



## “Evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de influenza estacional en América Latina y el Caribe”

Protocolo genérico – actualizado abril 2018



## TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS .....	2
RESUMEN EJECUTIVO .....	5
Participantes .....	11
1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN .....	17
2. OBJETIVOS.....	30
3. MÉTODOS.....	30
3.1. Diseño de la evaluación .....	30
3.2. Población de la evaluación .....	30
3.3. Período de la evaluación .....	32
3.4. Variable resultado (outcome).....	33
3.5. Definiciones.....	33
3.5.1. Paciente con Infección respiratoria aguda grave (IRAG).....	33
3.5.2. Criterios de inclusión .....	34
3.5.3. Criterios de exclusión .....	34
3.5.4. Casos de influenza .....	35
3.5.5. Condiciones pre-existentes.....	35
3.6. Vigilancia centinela de IRAG.....	36
3.7. Búsqueda de casos.....	37
3.8. Controles .....	37
3.9. Exposición (vacunación contra influenza) .....	38
3.10. Posibles factores de confusión y modificadores de efecto .....	41
3.11. Posibles errores de clasificación de casos y controles .....	42
3.12. Información a recolectar.....	43
3.13. Consideraciones para el tamaño de muestra .....	46
3.14. Recolección e integración de datos .....	47
3.15. Monitoreo de la calidad de los datos .....	50
3.16. Análisis de datos .....	52

3.17. Difusión de los resultados.....	55
4. ASPECTOS LOGÍSTICOS.....	56
4.1. Coordinación .....	56
4.2. Capacitación .....	57
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	57
5.1. Cumplimiento con los requerimientos éticos.....	57
5.2. Confidencialidad de los datos.....	57
5.3. Beneficios indirectos para participantes en la evaluación .....	58
6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO .....	58
7. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO .....	59
8. REFERENCIAS.....	59
9. AGRADECIMIENTOS.....	61
10. ANEXOS.....	63
ANEXO 1. Indicadores del desempeño del sistema de vigilancia.....	63
ANEXO 2. Ficha de verificación de elegibilidad .....	65
Criterios de inclusión.....	65
Criterios de exclusión .....	65
ANEXO 3. Variables recolectadas en la evaluación, definiciones y codificación. ....	66
ANEXO 4. Diagramas de Flujo del Gestor de Datos REVELAC-i.....	76
ANEXO 5. Descripción de los hospitales participando en la evaluación. ....	84
ANEXO 6. Selección de pacientes con IRAG para la toma de muestra en los países participantes. ....	88
ANEXO 7. Ejemplo de recuperación de la información de antecedentes vacunal (influenza y neumococo) en Paraguay, evaluación multicéntrica de la vacuna contra influenza, 2013.94	
ANEXO 8. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios del Centro Nacional de influenza, Ecuador, 2017. ....	95
ANEXO 9. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios Peru, 2017. ....	96
ANEXO 10. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios Colombia, 2017. ....	97

<b>ANEXO 11. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios Argentina, 2017. ....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO 12. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios, Brasil, 2017. ....</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXO 13. Algoritmo regional de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios, PAHO/WHO, 2017.....</b>	<b>100</b>
<b>ANNEXO 14. Sugerencia de estructura para los informes nacionales de resultados de la evaluación de la efectividad de la vacuna en REVELAC-i .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXO 15. Sugerencia de .....</b>	<b>106</b>

*Este documento pretende servir como protocolo genérico, guiando a los países en la elaboración de sus protocolos nacionales. Se ha intentado reflejar las diferentes características de la implementación de la evaluación de la efectividad de la vacuna de influenza en los países pero no se puede descartar que haya habido actualizaciones tanto en las políticas y estrategias de vacunación como en la vigilancia de virus respiratorios por lo cual la actualización de los protocolos nacionales es importante. Para fines de ilustración, se mantiene el ejemplo del año de evaluación 2017 en el documento, sin embargo, se debe adaptar cada año a la temporada en curso, vacuna usada y campaña de vacunación respectiva.*

## RESUMEN EJECUTIVO

**Antecedentes:** Existe una carga de enfermedad importante atribuida a influenza en los países de América Latina y del Caribe, en particular en los grupos de riesgo considerados para la vacunación. Se han realizado importantes avances en la introducción de la vacuna de influenza y en lograr coberturas de vacunación adecuadas en la mayoría de los países de la región. Sin embargo, hasta la fecha se han publicado muy pocas evaluaciones de su efectividad. La efectividad de la vacuna depende de varios factores como la edad, el estado de salud del vacunado, el tipo de vacuna usado, pero también de la concordancia entre las cepas de la vacuna y las cepas circulantes lo cual hace que varíe entre estaciones de influenza. Por lo tanto es necesario conocer el desempeño de la vacuna anualmente para orientar las medidas complementarias de prevención y control de la influenza en temporadas de baja efectividad, y para evaluar el impacto de la vacunación durante una estación. También permite evaluar el impacto del programa de vacunación, a mediano plazo, tomando en cuenta la variabilidad entre los años.

**Objetivo:** El objetivo de esta evaluación es estimar la efectividad de la vacuna trivalente inactivada de influenza estacional en prevenir enfermedad grave debida a influenza confirmada por laboratorio, en los grupos blanco de vacunación de México, países de Centro-América (Costa-Rica, El Salvador, Honduras y Panamá), Suramérica (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay) y Cuba durante la temporada de influenza del 2017. Los objetivos secundarios son estimar la efectividad por tipo/subtipo de virus de influenza y por sub-región.

**Diseño de la evaluación:** Se llevará a cabo una evaluación observacional de casos y controles (diseño de prueba negativa), en la red regional de hospitales centinela para la vigilancia de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG). Se incluirán pacientes que pertenezcan a los grupos blanco de vacunación definidos por los países (tabla 1) y que demanden atención por IRAG en los hospitales participantes. Un caso de influenza será un paciente con IRAG (según la definición de caso vigente en el país y adaptada de los protocolos OPS-CDC), cuya infección se

confirmó como influenza mediante pruebas de laboratorio (RT-PCR) practicadas en muestras respiratorias. Se incluirán únicamente a pacientes con muestras tomadas hasta 10 días desde el inicio de síntomas. Un control será un caso de IRAG con los mismos criterios de selección, pero con prueba de RT-PCR negativa para los virus de influenza (únicamente). A nivel regional, se necesitarán al menos 99 casos de influenza y 297 controles con datos completos en el grupo de niños, para mostrar una efectividad de 50%, y 176 casos y 582 controles en el grupo de adultos mayores para mostrar una efectividad de 40%, suponiendo una cobertura de vacunación en la población fuente de 50% (controles) para ambos grupos y una potencia de 80% para la evaluación. Con una proporción de positividad para los virus de influenza en pacientes con IRAG de 15% durante la temporada, se necesitaría identificar al menos a 660 niños y 1173 adultos mayores con IRAG en el total de hospitales participantes durante el periodo de la evaluación. El tamaño de muestra alcanzado en cada país dependerá de las coberturas vacúnales nacionales en los grupos incluidos, del número y desempeño de los hospitales centinela que participen y de la misma circulación de los virus de influenza.

**Población:** La población de la evaluación incluirá a niños y adultos mayores (en todos los países) y personas con enfermedades crónicas (en países definidos) según las definiciones de los grupos blanco (tabla 1) elegibles para la vacuna provista sin costo por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), y que acuden a los hospitales centinela participantes.

**Período de evaluación:** La evaluación se extenderá desde dos semanas después del inicio de la campaña de vacunación contra influenza hasta el final de la circulación de influenza en el país. Este periodo corresponde generalmente a Mayo–Septiembre (como periodo mínimo) en los países donde la circulación de virus de influenza sigue un patrón típico del Hemisferio Sur y Octubre–Febrero en países donde la circulación viral sigue el patrón de circulación del Hemisferio Norte.

**Recolección de datos:** Los datos incluirán información que se recolecta en el marco de la vigilancia de IRAG. Se extraerá la siguiente información a partir de las fichas de notificación de

casos de IRAG o de los sistemas de información correspondientes en el país: características demográficas (edad, sexo), información clínica (fecha de inicio de síntomas, hospitalización en cuidado intensivo (si/no), condición al egreso (fallecido/vivo), fechas de ingreso y egreso hospitalario, condiciones preexistentes, tratamiento antiviral, fecha de administración del tratamiento antiviral, antecedente vacunal (vacuna de influenza en la temporada actual, número de dosis en niños <9 años, fecha de vacunación, vacuna de influenza en la temporada previa (donde sea factible), vacuna anti-neumocócica, fuente de información (registro nominal, carnet de vacunación, otros documentos o registros del PAI, expediente clínico), datos de laboratorio (fecha de toma de muestra, resultado de RT-PCR para virus de influenza, tipo de virus, subtipo de influenza A, linaje de influenza B y positividad para otros virus). La información de vacunación se completará usando los registros nominales del PAI en formato electrónico o en papel, los carnets de vacunación o los expedientes clínicos. Solo se tomará en cuenta la vacunación documentada, no el reporte verbal. Un paciente se considerará vacunado si ha recibido al menos una dosis de vacuna más de 2 semanas antes del inicio de síntomas. En niños <9 años se hará distinción entre vacunación completa si ha recibido 2 dosis siendo primera vacunación o una dosis siendo previamente vacunado y vacunación parcial si ha recibido una sola dosis siendo previamente no vacunado. Los datos se agregarán a través de un gestor de datos en línea que incluye una interface para digitar información de fichas en papel o para cargar datos a partir de sistemas de información digital existentes (el país definirá el método más adecuado). Además se recolectará información a nivel de país sobre la formulación de la vacuna usada, el tipo de vacuna y marcas/productos usadas.

**Análisis:** Para estimar la efectividad vacunal, se excluirán del análisis los pacientes con <2 semanas entre vacunación e inicio de síntomas y se considerarán no vacunados aquellos que recibieron la vacuna después del inicio de síntomas. Se compararán las características y la proporción de vacunados contra influenza entre los casos y controles y se examinará la presencia de modificadores de efecto y de factores de confusión. Se calculará la efectividad de la vacuna (EV) como  $1 - \text{la razón de momios (odds ratio) de vacunación en casos comparados con controles}$ , con un intervalo de confianza de 95% alrededor de la estimación [IC95%]. Se

realizará el análisis para cada grupo blanco separadamente. Se ajustará la EV por el mes de inicio de síntomas y por los factores de confusión identificados, usando un modelo de regresión logística. Se agregarán los datos realizando una meta-análisis de modelos de efectos aleatorios. Se explorará la heterogeneidad entre países de manera cuantitativa y cualitativa.

**Coordinación e implementación:** Los equipos multidisciplinarios e interinstitucionales conformados dentro del marco de la red REVELAC-i coordinarán la planificación e la implementación de la evaluación a nivel nacional. Estos equipos incluyen técnicos de la vigilancia de influenza, de los programas de inmunizaciones, de los laboratorios de referencia nacional para influenza y de las unidades de estadísticas así como los puntos focales para inmunizaciones y vigilancia epidemiológica de las oficinas locales de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). El equipo regional OPS-CDC proveerá asistencia técnica durante el desarrollo del proyecto en los países, y agregará los datos regionales para su análisis a mitad y al final del periodo de la evaluación (31 de Julio y 31 de Diciembre para los países que usan vacuna del Hemisferio Sur; 31 de Diciembre y 31 de Marzo para países que usan vacuna del Hemisferio Norte). Los equipos nacionales depurarán y validarán sus datos previamente al envío final.

