociación entre la cobertura de vacunación y la tasa de mortalidad en personas de 65 años y más, dependiendo de la distribución de los datos, se realizaron modelos lineales de regresión. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS v. 23.

RESULTADOS

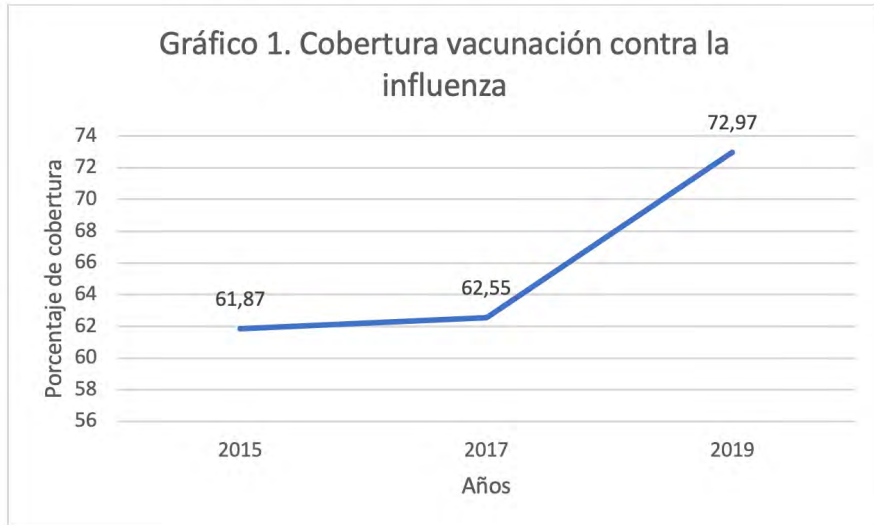
En la Tabla 1 se describen las características demográficas de las personas de 65 años y más inmunizadas en la región de Ñuble. Se incluyeron un total de 125.056 personas, durante los años 2015, 2017 y 2019. De los 3 años estudiados, la edad media fue de $74,8 \pm 7,26$, el grupo etario con más alto porcentaje de vacunación fue el de 65 a 69 años, con un mayor porcentaje de mujeres, y personas con residencia en la provincia de Diguillín, observándose diferencias estadísticamente significativas en las variables edad y provincia.

Tabla 1. Características demográficas de las personas mayores inmunizadas incluidas en el estudio años 2015, 2017 y 2019.

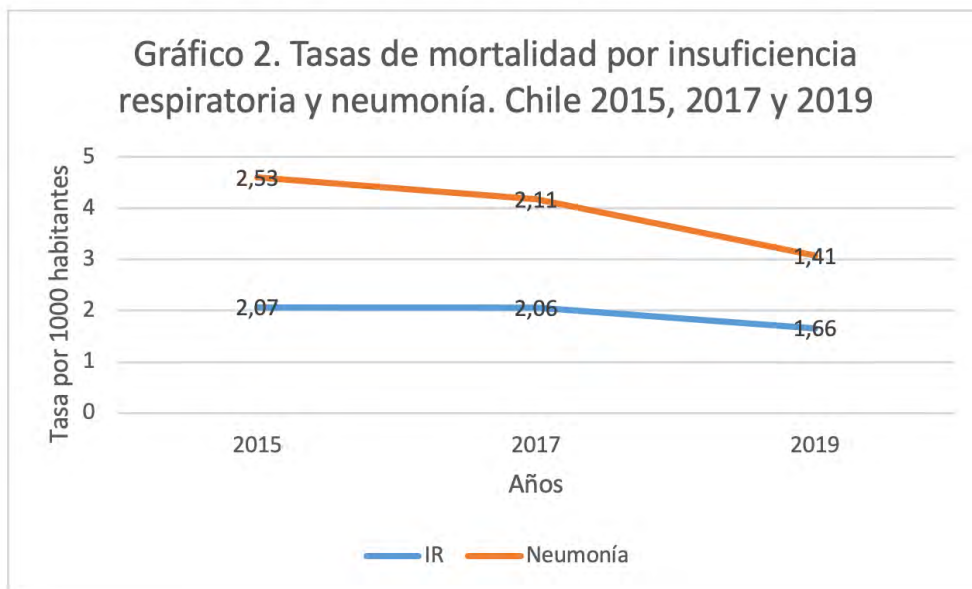
Variables	Año			p*
	2015 n (%)	2017 n (%)	2019 n (%)	
Edad ($\bar{x}=74,8 \pm 7,26$)				
65-69	10282 (28,23)	10728 (27,24)	14234 (28,90)	0,001
70-74	9790 (26,88)	10439 (26,50)	12874 (26,14)	
75-79	7282 (20,00)	8217 (20,86)	10157 (20,62)	
80 y más	9062 (24,88)	10005 (25,40)	11986 (24,34)	
Sexo				
Hombre	16027 (44,01)	17236 (43,76)	21496 (43,65)	0,562
Mujer	20389 (55,99)	22153 (56,24)	27755 (56,35)	
Provincia				
Diguillín	22475 (61,71)	24475 (62,67)	31038 (63,02)	0,001
Itata	5514 (15,15)	6093 (15,47)	7238 (14,69)	
Punilla	8427 (23,14)	8612 (21,86)	10975 (22,29)	