**Difusión de resultados:** Se revisarán los resultados preliminares con los equipos REVELAC-i nacionales para su validación y aprobación. Se compartirán los resultados finales a través de un informe y publicación regionales proporcionados a las autoridades y organizaciones de Salud Pública en la región. Adicionalmente, se proveerá retroalimentación a nivel nacional según estrategias que definirá cada país. El equipo regional acompañará a los países que deseen elaborar manuscritos o informes nacionales con los hallazgos de la evaluación de la efectividad vacunal.

**Aspectos éticos:** Esta evaluación de la efectividad vacunal es observacional y basada en datos recolectados en el marco de la vigilancia centinela de influenza. Por lo tanto, el comité de ética de los CDC lo ha considerado como evaluación de programa, no como un proyecto de



investigación. Sin embargo, las autoridades y comités de ética de cada país definirán las aprobaciones necesarias previamente a la realización de dicha evaluación.

**Agencias colaboradoras:** La evaluación se realizará con la coordinación de las Autoridades de Salud de los países participantes, con apoyo técnico de la oficina regional de OPS (Washington D.C.), y de la División de Influenza de los Centros para el Control y prevención de las enfermedades de EEUU (CDC). Las oficinas locales de OPS apoyarán el desarrollo de las actividades de campo, en casos particulares recibiendo fondos de HHS/CDC/CGH a través de su acuerdo cooperativo con la OPS.

**Tabla 1.** Definición de los grupos blanco para la vacuna de influenza considerados para la evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna en 2017.

País	Grupos blanco de vacunación incluidos en la evaluación de la efectividad vacunal		
	Niños	Adultos mayores	Personas con enfermedades crónicas
Argentina	6–24 meses	≥65 años	
Brasil	6–23 meses	≥60 años	
Chile	6–59 meses	≥65 años	2–64 años
Colombia	6–23 meses	≥60 años	
Costa Rica	6 meses–11 años con enfermedades crónicas	≥60 años	
Cuba	6–23 meses	≥65 años	
Ecuador	6–59 meses	≥50 años	5–49 años
El Salvador	6–59 meses	≥60 años	
Honduras	6–35 meses con enfermedades crónicas	≥60 años	
México	6–59 meses; 3–9 años con enfermedades crónicas	≥60 años	20–59 años
Nicaragua	6–35 meses	≥50 años con enfermedades crónicas	
Panamá	6–59 meses	≥60 años	
Paraguay	6–35 meses	≥60 años	5–59 años
Peru	7–23 meses	≥65 años	2–64 años
Uruguay	6–59 meses	≥65 años	



## Participantes

### Equipo regional

- Nathalie El Omeiri, FGL/IM, coordinadora de la evaluación, Inmunizaciones, OPS, Washington D.C.
- Alba María Roperó, FGL/IM, asesora regional, Inmunizaciones, OPS, Washington D.C.
- Rakhee Palekar, Vigilancia de influenza, OPS Washington D.C.
- Paula Couto, Vigilancia de influenza, OPS Washington D.C.
- Eduardo Azziz-Baumgartner, División de Influenza, CDC, Atlanta.
- Sofía Arriola, División de Influenza, CDC, Atlanta.
- Cuauhtémoc Ruiz, FGL/IM, Proyecto de Inmunización, OPS Washington D.C.
- Joseph Bresee, División de Influenza, CDC, Atlanta.

### Equipos nacionales

#### Argentina

- Raúl Forlenza, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.
- Julián Antman, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.
- Carlos Giovacchini, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.
- Teresa Varela, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.
- Paula Couto, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.
- Carla Vizzotti, Dirección Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI).
- Nathalia Katz, DiNaCEI.
- Elsa Baumeister, Servicio de Virosis Respiratorias - Laboratorio Nacional de Referencia, Departamento de Virología, INEI-ANLIS "Carlos G. Malbran".

#### Brasil

- Carla Magda Allan S. Domingues, Programa nacional de inmunización, Ministerio da Saude, Brasil.
- Ricardo Pio Marins, Ministerio da Saúde, Brasil.
- Walquiria Aparecida de Ferreira de Almeida, Ministerio da Saúde, Brasil.
- Marilda Siquiera, Fiocruz, Rio de Janeiro, diretora del laboratório de vírus respiratórios y Centro Nacional de influenza.
- Dayana Araujo, Ministerio da Saúde, Brasil.
- Ana Carolina Lacerda, Ministério da Saúde, Brasil.
- Ernesto Isaac Montenegro Renoier, Ministerio da Saúde, Brasil.
- Ana Freitas Ribeiro. Coordinadora e investigadora responsável pelo projeto na Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
- Leticia Garay Martins. Coordinadora e investigadora responsável pelo projeto na Secretaria de Estado da Saúde de Rio Grande do Sul.
- Eduardo Marques Macário. Coordenador e investigador responsável pelo projeto na Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina.

- Deise Aparecida dos santos. Superintendente em Saúde, coordenadora e investigadora responsável pelo projeto na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais.
- Laurinda Setsuko Tanabe, coordenadora e investigador responsável pelo projeto na Secretaria de Estado da Saúde de Paraná.
- Janaina Fonseca Almeida, Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais.
- Samia Abdul Samad, OPS Brasil.

#### Chile

- Bernardo Martorell, Dirección de planificación sanitaria, Ministerio de la Salud.
- Sergio Loayza, Departamento de Epidemiología, Ministerio de la Salud.
- Viviana Sotomayor Proschle, Coordinadora de la vigilancia centinela de influenza, Departamento de Epidemiología Ministerio de la Salud.
- Natalia Vergara, Departamento de Epidemiología Ministerio de la Salud, Departamento de Estadísticas e información en Salud.
- Fernando Muñoz-Porras, Programa nacional de inmunizaciones, Ministerio de la Salud.
- Cecilia González, Programa nacional de inmunizaciones, Ministerio de la Salud.
- Rodrigo Fasce, laboratorio de referencia, Instituto de Salud Pública.
- Roberto Del Águila, OPS Chile.

#### Colombia

- Jacqueline Palacios G., Ministerio de salud y protección social (inmunoprevenibles).
- Marta Lucia Ospina, Directora General, Instituto Nacional de Salud.
- Claudia Cuéllar, Ministerio de Salud.
- Consuelo Pinzón, Ministerio de Salud.
- Franklyn Edwin Prieto, Instituto Nacional de Salud.
- Oscar Eduardo Pacheco, Instituto Nacional de Salud, Colombia.
- Paola Andrea Pulido, Instituto Nacional de Salud.
- Juliana Barbosa, virología, Instituto Nacional de Salud.
- Diana Carolina Malo, Instituto Nacional de Salud.
- Erika Espitia, Instituto Nacional de Salud.
- Wilmer Marquiño, OPS Colombia.
- Viviana Calderón, OPS Colombia.

#### Costa-Rica:

- Jenny Lara, Centro Nacional de influenza, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA).
- Vicenta Machado, Caja Costarricense del seguro social (CCSS).
- Xiomara Badilla, CCSS.
- Mariel López, INCIENSA.
- Hilda Salazar, Enfermedades prevenibles, Vigilancia, Ministerio de salud.
- Roberto Arroba, director del Programa Ampliado de Inmunizaciones, Ministerio de Salud.

## Cuba

- Antonio Marrero, Responsable Programa IRA, MINSAP.
- Marlén Valcárcel, Jefa del PAI, MINSAP.
- Mabel González., Jefa del Grupo Nacional Infectología Pediátrica, Asesora PAMI Nacional.
- Ismell Alonso, Especialista de la Dirección Nacional de Estadísticas.
- Libia López, DNE MINSAP.
- Miguel Angel Galindo, Asesor PAI, MINSAP.
- Lourdes Suárez, Dirección Nacional de Epidemiología, MINSAP.
- María Guadalupe Guzmán, Jefe Dpto. Virología Instituto Pedro Kouri (IPK).
- Belsy Acosta, Responsable del Laboratorio Nacional de influenza.
- Belkis Galindo, epidemióloga del IPK.
- Susana Borroto Gutiérrez, Epidemióloga IPK
- Sandra Rodríguez, Responsable Programa de IRA, CPHEM, La Habana.
- Marta Morales Leslie, Jefa Grupo Provincial Microbiología.
- Carlos Dotres, Servicios Respiratorio del Hospital Juan Manuel Márquez.
- Ángel Manuel Álvarez, OPS, Cuba.

## Ecuador

- Jenny Ojeda – Responsable de Vigilancia Centinela
- Jackeline Pinos – Dirección nacional de vigilancia
- Maria Eugenia Mejía, Laboratorio de Dirección nacional de vigilancia
- Marco Cando – Programa Ampliado de inmunizaciones
- Maria del Carmen Grijalva – Programa Ampliado de inmunizaciones
- Patricia Marines – Programa Ampliado de inmunizaciones
- Jacobo Moreta- Programa Ampliado de inmunizaciones
- Patricio Montenegro- Programa Ampliado de inmunizaciones
- Ana Burbano- Programa Ampliado de inmunizaciones
- María Angélica Becerra, Centro Nacional de Influenza
- Gladys Ghisays, OPS/Ecuador

## El Salvador

- Eduardo Suarez-Castañeda, Programa Ampliado de inmunizaciones, Ministerio de Salud.
- Héctor Ramos, Dirección de vigilancia, Ministerio de Salud.
- Miguel Elas, Programa Ampliado de inmunizaciones, Ministerio de Salud.
- Wilfrido Clará, CDC El Salvador.
- Celina de Lozano, Centro Nacional de influenza.
- Elizabeth De Cuellar, Hospital de Santa Ana.
- José Eduardo Oliva, OPS El Salvador.

## México

- Alberto Díaz, InDRE Director General Adjunto.

- Arturo Revuelta Director de Información Epidemiológica/DGE.
- Verónica Carrión Falcón, Secretaría de Salud, Directora del Programa de Atención a la Salud de la infancia y la adolescencia.
- Irma López Martínez InDRE, Jefa Departamento Virología.
- Gabriela Nucamendi, Jefa de Departamento de Información/DGE.
- Tamara Mancero, OPS México.

#### Honduras

- Homer Mejía Santos, coordinador de la vigilancia de influenza, Secretaría de la Salud.
- Ida Berenice Molina, Directora del PAI.
- Diana Nuñez, Secretaría de la Salud.
- Odalys García, coordinadora general de la Vigilancia de las Enfermedades Preveibles por Vacuna.
- Dilberth Cordero, OPS Honduras.
- Dulcelina Urbina, PAI.
- Engels Banegas, laboratorio nacional de referencia, Secretaría de la Salud.
- Rudvelinda Rivera, laboratorio nacional de referencia, Secretaría de la Salud.

#### Panamá

- Itzel Hewitt, Directora del Programa Ampliado de inmunizaciones, Ministerio de Salud.
- Lourdes Moreno Castillo, Ministerio de Salud.
- Yadira De Molto, responsable de vigilancia de influenza, Ministerio de Salud.
- Dilsa Lara, OPS Panamá.

#### Paraguay

- Sonia Arza, directora de la Dirección nacional de enfermedades inmunoprevenibles y programa ampliado de inmunizaciones, Ministerio de Salud.
- Zully Suarez, Departamento de Vigilancia de enfermedades inmunoprevenibles, Ministerio de Salud.
- Miryam Medina, Jefa del Departamento de vigilancia de enfermedades inmunoprevenibles, Ministerio de Salud.
- Martha Von Horoch, Coordinadora de Vigilancia para la Influenza, Ministerio de Salud.
- Silvia Battaglia, Vigilancia Influenza, Dirección general de vigilancia de la salud, Ministerio de Salud.
- Jose Sánchez, unidad de informatica, Ministerio de Salud.

#### Perú

- Victor Fiestas Solórzano, Instituto Nacional de Salud.
- Maribel Huaranga Núñez, Instituto Nacional de Salud.
- José Medina Osis, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades.

- María Ticona Zegarra, Dirección Nacional de Inmunizaciones.
- Hugo Antonio Mezarina Esquivel, Hospital de Emergencias Pediátricas.
- Luis Marocho Chahuayo, Instituto Nacional de Salud del Niño.
- Mery Ale Arratea, Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

### Uruguay

- Teresa Picón, coordinadora del Programa Ampliado de inmunizaciones, Ministerio de Salud Pública.
- Carlos Zunino, Programa de Inmunizaciones, Ministerio de Salud Pública.
- Lucía Alonso, Programa de Inmunizaciones, Ministerio de Salud Pública.
- Adriana Varela, Programa de Inmunizaciones, Ministerio de Salud Pública.
- Noelia Speranza, Programa de Inmunizaciones, Ministerio de Salud Pública.
- Fernando Arrieta, Programa de Inmunizaciones, Ministerio de Salud Pública.
- Laura Sola, Ministerio de Salud Pública.
- Henry Albornoz, Ministerio de Salud Pública.
- Rosario San Martín, Ministerio de Salud Pública.
- Fabio Grill Díaz, Ministerio de Salud Pública.
- Mónica Castro, Ministerio de Salud Pública.
- Adriana Alfonso, Ministerio de Salud Pública.
- Lali González Lamé, Ministerio de Salud Pública.
- Adriana Varela, Ministerio de Salud Pública.
- Héctor Chiparelli, Departamento de Laboratorios de Salud Pública, Ministerio de Salud Pública.

## **Colaboradores**

### Colaboradores regionales

- Bremen de Mucio, CLAP, Uruguay.
- Gerardo Martínez, CLAP, Uruguay.
- Susan Kaydos-Daniels, CDC-CAR.

### Colaboradores internacionales

- Mark Thompson, División de influenza, CDC, Atlanta, EEUU.
- Sheena Sullivan, Centro Colaborador de la OMS para influenza, Melbourne, Australia.
- Marta Valenciano, Red Europea para el monitoreo de la efectividad de la vacuna de influenza “i-MOVE”, Epiconcept, Madrid.
- Alain Moren, director de la unidad de epidemiología, EpiConcept, París.
- Esther Kissling, Epiconcept, Reino Unido.
- Marc Rondy, Epiconcept, París.
- Amparo Larrauri, coordinadora de la red nacional de vigilancia de influenza, Instituto de Salud, Carlos III, Madrid.

- Jesus Castilla, coordinador de estudios de cohorte para la evaluación de la efectividad de la vacuna contra influenza, Instituto de Salud de Navarra, Pamplona, España.

Proyectos/agencias asociados

- [SARInet](#)
- [CLAP](#)
- [IMOVE](#)
- [InHOVE](#)



## 1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por influenza y sus complicaciones representan una carga de morbilidad y mortalidad importante en la región de las Américas. Se estima que alrededor de 79.057 muertes por influenza, variando entre 48.880 y 160.270, ocurren anualmente en las Américas, 81% de los fallecidos siendo adultos  $\geq 65$  años (datos de 35 países), [1]. Los hallazgos disponibles para América Latina, sugieren que la enfermedad afecta de forma más severa a niños  $< 5$  años y adultos  $\geq 60$  años con condiciones preexistentes [1-5].

Las vacunas de influenza son una de las medidas más efectivas para prevenir la enfermedad de influenza grave y sus complicaciones [6]. La vacunación actualmente usada contiene antígenos contra tres cepas de virus de influenza estacional (A/H1N1, A/H3N2 y B (linaje Yamagata o Victoria). Dados los frecuentes cambios genéticos que caracterizan el virus, los componentes de la vacuna necesitan ser actualizados anualmente, tomando en cuenta las diferencias entre las epidemias del Hemisferio Sur y del Hemisferio Norte. El comité de selección de la composición de la vacuna en la Organización Mundial de la Salud (OMS), revisa información virológica y epidemiológica a nivel global y recomienda las cepas que se predicen van a circular en la siguiente estación [7]. La efectividad de la vacuna depende, además de la edad y del estado de salud del vacunado, de la concordancia entre las cepas de la vacuna y las cepas circulantes [8]. Debido a la heterogeneidad de los virus de influenza mencionada, cambios genéticos pueden ocurrir incluso durante una misma temporada, disminuyendo la efectividad de la vacuna. Por estas razones, es necesario conocer el desempeño de la vacuna anualmente y contar con evidencias para una toma de decisión adecuada en salud pública. Determinar una efectividad vacunal baja al inicio de una epidemia, puede ser útil para orientar la implementación de otras medidas complementarias de prevención y control de la enfermedad.

La Región de las Américas ha presentado un gran avance en la introducción de la vacuna contra la influenza estacional en el sector público en la última década. Entre los principales criterios usados por los países para el uso de esta vacuna se encuentra el cumplimiento con las recomendaciones del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (TAG por sus siglas en inglés), de la OMS, o resultados de estudios de costo-efectividad en

países como Colombia o Costa Rica, entre otros [9-13] (Tabla 2). Desde el 2004, el número de países que cuentan con políticas de vacunación contra influenza ha aumentado de 13 a 40 de 45 países o territorios de las Américas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Evolución de las políticas de vacunación contra influenza en países y territorios de las Américas, 2004–2014 (fuente: OPS Washington).

<b>Total de países con:</b>	<b>2004</b>	<b>2008</b>	<b>2015</b>
Políticas de vacunación contra influenza	13	35	40
Vacunación de niños*	6	22	30
Vacunación de adultos mayores	12	33	38
Vacunación de personas con enfermedades crónicas	9	24	35
Vacunación de trabajadores de salud	3	32	38
Vacunación de mujeres embarazadas	3	7	31

\*Excluye países que vacunan únicamente a niños con enfermedades crónicas.  
No se recolectaron datos de Guyana Francesa, Guadeloupe y Martinique.

En el 2012, la OMS revisó su documento de posición en cuanto a la vacunación contra influenza estacional, haciendo énfasis en 5 grupos prioritarios recomendados para países usando o considerando la introducción de la vacuna:

- Embarazadas como grupo de mayor prioridad,
- Otros 4 grupos (sin ordenamiento):
  - Niños menores de 5 años (particularmente de 6 a 23 meses),
  - Trabajadores de salud,
  - Adultos mayores,
  - Personas con condiciones preexistentes.

Estas recomendaciones se han visto reflejadas en la ampliación progresiva de los programas de vacunación (Tabla 3).

Aunque se han realizado importantes avances en la introducción de la vacuna de influenza en la mayoría de los países, se han publicado pocas evaluaciones de su efectividad hasta la fecha en América Latina [14-17]. Un estudio de cohorte de adultos mayores en el

Estado de Sao Paulo en el 2001, observó una incidencia de *síndrome gripal* menor en adultos vacunados contra influenza estacional comparados con adultos no vacunados [14]. Sin embargo, por el reducido tamaño de muestra los resultados no fueron significativos y los datos de incidencia de hospitalizaciones asociadas a influenza no fueron concluyentes. En 2001, un ensayo clínico en una población laboral de adultos sanos de Medellín, Colombia observó una reducción de 14% (entre 7 y 20%) de la incidencia de infecciones respiratorias superiores agudas (IRSA) y de 31% (entre 0 y 52%) de IRSA con incapacidad laboral comparando adultos vacunados y no vacunados [16]. Estas estimaciones aumentaban a 62% y 89% respectivamente en el periodo de circulación del virus de influenza. Tras la pandemia de influenza A(H1N1), un estudio realizado en Argentina reportó una efectividad de 50% [40-59%] de la vacuna pandémica contra hospitalizaciones debidas a influenza en todas las edades [17].

En 2013, un estudio ecológico, exploró el impacto de la vacunación en adultos  $\geq 65$  años en el Noreste y Sur de Brasil, sobre la mortalidad asociada a neumonías e influenza [15]. Los resultados difirieron de manera significativa entre las 2 regiones. Se observaron reducciones marcadas en las muertes por *neumonías e influenza* en los adultos mayores, en el promedio anual de brotes de influenza y en sus duraciones, desde la introducción de la vacuna en el Sur del país. Sin embargo en el Noreste del país, se notó un aumento de todos los indicadores durante el periodo de vacunación, sugiriendo una mala concordancia entre, por un lado, el periodo de vacunación y por otro lado el periodo epidémico y las características de los virus circulantes [15].

Para generar evidencia sistemática sobre la efectividad vacunal con el fin de guiar intervenciones y evaluar el impacto de los programas de vacunación existentes, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), y la División de influenza de los Centros de Control y prevención de enfermedades de EEUU (CDC) exploraron en el 2012 con algunos países de la región, la posibilidad de evaluar la efectividad de la vacuna de influenza en un proyecto regional, multicéntrico basado en la plataforma existente de vigilancia de influenza.

En este contexto, se realizó una fase piloto en el 2012 en 4 países de Centroamérica contando con apoyo de las oficinas locales de OPS, y de la oficina Centro-Americana de la red para entrenamientos en epidemiología de campo (TEPHINET) para el desarrollo de las

actividades de campo. En marzo del 2013, se compartieron las experiencias y lecciones aprendidas del piloto con equipos de los ministerios de salud de 8 países más de la región y se propuso la creación oficial de una Red para la Evaluación de Vacunas de influenza en Latino América y el Caribe (REVELAC-i). La fase de implementación de la evaluación de la efectividad vacunal, contó con la participación de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, El Salvador, Honduras, Panamá y Paraguay durante la temporada de influenza del 2013.

Hasta la fecha, 14 países se han unido a la red REVELAC-i para la cual se han establecido los siguientes objetivos:

- Generar mecanismos para compartir experiencias, lecciones aprendidas y métodos comunes entre países y centros de investigación sobre la efectividad de la vacuna de influenza, así como para conocer el impacto de la vacunación en la morbilidad y mortalidad debidas a la influenza.
- Continuar la integración de los datos de la vigilancia epidemiológica, virológica y de los programas de inmunización para generar evidencia para la prevención y el control de la influenza.

Consecuentemente, se espera que los datos provistos por la evaluación de la efectividad de la vacuna sirvan a los mismos usuarios del sistema de vigilancia para completar la información de la vigilancia centinela y apoyar la toma de decisión basada en evidencia. Así mismo, se recomienda que se integre esta evaluación como otro objetivo del mismo sistema de vigilancia de IRAG o que se considere como análisis de datos secundarios de la vigilancia. Los resultados del análisis de la efectividad podrán contribuir a análisis complementarios necesarios para los programas de vacunación tales como la medición de su impacto, o de los costos evitados.

**Tabla 3. Vacuna de influenza estacional en México, Centro América, Suramérica y Cuba:** año de introducción, grupo blanco, campañas de vacunación y costos del programa de vacunación de influenza [Roperó-Álvarez, 2009 y comunicaciones de las autoridades de salud].