*Prueba de Chi-cuadrado

En el Gráfico 1 se muestra la cobertura de vacunación para cada uno de los años incluidos en el estudio. Como se puede observar, la mayor cobertura se alcanzó en el año 2019 con un 72,97%.

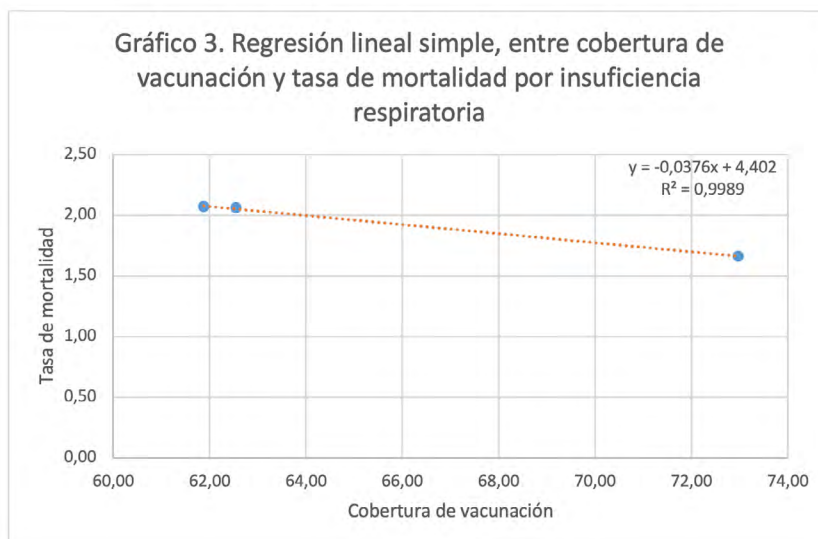


En el Gráfico 2 se observa que en el año 2015 la tasa de mortalidad asociada a insuficiencia respiratoria y neumonía en personas de 65 años y más, fue la más alta de los tres años considerados en el estudio.



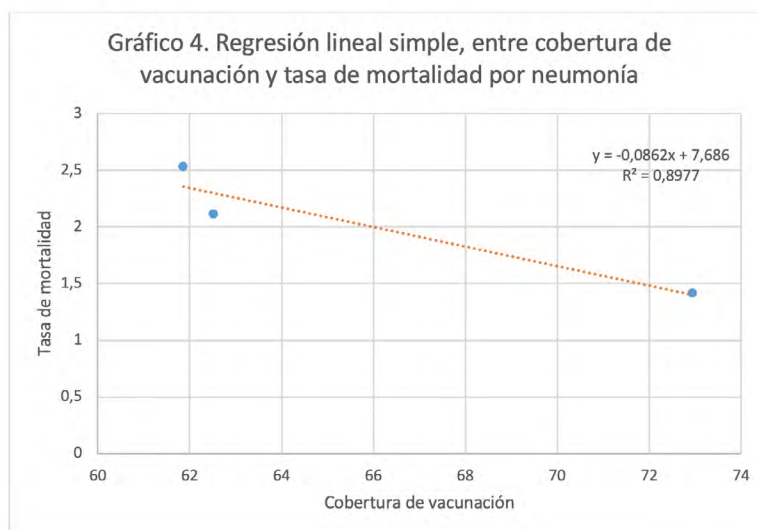
El Gráfico 3 corresponde a la gráfica de dispersión de las variables de cobertura de vacunación y la tasa de mortalidad específica por insuficiencia respiratoria, donde los datos son representados por los puntos azules del gráfico. Además, se presenta una línea de tendencia (en naranja) la cual se obtuvo mediante una regresión lineal simple. Esto permite establecer