País	Año de introducción de la vacuna <sup>#</sup>	Población blanco	Cobertura de la vacunación	Campaña de vacunación	Formulación de la vacuna usada	Introducción de la vacuna contra neumococo y grupos vacunados.
<b>Argentina</b>	<p>1993: Provisión de la vacuna a grupos de riesgo.</p> <p>2010: Campaña de Vacunación contra Gripe Pandémica</p> <p>2011: Introducción al Calendario Nacional de Vacunación.</p>	<p>En 2008, niños 6–23 meses con enfermedades crónicas, adultos &gt;65 años, trabajadores de salud, mujeres embarazadas, personas de 2–64 años con enfermedades crónicas, servicios esenciales, fuerzas de seguridad.</p> <p>En <b>2010</b> en la <b>Campaña de Vacunación contra Gripe Pandémica</b> se amplió a <b>niños de 6–59 meses y mujeres embarazadas</b> en todos los trimestres y <b>puérperas</b> de niños menores de 6 meses, que no hubieran sido vacunadas durante el embarazo.</p>	<p>Cobertura Global:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— 2010: 94%</li> <li>— 2011: 88%</li> <li>— 2012: 87%</li> </ul> <p>2010: Personal de Salud: 99% Embarazadas: 98% Puérperas: 91% Niños entre 6 a 59 meses 86% (1ª dosis) Pacientes con Factores de Riesgo (cardiópatas, enfermedades respiratorias, inmunodeficientes. Obesos, etc) entre 5 a 65ª: 99%</p> <p>2011: 98% en 2–64 años con enfermedades crónicas, 98% en trabajadores de salud, 88% en mujeres embarazadas, 74% en puérperas, 73% en niños de &lt;2 años, 36% para la segunda dosis en niños de 6 meses a 2 años.</p>	De marzo hasta el final de la circulación de influenza	Hemisferio sur	En el año 2011 el Ministerio de Salud de la Nación incorporó, de manera universal al calendario nacional, la vacuna conjugada 13 valente para niños menores de 2 años y continuó con la vacunación de adultos mayores y personas en riesgo con vacuna polisacárida 23

		<p><b>En 2011 Introducción al calendario nacional de vacunación:</b> Se mantuvieron los mismos grupos vacunados durante la pandemia, con la excepción de la vacunación en niños. Considerando el estudio de mortalidad sobre casos confirmados de gripe pandémica y la vigilancia de gripe en pediatría se incluyó exclusivamente la vacunación de niños entre 6 a 24 meses en calendario nacional de vacunación.</p>	<p>2012: 98% en mujeres embarazadas, 94% en 2–64 años con enfermedades crónicas, 86% en trabajadores de salud, 77% en puérperas y 75% en niños de 6 meses–2 años.</p>			<p>valente. Reforzando esta estrategia, se agregará la vacuna conjugada contra neumococo 13 valente para personas mayores de 2 años pertenecientes a los grupos vulnerables y mayores de 65 años, a través de un esquema secuencial y mediante una estrategia bianual 2017-2018.</p>
<b>Brasil</b>	1999	<p>En 1999: introducción de la vacuna en adultos &gt;65 años. De 2000–2009: adultos &gt;60 años. De 2010–2012: niños 6–23 meses, mujeres embarazadas, trabajadores de salud,</p>	<p>En adultos mayores: 86% en 2006, 84% en 2011, 82% en 2012. En niños 6–23 meses: 90% en 2011, 96% en 2012. En trabajadores de salud: 99% en 2011 y 2012. En mujeres embarazadas: 80% en 2011 y 2012.</p>	Final de abril a mediados de mayo.	Hemisferio sur	2010

		poblaciones indígenas, adultos mayores y personas con enfermedades crónicas. En 2013: se agregaron puérperas.				
<b>Chile</b>	1975	En 2008: niños de 6–23 meses, adultos ≥65 años, trabajadores de salud, personas con enfermedades crónicas, mujeres embarazadas, trabajadores agrícolas. En 2016, niños de 6–59 meses.	En adultos mayores: 88.6% en 2007, 89.1% en 2008 y 76% en 2012. En niños: 81% en 2006, 90% en 2007 y 98% en 2012.	Final de marzo. 18 de marzo en 2013.	Hemisferio sur	
<b>Colombia</b>	2005	Niños de 6–23 meses; adultos ≥60 años, trabajadores de salud; personas con enfermedades crónicas. En 2013 opcionalmente mujeres embarazadas, enfermos crónicos y trabajadores de salud.		Principio de abril	Hemisferio norte en 2005; hemisferio sur desde 2007	2011
<b>Costa-Rica</b>	2004	De 2004–2009, niños de 6 meses–8 años con enfermedades crónicas, adultos ≥65 años y trabajadores de salud. Mujeres embarazadas a partir de 2010. Personas con		Marzo–abril de 2004–2009. Enero–febrero en 2010–2011. Febrero-marzo en 2012–2013.	Hemisferio norte	La vacuna contra el neumococo se introdujo en el año 2007 para grupos de riesgo; en el año 2009 la vacuna

		enfermedades crónicas (todas edades) a partir de 2011 y rango ampliado a 10 años para niños con enfermedades crónicas. A partir del 2015, en mayores de 60 años.				se universalizó [PCV7] y en el año 2011 se cambió a la vacuna 13 valente [PCV13].
<b>Cuba</b>	1998	Niños <24 meses con diabetes/asma, adultos ≥65 años, trabajadores de salud, trabajadores agrícolas, personas con enfermedades crónicas. Desde 2011, personas de 6 meses–24 años con asma/diabetes y mujeres embarazadas.	100% en adultos mayores en 2006 y 2007.		Hemisferio norte	No se ha introducido
<b>Ecuador</b>	2006	Desde 2008: niños 6–23 meses, mayores ≥65 años, trabajadores de salud. En 2014: niños 6-59 meses, adultos ≥50 años, trabajadores de salud, embarazadas, y personas con enfermedades crónicas.	En 2013: 68% en 6-11 meses, 60% en 12-23 meses, 53% en 2-3 años, 49% en 3-4 años, 41% en ≥65 años, 88% en personas con enfermedades crónicas, 31% en mujeres embarazadas, 88% en trabajadores de salud.	Noviembre-Diciembre	Hemisferio norte	2010
<b>El Salvador</b>	2004	Desde 2008: niños 6–23 meses, adultos ≥60 años, trabajadores de salud y personas con enfermedades crónicas.	En 2010: 64% en niños 6–23 meses y 89% en adultos mayores.	A finales de abril y durante 6 semanas. Del 26 de abril al 30 de junio en 2013.	Hemisferio norte; hemisferio sur desde mayo 2011	Introducida en 2010. 2012: Niños menores de 2 años de edad



		Niños hasta 59 meses a partir de 2011.				(13 Valente) Adultos mayores de 60 años (23 Valente) 2013: Niños menores de 2 años de edad
<b>Guatemala</b>	2007	Adultos institucionalizados $\geq 60$ años, trabajadores de salud a partir de 2008. También considerados prioritarios en caso de vacuna disponible en 2012: mujeres embarazadas, niños de 6–35 meses, personal de residencias de mayores, pacientes con enfermedades crónicas.	100% en 2007 entre adultos $\geq 60$ años.		Hemisferio norte; hemisferio sur desde 2012	2011
<b>Honduras</b>	2003	Antes de 2006, adultos $\geq 65$ años y trabajadores de salud. A partir de 2006, enfermos crónicos de 6 meses a 64 años. En 2007 y 2008, niños con enfermedades crónicas y a partir de	2003–2005: 100% en adultos $\geq 65$ años y trabajadores de la salud. 2006–2011: 99%, 97%, 83%, 109%, 71% y 76% respectivamente cada año en trabajadores de salud y en adultos $\geq 65$ años. 2006–2007: 90% y 84%, en los años 2008–2011 adultos mayores de 60 años: 86%, 84%, 97% y 72% cada	Campaña Nacional anual; a partir del 15 de noviembre hasta finales de diciembre a excepción de 2007 que se realizó en la segunda quincena del mes de octubre. A partir del 2015, se inicia campaña de vacunación en abril-mayo.	Hemisferio norte. Para el 2015 se inicia campaña de vacunación contra Influenza con vacuna de composición de hemisferio Sur.	En Honduras se vacuna contra neumococo conjugada a la población infantil menor de 1 año, con un esquema de 3 dosis (2, 4 y 6 meses) desde el

		2009 niños 6–35 con enfermedades crónicas. A partir de 2007, trabajadores de granjas avícolas y desde 2008 se adultos ≥60 años.	año. Adultos hasta 59 años con enfermedades crónicas. Niños con enfermedades crónicas: 2006: 261%; 2007 y 2008: 43% y 82% respectivamente; 2009–2011: 84%, 93% y 71%. Trabajadores de granjas avícolas: 41% en 2008, 132% en 2010 y 97% en 2011. Otros grupos en riesgo: 2005–2011 >95% a excepción de 2009.			año 2011. Durante el periodo 2011-2013 el país recibió una donación de vacuna neumococo de polisacáridos vacunándose a la población de enfermos crónicos de 2-59 años y mayores de 60 años, esta vacuna no forma parte del esquema.
<b>México</b>	2004	Programa de Vacunación de Influenza estacional en México. El país introdujo la vacuna de influenza en el 2004, para niños de 6-24 meses, adultos mayores de 65 años, y personas de otras edades con factores de riesgo. En el 2006, se amplió la vacunación a	En adultos mayores: 93% en 2006 y 85% en 2007.		Hemisferio norte	2006

		<p>niños hasta 36 meses y al personal de salud. A partir del 2009, se incorporaron las embarazadas como grupo blanco y en 2011 se amplió la vacunación de niños hasta los 59 meses de edad. 20-59 años con enfermedades crónicas. El país cuenta con el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) para la toma de decisiones. Meta de vacunación de 25 millones de personas en 2013-2014. Esta campaña se inició a mitad de octubre del 2013 y finaliza en marzo del 2014.</p>				
<b>Panamá</b>	2005	<p>Niños de 6–23 meses, adultos <math>\geq 60</math> años, trabajadores de salud. Desde 2008 trabajadores de granjas avícolas. A partir de 2012, niños de 6–59 meses.</p>	<p>86.2% y 79% en adultos <math>\geq 60</math> años en 2006 y 2007. 66% y 85% en niños de 6–23 meses con enfermedad crónica en 2006 y 2007 respectivamente.</p>	<p>La campaña empieza entre mediado de abril y mayo, y dura 6 semanas.</p>	Hemisferio sur	Niños?

<b>Paraguay</b>	2005	Niños 6–23 meses, adultos $\geq 60$ años, trabajadores de salud, personas con enfermedades crónicas y trabajadores agrícolas. Ampliado a niños 6–35 meses en 2012. Embarazadas.	En 2007, 73% en adultos mayores. 52% en 2006 y 65% en 2007 en niños.	Inicia a mediados de Abril y se extiende hasta Septiembre.	Hemisferio sur	2012 (10-valente) y 2010 23-valente en adultos mayores y personas con factores de riesgo.
<b>Peru</b>	2008	Niños 7-23 meses Población 2-59 años con condiciones médicas crónicas de riesgo Adultos $\geq 60$ años Gestantes (desde 20 semanas) y Puérperas Personal de instituciones de salud, Miembros de las Fuerzas Armadas, Policía Nacional, Cruz Roja, Bomberos y Defensa Civil, Población privada de su libertad, Comunidades nativas, Centros de rehabilitación, Casas de reposo y Albergues	2014 Gestantes: 30% Niños: 37% Adulto mayor: 89% Trabajadores de salud: 97%  2015 Gestantes: 36% Niños: 67% Adulto mayor: 89% Trabajadores de salud: 76%	Se inicia a fines de abril con la Semana de Vacunación de las Américas y dura toda la temporada	Hemisferio sur	En año 2009 se introduce PCV7, la cual fue reemplazada en 2011 por PCV10 y en 2015 por PCV13 en: Niños < 2 años Niños 2-4 años con comorbilidad que no recibieron vacuna anteriormente
<b>Uruguay</b>	1996	Desde 2008, niños 6–23	En 2016: 30% en mayores, 29%	En 2016, del 2 de Mayo hasta	Hemisferio sur	

		meses, adultos $\geq 65$ años, trabajadores de salud, personas con enfermedades crónicas y trabajadores agrícolas. Ampliado a niños de 6–48 meses en 2015. Ampliado a niños de 6–59 meses en 2016.	en niños, 69% en trabajadores de salud y 36% en mujeres embarazadas.	el 31 de agosto, con la mayoría vacunados dentro de 1-2 meses. ~570,000 dosis en 2016.		
--	--	--	--	--	--	--

# Desde la introducción a cualquier grupo de riesgo.

\* Los países vacunan contra neumococo a niños de 2 meses a 2 años usando esquemas diferenciados: dependiendo de la edad de primera dosis, el niño debe recibir 2–3 dosis (con 2 meses entre las dosis) y una dosis adicional a los 12–15 meses. La recomendación es que el niño reciba la primera dosis antes de los 6 meses de edad.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal es:

- Estimar la efectividad de la vacuna trivalente inactivada de influenza estacional, en prevenir **IRAG por influenza** en los grupos blanco de vacunación que acuden a hospitales centinela en **México**, Centro- (**Costa Rica, El Salvador, Honduras, Panamá**) Suramérica (**Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú y Uruguay**) y **Cuba** durante la temporada de influenza de 2017.

Los objetivos secundarios incluyen:

- Estimar la efectividad de la vacuna por **tipo** de virus de influenza, **subtipo** de influenza A, **linaje** de influenza B (donde sea posible), por **sub-región** (Centro y Suramérica), y por **país** (países grandes o con muestra suficiente de pacientes).

## 3. MÉTODOS

### 3.1. Diseño de la evaluación

Se llevará a cabo una evaluación observacional de **casos y controles de prueba negativa** (*test-negative design*) en la red regional de hospitales centinela para la vigilancia de IRAG. Se eligió este diseño principalmente por la baja incidencia de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) confirmadas para virus de influenza mediante RT-PCR y por la facilidad del reclutamiento de los controles. Los controles de prueba negativa se han utilizado con frecuencia en estudios de efectividad de la vacuna de influenza especialmente en evaluaciones basadas en la vigilancia [18].

### 3.2. Población de la evaluación

La población de la evaluación incluirá a niños y adultos mayores (en todos los países) y personas con enfermedades crónicas (en países definidos) según las definiciones de los grupos blanco elegibles para la vacuna provista sin costo por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) (Tabla 4), y que acuden a los hospitales centinela participantes.

**Tabla 4.** Grupos blanco de vacunación contra influenza incluidos en la evaluación y número de hospitales centinela propuestos para participar en cada país.

País	Grupos blanco de vacunación			Número de hospitales participantes (n=80)
	Niños	Adultos mayores	Personas con condiciones preexistentes	
Argentina	6–24 meses	≥65 años		4
Brasil	6–23 meses	≥60 años		29
Chile	6–23 meses	≥65 años	Cualquier edad con factores de riesgo	6
Colombia	6–23 meses	≥60 años		7
Costa Rica	6 meses–10 años con enfermedades crónicas	≥65 años		7
Cuba	6–23 meses	≥65 años		Por determinar
Ecuador	6–59 meses	≥50 años	Cualquier edad con factores de riesgo	4
El Salvador	6–59 meses	≥60 años		4
Honduras	6–35 meses con enfermedades crónicas	≥60 años		3
México	6–59 meses; 3–9 años con enfermedades crónicas	≥60 años	20–59 años con condiciones preexistentes.	Por determinar
Panamá	6–59 meses	≥60 años		10
Paraguay	6–35 meses	≥60 años		2
Perú	7–23 meses	≥65 años	2–64 años	4
Uruguay	6–59 meses	≥65 años		7

Dependiendo de cada país, participará la totalidad de los hospitales centinela o una selección de los mismos tomando en cuenta los siguientes criterios:

- Hospitales que atiendan **grupos blanco**,
- **La representatividad** de ciertas poblaciones o de la estacionalidad de influenza en el país,
- **El volumen** de pacientes con IRAG reportado en la última temporada de influenza,
- El número de pacientes con IRAG con muestra respiratoria tomada y enviada para análisis por **RT-PCR**,
- **El desempeño de la vigilancia** según los indicadores establecidos en el protocolo regional OPS-CDC ([ANEXO 1. Indicadores del desempeño del sistema de vigilancia](#)) y **la calidad** de los datos de laboratorio,
- La disponibilidad de **información de vacunación** en el hospital,
- La calidad de los **registros de vacunación/PAI** vinculados al hospital a nivel local,
- Aspectos **logísticos** (condiciones para transporte de muestras) y de seguridad.

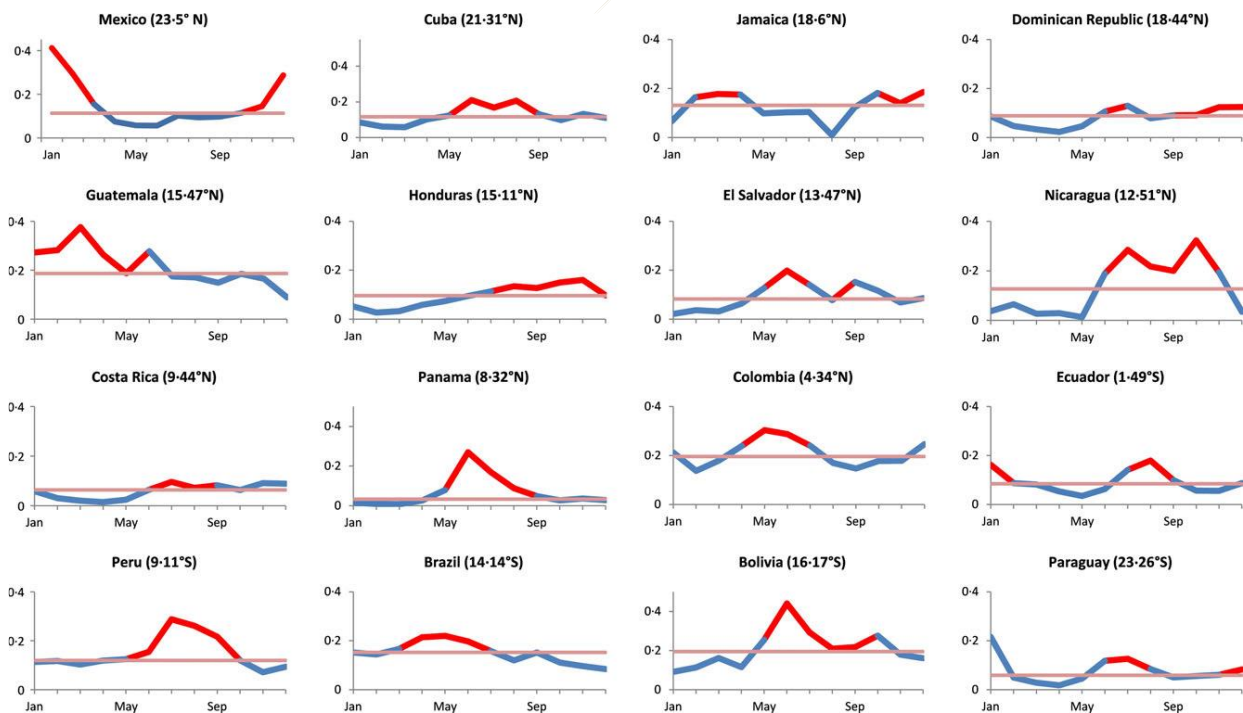
- El compromiso del equipo del hospital con la vigilancia y su interés en participar.

### 3.3. Período de la evaluación

La evaluación se extenderá desde 2 semanas después del inicio de la campaña de vacunación en el país (generalmente Mayo), hasta Septiembre como mínimo e idealmente hasta el final de la circulación de influenza en el país. Consecuentemente, cada país definirá su periodo exacto examinando la ocurrencia del primer y último caso de influenza confirmado por RT-PCR en la población bajo estudio. El periodo de Mayo-Septiembre se considera el periodo común para la mayoría de los países de ALC que incluye el pico principal de la circulación en el año (ver ejemplo en gráficas 1 y 2).

En México (y otros países que presenten una patrón de circulación de los virus de influenza típico del hemisferio Norte), se incluirá la estación de influenza que corresponda a la estación 2016-17 del Hemisferio Norte según definición del país.

**Gráfica 1. Actividad anual de la influenza estacional en el Trópico Americano** (modelada usando modelo binomial). **Fuente:** Durand et al. Timing of influenza epidemics and vaccines in the American tropics, 2002-2008, 2011-2014. *Influenza Other Respi Viruses*. 2016. May;10(3):170–5.

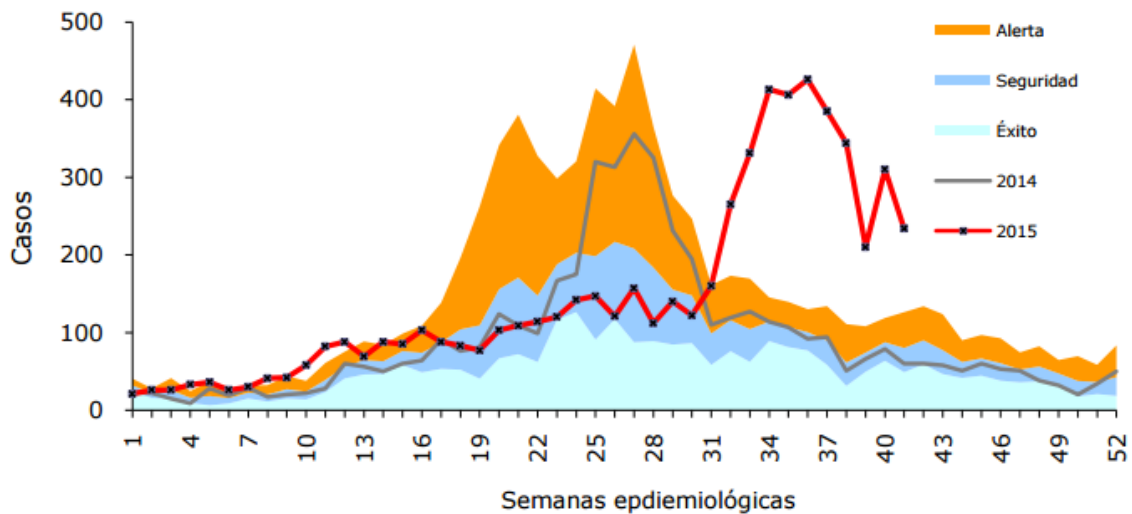


*Eje Y: proporción proyectada de las muestras respiratorias positivas para virus de influenza. En rojo: porción que corresponde a periodo epidémico. Años de datos usados: Bolivia, Cuba, República Dominicana, Ecuador, y Jamaica 2011–2014; México (región tropical) 2011–2014; Brasil y Costa Rica 2003–2008 y 2011–2014;*



Colombia 2002–2007 y 2011–2014; Guatemala 2002, 2006–2008, y 2011–2014; El Salvador 2005–2008 y 2011–2014; Honduras, Nicaragua, y Panamá 2008 and 2011–2014; Paraguay 2003–2005 and 2011–2014; and Perú 2004–2008 and 2011–2014.