un modelo entre la tasa mortalidad específica por insuficiencia respiratoria y cobertura de vacunación definido por la ecuación: $y = -0,076x + 4,402$, con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,9989$. La prueba de contraste de hipótesis mostró un valor de $p = 0,021$.



En el Gráfico 4 se observa la gráfica de dispersión entre la cobertura de vacunación y la tasa de mortalidad específica por neumonía; junto con la línea de tendencia obtenida también mediante una regresión

lineal simple. La ecuación que definió un modelo que correspondió a: $y = -0,0862x + 7,686$ con un coeficiente de determinación $R^2 = 0,8977$. La prueba de contraste de hipótesis alcanzó un valor de $p = 0,207$.



DISCUSIÓN

Los cambios demográficos en todo el mundo hacia una sociedad que envejece, tiene importantes implicaciones para las políticas de Salud Pública, resultando la inmunización³ como prevención primaria eficaz y de bajo costo.

Los programas de vacunación a nivel mundial se basan en que la inmunización previene enfermedades, discapacidades y mortalidad¹⁵. En Chile, este impacto positivo en la Salud Pública también se ha evidenciado a través del Programa Nacional de Inmunizaciones¹⁶.

La efectividad del programa de vacunación en personas mayores es de suma importancia como estrategia de prevención para apoyar un envejecimiento saludable¹⁷. En este sentido, el objetivo de esta investigación es evaluar la cobertura de vacunación contra la influenza en relación con la mortalidad por insuficiencia respiratoria y neumonía en las personas de 65 años y más, durante los años 2015, 2017 y 2019 en la Región de Ñuble.

En cuanto a los resultados del estudio, se incluyó un total de 125.056 personas vacunadas, con una edad media de 74,8 años. Este resultado es similar a lo informado en otras investigaciones¹⁸.

En relación al sexo, la mayor participación en el programa de vacunación fue de mujeres. Esto se explica, según algunos autores, porque las mujeres participan más en actividades de autocuidado y en programas de salud¹⁹. Esto difiere de los resultados encontrados en una revisión sistemática, donde se informa que los hombres tienen una mayor probabilidad de ser vacunados, probabilidad que disminuye a medida que aumenta de la edad²⁰.

En relación a la provincia de residencia, los mayores porcentajes en los 3 años estudiados, se observaron en la provincia de Diguillín. Los resultados coinciden con lo encontrado en una revisión sistemática realizada en Estados Unidos, en donde se identificaron las barreras evidenciadas por las personas que viven en ruralidad para la participación en programas de salud²¹.

Ahora bien, en relación a la cobertura, durante los años analizados, se observa que los porcentajes son relativamente bajos. Sin embargo, los resultados obtenidos a nivel regional son superiores a la cobertura informada a nivel nacional por el Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS). Esto es especialmente relevante, porque algunos autores señalan que se requiere al menos que el 90% de la población objetivo esté vacunada para alcanzar la

inmunidad colectiva²². Esto ha motivado al MINSAL a implementar una serie de estrategias que han permitido aumentar la cobertura durante el año 2020 a 84,8%²³.

En cuanto a la tasa de mortalidad por neumonía, los resultados son similares a los informados en otras investigaciones²⁴. En Chile, entre los años 1997 y 2003, las enfermedades respiratorias ocuparon el tercer lugar entre las causas; de ellas, el 41% correspondió a las muertes por neumonía, especialmente en personas de 65 años o más, a las que correspondió el 90% de esas muertes²⁵. Para enfrentar este problema, en el 2001 se creó el programa Enfermedades Respiratorias del Adulto (ERA), implementado en los Centros de Salud Familiar (CESFAM) de Atención Primaria de Salud (APS) y dirigido de manera priorizada a las personas de 65 años de edad o más²⁶.