**Gráfica 2.** Canal endémico de Enfermedad Tipo Influenza según semana epidemiológica, 2008-2014, Chile, 2015 (SE 1-41).



Fuente: Vigilancia Centinela ETI. Epidemiología, DIPLAS/MINSAL. \* Se excluyen años 2009-2010 por corresponder a años epidémicos. Información provisoria

[Los países pueden contribuir gráficas o datos para esta sección si lo desean].

### 3.4. Variable resultado (outcome)

La variable resultado que se estudiará es una IRAG confirmada por RT-PCR para la presencia de cualquier virus de influenza estacional.

### 3.5. Definiciones

#### 3.5.1. Paciente con Infección respiratoria aguda grave (IRAG)

Un paciente con IRAG se definirá como una persona que haya presentado:

- Historia de fiebre o medida de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ,
- con tos,
- con inicio en los últimos diez días,
- y que requiera hospitalización [[Guía operativa para la vigilancia de IRAG, OPS Septiembre 2014](#)].

Si difiere, el equipo nacional usará la adaptación de definición de caso que esté vigente en el país, y la documentará en el protocolo nacional para garantizar una interpretación adecuada de los resultados regionales. Se recomienda que cada país reporte la definición de hospitalización vigente por ej. *al menos 24 horas de ingreso en el hospital*.

### 3.5.2. Criterios de inclusión

Un paciente con IRAG es elegible para la evaluación si:

- Cumple con la definición de caso de IRAG (ver párrafo anterior).
  - Se le tomó muestra respiratoria en el marco de la vigilancia de IRAG,
  - Se tomó la muestra con un máximo de 10 días después del inicio de síntomas ( $\geq 10$  días).
- Es un niño con el rango de edad siguiente al momento de la campaña de vacunación:
  - **6–23 meses** en Argentina, Brasil, Colombia o Chile.
  - **6–59 meses** en Ecuador, El Salvador, México, Panamá y Uruguay,
  - **6–23 meses** con enfermedades crónicas en Cuba (asma o diabetes),
  - **7–23 meses** en el Perú,
  - **6–35 meses** con enfermedades crónicas en Honduras,
  - **6–35 meses** en Paraguay,
  - **3–9 años con enfermedades crónicas** en México,
  - **6–59 meses años o de  $\geq 5$  años con condiciones crónicas** en Costa-Rica.
- O un adulto con el rango de edad siguiente al momento de la campaña:
  - **$\geq 50$  años** en el Ecuador,
  - **$\geq 60$  años** en Brasil, Colombia, Costa-Rica, El Salvador, Honduras, México y Panamá o Paraguay,
  - **$\geq 65$  años** en Argentina, Chile, Cuba, Perú o Uruguay.

### 3.5.3. Criterios de exclusión

Los pacientes con IRAG identificados serán excluidos si:

- Tienen una **contraindicación para la vacuna**, ej. reacción alérgica severa a una dosis previa de vacuna de influenza, o alergia severa a un componente de la vacuna tal como alergia al huevo.
- Se les tomó una muestra respiratoria:
  - específicamente por su **presentación atípica** o gravedad y no como parte de vigilancia rutinaria.

- Han tenido una prueba de laboratorio **positiva para influenza** en la misma temporada.
- Inició **síntomas después de la hospitalización**.

Se documentarán los motivos de exclusión aplicados entre los pacientes con IRAG identificados.

#### 3.5.4. Casos de influenza

- Un caso de influenza será un caso de IRAG elegible para la evaluación y con muestra respiratoria positiva para cualquier virus de influenza estacional.
- Los casos se confirmarán usando reacción de cadena de polimerasa de transcripción reversible (RT-PCR). Los laboratorios nacionales participantes actualmente usan procedimientos de operación estándares para RT-PCR de influenza estacional [19].

Se recomienda que cada país detalle los procesos y procedimientos para la confirmación de infección por virus de influenza o para otros virus (en caso se recolecte tal información) en su protocolo nacional.

#### 3.5.5. Condiciones pre-existentes

En algunos países de Centro- y Sudamérica, el padecimiento de una enfermedad crónica o condición preexistente forma parte de la definición del grupo blanco de vacunación. Por lo tanto, será importante que cada país señale las enfermedades que cubren esas definiciones.

Por otro lado, en el análisis de la efectividad se considerará como persona con condición preexistente a una persona que padezca al menos una de las condiciones que se reportan en las fichas de vigilancia de IRAG. Las listas de condiciones preexistentes pueden variar entre países, por lo cual será importante incluirlas en los protocolos nacionales. Noten que el estatus de condición pre-existente se basará en la información disponible en las fichas y no se buscará información adicional en los expedientes clínicos u otras fuentes.

Para fines de agregación de los datos regionales, se usará la siguiente lista para reclasificar las condiciones preexistentes reportadas por los países. Esta lista corresponde

a la lista estandarizada para el reporte de coberturas vacunales en las Américas (reporte conjunto OPS/UNICEF) [20].

<b>Tabla 5. Lista de condiciones preexistentes consideradas en el análisis de la efectividad vacunal, 2017.</b>	
<b>1. Enfermedad respiratoria</b>	
a.	Asma
b.	Bronquitis crónica o enfisema
<b>2. Enfermedades cardíacas</b>	
a.	Ateroesclerosis
b.	Cardiomiopatía/insuficiencia cardíaca
<b>3. Desórdenes del neurodesarrollo</b>	
a.	Parálisis cerebral
b.	Distrofias musculares
c.	Desórdenes cognitivos
<b>4. Desórdenes metabólicos</b>	
a.	Diabetes
<b>5. Desórdenes del sistema inmune</b>	
a.	VIH/SIDA
b.	Quimioterapia
c.	Pacientes trasplantados o tomando medicamentos inmunosupresores
d.	Uso crónico de corticoesteroides
<b>6. Insuficiencia renal crónica en diálisis</b>	
<b>7. Enfermedad hepática crónica, en especial si se encuentra en cirrosis</b>	
<b>8. Obesidad mórbida</b>	
<b>9. Enfermedad hematológica</b>	
a.	Anemia falsiforme
b.	Talasemia mayor
<b>10. Niños en terapia crónica con aspirina (riesgo de síndrome de Reye)</b>	

### 3.6. Vigilancia centinela de IRAG

Dentro del marco de la vigilancia centinela, los hospitales participantes reportan casos de IRAG a las autoridades de salud semanalmente. Se reporta como mínimo, el total de casos de IRAG con o sin muestra respiratoria tomada, por grupos de edad y grupos de riesgo. La frecuencia de toma de muestra depende de los lineamientos de cada país y de los recursos de los laboratorios. Esta frecuencia varía entre 100% de los casos de IRAG, 100% en subgrupos de IRAG (ej. grupos de riesgo, pacientes en unidad de cuidados intensivos) o una cuota semanal (por ej. 5 muestras semanales). La selección de pacientes para la toma de muestra en casos de cuotas semanales también difiere en su metodología entre los países y será muy importante documentarlas en los protocolos nacionales

(ANEXO 6. Selección de pacientes con IRAG para la toma de muestra en los países participantes.).

Generalmente, las muestras se envían al laboratorio nacional de referencia para análisis (Centro Nacional de Influenza). El protocolo de la evaluación no pretende modificar ningún procedimiento de toma de muestra. Se dejará al país la decisión de intensificar la toma de muestra en pacientes con IRAG o adaptar sus procedimientos si lo consideran beneficioso para la vigilancia nacional. Los procedimientos de laboratorio para pruebas de diagnóstico, recolección de muestras, transporte o almacenaje en vigilancia de rutina son adaptados del protocolo genérico para vigilancia de influenza OPS-CDC [21; [PAHO-CDC, 2009; PAHO 2014](#)].

### 3.7. Búsqueda de casos

Los casos de IRAG se identificarán entre los pacientes que se presenten en los hospitales participantes durante el período de la evaluación. Idealmente, el personal de vigilancia realizará una **búsqueda activa** de pacientes elegibles para la evaluación (ANEXO 2. Ficha de verificación de elegibilidad) admitidos con síntomas respiratorios en las varias unidades y servicios de hospitalización. El personal revisará los registros de admisión del hospital y consultará al personal clínico. También revisará el registro de laboratorio para identificar pacientes con muestras respiratorias enviada al laboratorio de referencia. En los hospitales donde no se garantice la búsqueda activa los fines de semana, el personal de vigilancia recuperará la información de manera retrospectiva cada lunes (registros de ingresos y egresos). En caso de múltiples ingresos por IRAG, se tomará en cuenta el primer ingreso positivo para virus de influenza o en caso fueran todos negativos, el primer ingreso por IRAG.

### 3.8. Controles

**Un control** será un paciente con IRAG elegible para la evaluación quién tuvo un resultado de RT-PCR **negativo para influenza**. *Noten que puede un control haber tenido muestra positiva para otros virus respiratorios.*

En los países para los cuales la inclusión de todos los pacientes que cumplen con la definición de caso no sea factible por la carga de trabajo de campo que implica, se seleccionarán aleatoriamente **3 controles** para cada caso, de la totalidad de los reportados como RT-PCR negativos para influenza, y dentro del mismo grupo blanco (adultos  $\geq 60$  años o niños de 6 meses–5 años) e idealmente del mismo hospital. *El apareamiento no se hará por edad exacta.*

Si los países desean incluir además **otro grupo control** tal como controles hospitalarios admitidos por causas no-respiratorias, el proceso de selección de esos controles se deberá documentar en el protocolo nacional. Contar con un grupo de controles adicional puede ser muy valioso para validar el diseño de casos y controles de prueba negativa en el ámbito hospitalario.

### 3.9. Exposición (vacunación contra influenza)

#### Definición del estado vacunal

Un individuo se considerará **vacunado** contra influenza si ha recibido **una dosis** de la vacuna **trivalente inactivada, o dos dosis en el caso de niños <9 años no vacunados** anteriormente (vacunación completa), y más de 14 días antes del inicio de síntomas [18, 19]. *Tal definición operativa requiere que los países obtengan precisamente las fechas de vacunación y la fecha del inicio de síntomas.*

Una vacunación parcial se referirá a un niño quién haya recibido la vacuna por primera vez más de 14 días antes del inicio de síntomas pero sin completar la segunda dosis recomendada para la temporada. *Si no es posible identificar a niños que se vacunan por primera vez, se considerará la totalidad del grupo de niños <9 años como potencialmente de primera vacunación (sin vacunar anteriormente, “vaccine-naïve”).*

En el 2017, todos los países participantes han provisto la vacunación recomendada por la OMS y de tipo trivalente inactivada. Si se incluyen otros tipos de vacuna en los países en las próximas temporadas, se hará la distinción en protocolo.

#### Verificación del estado vacunal

La mayoría de las fichas de vigilancia de IRAG incluyen campos para recolectar información sobre los antecedentes de vacunación para influenza. Estos incluyen si el paciente está vacunado (si/no), y la fecha de la última dosis recibida. Las revisiones actuales de la guía de vigilancia de IRAG de OPS recomiendan la inclusión del número de dosis en niños de primera vacunación, dato que hasta la fecha no se recolectaba en la vigilancia de IRAG.