En relación con la mortalidad por insuficiencia respiratoria, a pesar de que ésta fue descrita como enfermedad pulmonar propiamente tal en los años 1960, durante muchos años no hubo acuerdo general en su definición, lo que dio como resultado confusión, definiciones inconsistentes y diagnósticos inadecuados²⁷. Lo que se ha visto reflejado en que la mayoría de los estudios, asocian la influenza solo a neumonía, considerando la insuficiencia respiratoria un síntoma o complicación de la neumonía²⁸.

Finalmente, al asociar la cobertura de vacunación contra la influenza y la tasa de mortalidad por insuficiencia respiratoria, se observa una asociación estadísticamente significativa ($p=0.021$). Para el caso de la mortalidad por neumonía aunque la asociación no alcanzó un valor significativo ($p=0.207$), el análisis descriptivo evidencia que a medida que aumenta la cobertura disminuye la mortalidad.

En Italia, se comparó la mortalidad de todas las causas durante los años 2014 y 2015. Al analizar al grupo de personas mayores, se observa que el riesgo mortalidad es un 36% mayor en sujetos no vacunados contra la influenza en comparación con los vacunados, y al analizar el riesgo de muerte por influenza o neumonía es un 43% más alto²⁹.

En la misma línea, Morgado et al.³⁰, encontraron una reducción significativa de la mortalidad por influenza y neumonía, lo que sugiere la eficacia del programa de vacunación cuando es realizado de forma adecuado. En Australia, con el objetivo de determinar la asociación entre la cobertura de vacunación y la mortalidad por neumonía e influenza, analizaron los años del 2010 al 2017, concluyendo que la vacunación contra la influenza se asocia con una reducción moderada de la mortalidad relacionada con la influenza³¹.

En cuanto a las limitaciones del estudio, podemos mencionar el sesgo de datos debido a datos incompletos o falta de precisión en la información, como sucedió con los años 2016 y 2018, que fueron excluidos por estas causas. Por otro lado, el periodo de tiempo analizado sólo considera tres años no consecutivos.

En conclusión, los resultados de la investigación evidencian que a medida que aumenta la cobertura de vacunación contra la influenza disminuyen la mortalidad por insuficiencia respiratoria y neumonía en las personas mayores de 65 años y más. Sin embargo, sólo la mortalidad por insuficiencia respiratoria alcanzó un valor estadísticamente significativo. Por tanto, evaluar las coberturas de vacunación es clave para implementar intervenciones que permitan aumentar los porcentajes de cobertura en este grupo etario, que, por las características propias del envejecimiento, es especialmente vulnerable. Adicionalmente, se recomienda ampliar el programa de inmunización contra la influenza a toda la población, para que de esta forma se reduzca la incidencia de propagación de la infección entre los grupos etarios más jóvenes, generando el efecto de grupo, contribuyendo a la reducción de los casos de influenza y sus complicaciones como la neumonía e insuficiencia respiratoria.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento para el desarrollo del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchmann SD. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(6):407-63.
2. World Health Organization. Influenza (seasonal). [acceso 18 de octubre 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
3. Smetana J, Chlibek R, Shaw J, Splino M, Prymula R. Influenza vaccination in the elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):540-549.
4. Organización Panamericana de la Salud. Influenza y otros virus respiratorios. [acceso 18 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza-otros-virus-respiratorios>
5. Fica A, Pinto F, Sotomayor V, Fasce R, Andrade W, Dabanch J, Soto A, Triantafilo V. Host characteristics predict outcome among adult patients admitted by severe acute respiratory infection. *Rev Med Chil.* 2019;147(7):842-851.
6. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-8):1-62.
7. Sugishita Y, Sugawara T. Effectiveness and cost-effectiveness of influenza vaccination for elderly people. *Vaccine.* 2021 Dec 20;39(52):7531-7540.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. Chapter 12 Influenza. p. 187-206.
9. Martínez-Baz I, Navascués A, Pozo F, Chamorro J, Albeniz E, Casado I, Reina G, Cenoz MG, Ezpeleta C, Castilla J; Primary Health Care Sentinel Network and Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarra. Influenza vaccine effectiveness in preventing inpatient and outpatient cases in a season dominated by vaccine-matched influenza B virus. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1626-33.
10. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barbera J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017;35:513-520.
11. Moreno C, Tenorio J, Gatica S, Sánchez H. Incidencia de enfermedades respiratorias en funcionarios vacunados y no vacunados contra la influenza. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente, año 2000. *Rev Chil Enferm Respir.* 2002;18(1):14-21.
12. Del Piano L, Guillen B, Casado C. Comportamiento clínico-epidemiológico de la influenza en niños hospitalizados. *Rev Chil Infectol.* 2003;20(3):159-165.
13. Borja V. Estudios Ecológicos. *Salud Publica Méx.* 2000;42(6):533-538.
14. Ley 20.285: Sobre acceso a la información pública, Diario Oficial de la República de Chile, Santiago de Chile, publicada 20 de agosto del año 2008.
15. Organización Mundial de la Salud. Vacunas e Inmunización. [acceso 18 octubre de 2022] Disponible en:

- https://www.who.int/es/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
16. Alvarado S, Paya E, Valenzuela MT, Villena R. Resultado de un modelo de gestión de vacunas especiales. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(6):723-729.
 17. Andrew MK, Bowles SK, Pawelec G, Haynes L, Kuchel GA, McNeil SA, McElhaney JE. Influenza Vaccination in Older Adults: Recent Innovations and Practical Applications. *Drugs Aging.* 2019;6(1):29-37.
 18. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(5):435-443.
 19. Molina A, Salas D, Peiró R, Málga A. To participate or not? Giving voice to gender and socio-economic differences in colorectal cancer screening programmes. *Eur J Cancer Care.* 2011;20(5), 669-678.
 20. Nagata JM, Hernández-Ramos I, Kurup AS, Albrecht D, Vivas-Torrealba C, Franco-Paredes C. Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults ≥ 65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. *BMC Public Health.* 2013;13:388.
 21. Wang H, Roy S, Kim J, Farazi PA, Siahpush M, Su D. Barriers of colorectal cancer screening in rural USA: a systematic review. *Rural Remote Health.* 2019;19(3):5181.
 22. Plans-Rubió P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Prev Med.* 2012;55(1):72-77.
 23. DEIS. Ministerio de Salud. Cobertura de vacunación-Campaña Influenza 2020 [Internet]. DEIS; 2020 [acceso 18 octubre 2022]. Disponible en: <http://cognos.deis.cl/ibmcognos/cgi-bin/cognos.cgi>
 24. Escobar-Rojas A, Castillo-Pedroza J, Cruz-Hervert P, Báez-Saldaña R. Tendencias de morbilidad y mortalidad por neumonía en adultos mexicanos (1984-2010). *Neumol Cir Torax.* 2015;74(1):4-12.
 25. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile Demográficas y vitales [Internet]; 2017 [acceso 18 octubre 2022]. Disponible en: <http://www.ine.cl/estadisticas/demograficas-y-vitales>
 26. Chile. Subsecretaría de Redes Asistenciales. División de Atención Primaria. Aprueba Programa De Control Enfermedades Respiratorias del Adulto (ERA). Resolución 1237, 2013 [acceso 18 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.raucanianorte.cl/images/PDF-WORD/Res.-1237-Programa-de-Control-Enfermedades-Respiratorias-del-Adulto.pdf>
 27. Carrillo-Esper R, Sánchez-Zúñiga M, Medveczky-Ordóñez N, Carrillo-Córdova D. Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Med Interna Méx.* 2018;34(4):594-600.
 28. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ Jr, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med.* 1971;127(6):1037-41.
 29. Fausto F, Paolo P, Anna O, Carlo S. Excess mortality in Italy: Should we care about low influenza vaccine uptake?. *Scand J Public Health.* 2018;46(2):170-174.
 30. Morgado J, Boing A, Waldman E, Ferreira J, Estudio ecológico sobre la mortalidad por neumonía e influenza antes y después de la vacunación antigripal en el noreste y el sur de Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2013;29(12):2535-2545
 31. Nation ML, Moss R, Spittal MJ, Kotsimbos T, Kelly PM, Cheng AC. Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza-Related Mortality in Australian Hospitalized Patients: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(1):99-107.