Dado que la completitud de los antecedentes de vacunación en las fichas de vigilancia suele ser insuficiente [REVELAC-i 2012-2013], se recomienda enfatizar la importancia de revisar las tarjetas (carnets) de vacunación durante la hospitalización del paciente especialmente en los países donde no exista registro nominal electrónico a nivel nacional. Si esta verificación no es posible en ese momento, el epidemiólogo de vigilancia puede revisar el expediente clínico o consultar al personal del Programa Ampliado de inmunizaciones (PAI) para identificar al paciente en los registros del programa utilizando su nombre, fecha de nacimiento y datos de residencia. Se pueden revisar registros nominales electrónicos nacionales (por ej. en Chile, Colombia y Costa-Rica) o registros en papel como el registro diario, los libros de vacunación de los promotores de salud, los tarjeteros de vacunación, etc.

De manera excepcional, el personal del PAI buscará al paciente en la comunidad si los datos de registros no permiten confirmar su exposición o fechas de vacunación y únicamente si la autoridad de salud del país define este proceso como parte de la vigilancia o del proceso del PAI. En esas visitas se revisarán las tarjetas de vacunación.

Un sujeto se considerará **vacunado** contra influenza si:

- El paciente presentó tarjeta de vacunación con evidencia de vacunación al personal de vigilancia,
- O
- La ficha de vigilancia de IRAG del paciente afirma que está vacunado (utilizando como fuente la tarjeta de vacunación y no un reporte verbal),
- O
- Él/ella se registra como vacunado en los registros nacionales de vacunación del PAI.

Un sujeto será considerado como **no vacunado** contra influenza si el sujeto indica que no está vacunado contra influenza y:

- El reporte de vigilancia de IRAG del paciente afirma que no está vacunado (basado en la tarjeta de vacunación),

O

- Él/ella se registra como no vacunado en los registros nacionales de vacunación (del PAI),

O

- El paciente no tiene un registro de vacunación para influenza en su tarjeta de vacunación pero si la tarjeta incluye información de otras vacunas o de vacuna previa de influenza.

Un sujeto será considerado como de estado vacunal incierto (“sin información”) si:

- El reporte de vigilancia de IRAG del paciente no indica si está o no vacunado.

O

- No existe su expediente en los registros nacionales de vacunación del PAI,

O

- El paciente no tiene tarjeta de vacunación.

Es importante que además de la definición sugerida, **cada país documente como se clasifica un paciente como no vacunado**. En principio, un paciente no vacunado tiene prueba de no vacunación, en caso contrario, se debe clasificar como sin información. Si algunos países consideran la ausencia de un registro de vacunación como no vacunación, lo tendrán que notificar al enviar los datos para que se tome en cuenta en la interpretación de los resultados.

El ANEXO 7. Ejemplo de recuperación de la información de antecedentes vacunal (influenza y neumococo) en Paraguay, evaluación multicéntrica de la vacuna contra influenza, 2013. Muestra un ejemplo de la recuperación del antecedente vacunal.

Para verificar la calidad de la información de la exposición, se recomienda seleccionar una muestra aleatoria de 10% de los pacientes enrolados en la evaluación y verificar sus antecedentes de vacunación usando las diferentes fuentes de información



disponibles, y comparando el estado vacunal (incluso el número de dosis en niños < 9 años) y las fechas de vacunación contra la fuente más fiable (por ej. registro nominal de vacunación o tarjeta). Será muy valioso si los países que hayan realizado estudios de la calidad de las fuentes de información utilizadas anteriormente, compartan sus resultados con el equipo regional con el fin de mejorar la comprensión e interpretación de los resultados de efectividad de la vacuna.

### **3.10. Posibles factores de confusión y modificadores de efecto**

La efectividad de la vacuna puede ser afectada en su medición por factores de confusión o modificadores de efecto. Esto podría manifestarse a través de una distorsión del efecto observado respecto al efecto real, debido a una desigual distribución de una variable extraña en los grupos estudiados (efecto de confusión). También es posible la obtención de un efecto no esperado, sin embargo real, producto de la interrelación simultánea de dos o más factores participantes en el efecto estudiado (modificación de efecto o interacción).

En el caso de confusión, el efecto de la exposición está mezclado con el efecto de esta otra variable creando un sesgo. Así el factor de confusión está asociado con la exposición (en este caso la vacunación contra influenza) pero no es consecuencia de la misma. A la vez, está asociado con la enfermedad (aquí IRAG debido a influenza). Un ejemplo común en la evaluación de las vacunas es la “confusión por indicación”. Al medir la efectividad en estudios observacionales, es posible que las personas que reciben la vacuna por indicación difieran de los que la recibirían sin indicación médica. Aunque el grupo de comparación incluya a personas con la misma enfermedad pero que no recibieron vacuna, es posible que surjan diferencias en términos de severidad de la enfermedad o de factores de riesgo entre los 2 grupos.

Un modificador de efecto es un factor que está asociado con la enfermedad pero que al contrario de la confusión induce un cambio real en la asociación. Se trata de efectos realmente diferentes según los grupos definidos por esta variable por ej. la variación en la efectividad entre niños y adultos mayores. Para muchas vacunas se documenta un efecto

diferente en grupo de edades diferentes por las características de sus sistemas inmunes por ejemplo.

Además de la edad y del sexo, se evaluarán los siguientes factores reportados en la literatura científica como potenciales factores de confusión o de modificación de efecto en la estimación de la efectividad de la vacuna contra influenza [18]:

a. Las condiciones pre-existentes

Se tomarán en cuenta en su ausencia o presencia. También se recolectarán las enfermedades individuales con el fin de agruparlas o sumarlas para explorar el efecto de las condiciones más detalladamente. Cada país deberá especificar la fuente de información para las condiciones preexistentes o la modalidad de recolección de esta información en la vigilancia, por ej. reportado por el paciente durante a consulta médica respondiendo a la pregunta “¿padece alguna enfermedad crónica? O mediante revisión del expediente clínico.

b. Las vacunaciones previas

Se recolectará información sobre vacunación contra influenza estacional en la temporada previa. Los estudios disponibles a nivel internacional difieren en su interpretación del efecto de las vacunaciones previas sobre la efectividad de la vacuna así que esta evaluación permitirá contribuir evidencia para mejorar nuestra comprensión de su posible efecto. También se documentará la vacunación previa contra neumococo como aproximación al nivel de acceso a los programas de vacunación de rutina (“proxy”). Esta información se obtendrá usando el mismo proceso de recuperación de antecedentes de vacunación para influenza. No se recomendarán esfuerzos adicionales para recolectar esta variable.

### **3.11. Posibles errores de clasificación de casos y controles**

El uso de antivirales previo a la toma de muestra respiratoria puede afectar el resultado de laboratorio y clasificar a un caso de influenza como control. Para evitar esta mala clasificación, se recolectará la información y se excluirán del análisis los pacientes que hayan recibido antiviral antes de la toma de muestra.

Una mala clasificación de los pacientes con estado vacunal desconocido como “no vacunados” puede afectar la estimación de la efectividad si este error sistemático está a la vez asociado con la infección por influenza. por ej. si los pacientes clasificados como no vacunados tienen mayor probabilidad de ser influenza(+), la efectividad vacunal puede verse aumentada.

En niños vacunados por primera vez, se recomiendan 2 dosis para lograr la protección adecuada. Sin embargo, puede ser un reto documentar el número de dosis administradas a un niño en el marco de la vigilancia. Si los niños que reciben únicamente una dosis se clasifican como vacunados, la efectividad puede ser subestimada al inscribir a niños parcialmente inmunizados e infectados por influenza como casos.

### **3.12. Información a recolectar**

Se recolectará información sobre características socio-demográficas, datos clínicos, datos de laboratorio y antecedentes de vacunación basándose en las variables de las fichas nacionales de vigilancia de IRAG. *Noten que si un país opta por encuestas más completas que impliquen un trabajo de investigación, se deberá especificar en el protocolo nacional.*

A nivel regional, se recopilarán los siguientes **datos generales**:

- País
- Tipo de vigilancia de IRAG (centinela o universal)
- Región
- Hospital
- Formulación y tipo de vacuna usada
- Marca(s) de vacunas usadas.

Se extraerá la siguiente información a partir de las fichas de vigilancia de IRAG o de las bases de datos correspondientes en el país:

- **Características demográficas:**
  - edad,
  - sexo.
- **Información clínica:**

- fecha de inicio de síntomas,
  - fechas de ingreso y de egreso,
  - hospitalización en cuidado intensivo (si/no),
  - condición al egreso (fallecido/vivo),
  - condiciones preexistentes (presenta al menos una condición preexistente (si/no); condiciones preexistentes individuales según lista usada en el país en la vigilancia de IRAG),
  - tratamiento antiviral, y fecha de administración (*especificar en el protocolo nacional si la variable de la ficha se refiere únicamente a tratamiento antiviral previo a la toma de muestra*).
  - Tipo de antiviral administrado (opcional).
- **Antecedentes de vacunación:**
    - vacuna de influenza en la temporada actual (2017) y fecha de vacunación,
    - número de dosis en niños < 9 años,
    - vacuna de influenza en la temporada previa (2016) (*únicamente basada en evidencia de carnet de vacunación o registro nominal de vacunación*),
    - vacunación contra neumococo (si está al día según esquema nacional),
    - fuente de información usada en la determinación del estado vacunal (ficha de vigilancia, expediente clínico registro nominal, carnet de vacunación, otros documentos o registros del PAI),
- **Datos de laboratorio:**
    - fecha de toma de muestra,
    - resultado de RT-PCR para influenza,
    - tipo de virus,
    - subtipo de influenza A,
    - linaje de influenza B
    - positividad para otros virus respiratorios.

El ANEXO 3. Variables recolectadas en la evaluación, definiciones y codificación. *Noten que todas las fechas se recogerán en formato dd/mm/aa.*

Dado que la factibilidad de recolección de las variables varía entre países, se han definido las siguientes variables como críticas para la estimación de la efectividad. Los pacientes con dato faltante para al menos una de esas variables se excluirán del análisis:

- edad,
- fecha de inicio de síntomas,
- fecha de toma de muestra (en formato dd/mm/aa).
- resultado de RT-PCR para influenza (positivo o negativo),
- presencia de al menos una condición preexistente,
- vacunación de influenza estacional actual (2017),
- fecha de vacunación de influenza actual,
- el número de dosis de vacuna en niños <9 años,

Otras variables importantes pero que no se han clasificado como críticas por la dificultad de su recolección en el campo y para evitar pérdidas importantes en el tamaño de muestra son:

- El tipo de condiciones preexistentes: permitirá explorar más en detalle posibles diferencias entre casos y controles, y establecer una puntuación (“score”) como aproximación a la severidad de las condiciones preexistentes.
- La administración de antivirales previo a la toma de muestra (tratamiento antiviral y su fecha),
- Tipo y subtipo de influenza (ej. A(H3N2)). Si existe un tipo/subtipo predominante en la temporada y si hay suficiente datos, esta información permitiría explorar la efectividad por tipo o subtipo.

Para los países que consideren incluir como grupo blanco de la evaluación a las **mujeres embarazadas**, se recolectarán adicionalmente:

- Embarazada (si/no),
- Semana de embarazo,
- Trimestre de vacunación.

Para los países que opten por investigación, se sugiere explorar las siguientes variables adicionales:

- **Características demográficas:**
  - Etnicidad, con la definición usada en el país,
  - Nivel de educación,
  - Total de niños viviendo en la casa.
- **Información clínica:**
  - Tabaquismo
  - Índice de Barthel en adultos mayores (medición de fragilidad),
  - Total de hospitalizaciones por la enfermedad crónica en el último año.
- **Antecedentes de vacunación:**
  - Vacunación contra influenza en los 2 últimos años.

### 3.13. Consideraciones para el tamaño de muestra

Se debe lograr un tamaño de muestra suficiente para asegurar suficientes casos y controles en los estratos del análisis para obtener estimaciones precisas. El siguiente cálculo de muestra está basado en una razón de 1:3 casos a controles. A nivel regional, se anticipa necesitar identificar al menos **99 casos** de influenza y **297 controles** con datos completos en **niños**, para mostrar una efectividad de 50%, y **176 casos** y **582 controles** en **adultos mayores** para mostrar una efectividad de 40% (basado en resultados del 2013), suponiendo una cobertura de vacunación en la población fuente de **50%** para ambos grupos y una potencia de 80% para la evaluación.

Con una proporción de positividad para los virus de influenza en pacientes con IRAG de **15%** durante la temporada [basado en datos previos de vigilancia], el conjunto de los países necesitará identificar **al menos a 660 niños y 1173 adultos mayores con IRAG en el total de hospitales participantes con datos completos** durante el periodo de la evaluación. El tamaño de muestra meta para cada país dependerá de las coberturas vacunales nacionales en los grupos incluidos, del total de hospitales centinela que participen (número de hospitales, volumen de pacientes, frecuencia de toma incluidos y de su desempeño así como de la circulación del virus a nivel local.

Si el país tiene interés en un estimado nacional, necesitará identificar a **660 niños y 1173 adultos mayores con IRAG** exclusivamente de sus hospitales. La tabla 5 resume el número de casos y controles necesitados por grupo blanco en función de la cobertura vacunal y de la efectividad esperada. Es importante tomar en cuenta que las coberturas estimadas por métodos administrativos por lo general generan porcentajes mayores a los que se obtendrían en una población hospitalaria y en base a una revisión de documentación de vacunación [REVELAC-i 2012-2014].

Si el tamaño de muestra es menor, la cobertura vacunal inferior, la efectividad real inferior a lo supuesto, o si existe modificación de efecto importante por el grupo de edad, la precisión podrá verse afectada y es posible que se limiten entonces las conclusiones a la generación de hipótesis o a una interpretación basada en las estimaciones puntuales de efectividad vacunal (point estimates).

**Tabla 5.** Variaciones en tamaño de muestra para la evaluación en función de la cobertura vacunal y efectividad esperada, considerando 3 controles por caso, una potencia de 80% y un error Tipo I de 0.05.

Cobertura vacunal en la población	Efectividad esperada de la vacuna contra influenza											
	20%		30%		40%		50%		60%		70%	
	casos	controles	casos	controles	casos	controles	casos	controles	casos	controles	casos	controles
20%	1469	4407	616	1848	326	978	195	585	126	378	86	258
30%	1091	3273	450	1350	235	705	138	414	87	261	58	174
40%	929	2787	378	1134	193	579	112	336	70	210	46	138
50%	869	2607	348	1044	176	582	99	297	60	180	38	114
60%	881	2643	348	1044	171	513	96	288	57	171	34	102
70%	980	2940	381	1143	184	552	100	300	57	171	33	99
80%	1252	3756	478	1434	227	681	120	360	67	201	38	114

\*3 controles, potencia de 80%, 5% error alpha, prueba de Fisher exact.

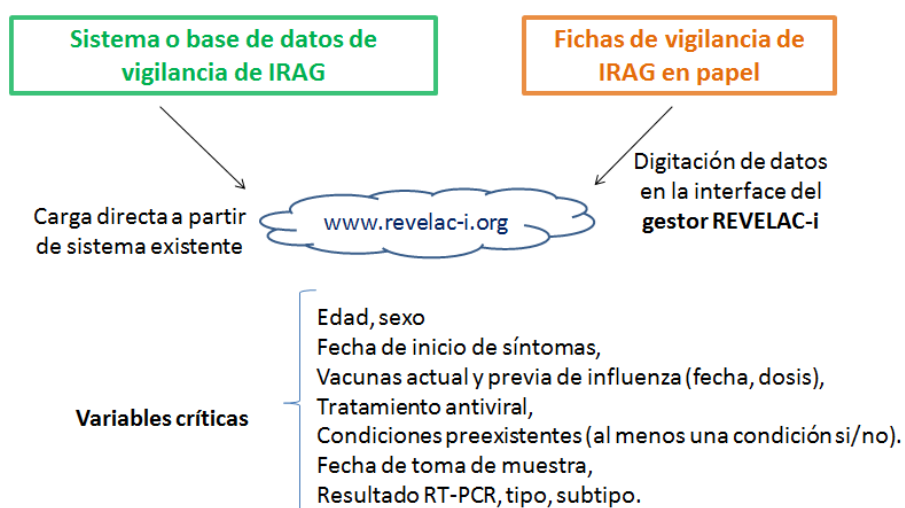
### 3.14. Recolección e integración de datos

La fuente primaria de información para la evaluación serán los datos de vigilancia de IRAG. Pueden existir en formato de papel (fichas de vigilancia de IRAG), en formato electrónico (bases de datos de vigilancia a nivel local o nacional) o en formato electrónico basado en la web (sistema nacional en línea). Los antecedentes de vacunación se completarán, si fuera necesario, a través de registros o documentos del PAI (ver verificación del estado vacunal en **3.9**). Si los datos de laboratorio no se incorporan de

manera sistemática a las fichas, se recuperarán a partir de las bases de datos correspondientes.

Los datos se agregarán a través de un gestor de datos en línea que incluye una interface para digitar información de fichas en papel o para cargar datos a partir de sistemas de información digital existentes. El país definirá el método más adecuado y el equipo regional proveerá la asistencia técnica necesaria para adaptar el gestor a los sistemas existentes. El diagrama 1 resume el flujo de la recolección y agregación de los datos.

**Diagrama 1.** Flujo de la agregación de datos para el análisis regional, REVELAC-i 2013.



## Gestor de Datos

El gestor de datos de REVELAC-i es un software basado en tecnologías Web y con la tecnología LAMP (Linux /Apache / MySQL / PHP) utilizando una programación de Modelo Vista Controlador (MVC) y pretende facilitar:

- la recolección y validación de datos de las variables requeridas para la evaluación y clasificadas en críticas y opcionales,
- la integración de los datos de los distintos países participantes en la evaluación en un único repositorio,
- y la exportación de datos integrados a formato de Microsoft Excel para su importación en STATA u otros programas para su análisis.



Para responder a estos objetivos el software posee cuatro opciones:

- **Ingreso de datos** (data-entry): Esta opción permite digitar los datos de las variables de la evaluación por país y por **año de evaluación**<sup>1</sup> y fue incorporada como opción para aquellos países participantes que no poseen un sistema de información de vigilancia de influenza nacional automatizado. También permite minimizar los errores de ingreso de datos usando opciones de control de campos.
- **Importación de registros** (Upload): Esta opción permite importar los datos desde un archivo en formato CSV2. Fue incorporada para evitar la doble digitación de datos en aquellos países que poseen un sistema de información de vigilancia automatizado que contiene las variables requeridas para la evaluación. Esta opción aplica si el sistema tiene la posibilidad por medio de procesos informáticos de extraer las variables de la base de datos, transformarlas en los valores requeridos y generar un archivo en formato CSV.
- **Exportación de datos** (Data – export): Esta opción permite exportar los datos en formato de Microsoft Excel con los valores y formatos esperados para el análisis. Los datos pueden ser exportados por país y año de evaluación o por todos los países y año de evaluación.
- **Mantenimiento**: Esta opción permite configurar el período vacunal (fecha de inicio y fecha de fin) por cada año de la evaluación en cada país. Esto permite que se pueda validar que los rangos de fechas de vacunación ingresadas (data-entry) o importadas (uploader), estén dentro del período vacunal correspondiente.

El software dispone de un esquema de seguridad basado en roles y usuarios y es administrado a través de **CAUS**<sup>3</sup>(Consola de Administración de Usuarios del Sistema).

---

<sup>1</sup> Se define como “año de evaluación” al año que incluye el periodo de evaluación establecido para la temporada.

<sup>2</sup> Siglas del inglés “Comma – separated values” (Valores separados por comas), el cual es un formato estándar para el traslado de registros de datos entre gestores de datos.

<sup>3</sup> Software estandarizado desarrollado por el grupo de Tecnologías de la Información del proyecto FLU – IT del Acuerdo Cooperativo entre TEPHINET y CDC, para la gestión de usuarios de los aplicativos informáticos desarrollados basados en Web y en la tecnología LAMP. Este software permite la asignación de accesos a las distintas opciones y funcionalidades de los aplicativos por medio de la definición de roles.

Noten que el gestor de datos permite a los usuarios que tengan privilegio atribuido la revisión de los datos para detectar datos faltantes, errores e incongruencias. En el caso de “ingreso de datos”, el usuario puede modificar la información previamente ingresada directamente en el sistema. En el caso de “importación de datos” a partir de una base de datos de vigilancia, la revisión/modificación se hace en la misma base fuente y se recuperan los datos revisados en la siguiente extracción (upload). También permite al coordinador nacional de exportar los datos nacionales para análisis en cualquier momento.

El **anexo 4**. Describe el flujo de datos en las opciones de ingreso y de importación de datos al Gestor de Datos de REVELAC-i.

### **3.15. Monitoreo de la calidad de los datos**

Durante el proceso de recolección de datos, el equipo nacional será responsable del monitoreo de su completitud y calidad. Los equipos nacionales organizarán las actividades de fortalecimiento de la vigilancia necesarias. Las estrategias dependerán de cada país y podrán incluir:

- Promover la búsqueda activa de casos de IRAG, favoreciendo la revisión diaria de registros de ingresos, envíos de muestras al laboratorio de referencia y visitas a los servicios de hospitalización para detectar nuevos casos de IRAG con el apoyo del personal medical (screening).
- Sensibilizar el personal de vigilancia a la importancia de la completitud y calidad de las variables críticas en las fichas de vigilancia a través de entrenamientos, visitas de supervisión, monitoreo periódico y retroalimentación.
- Promover la revisión diaria por el personal de vigilancia, de las fichas para identificar errores o información faltante en las fichas y recuperarla durante la hospitalización del paciente.
- Promover la revisión de la tarjeta de vacunación durante la hospitalización para obtención oportuna y precisa del estado vacunal. Debe priorizarse este escenario en países que no cuentan con registros nominales nacionales.

- Establecer mecanismos claros y oportunos para el enlace entre el personal de vigilancia y el PAI para recuperar los antecedentes de vacunación.
- Las otras estrategias se podrán documentar en los protocolos nacionales.

### 3.16. Análisis de datos

#### Depuración de datos previo al análisis

El equipo nacional revisará los datos para detectar posibles errores o datos faltantes. El coordinador nacional coordinará la recuperación de datos o correcciones necesarias previas al envío al equipo regional. Si fuera necesario, el equipo nacional enviará información complementaria que ayude al equipo regional en la interpretación de los datos (puede incluir observaciones del campo).

El equipo regional utilizará tablas de frecuencia y gráficas para detectar valores erróneos, ilógicos o datos faltantes. Realizará revisiones para detectar incongruencias (por ej. fecha de toma de muestra previa a la fecha del inicio de los síntomas). El equipo regional consultará a los equipos nacionales para aclaraciones necesarias para validar los datos y señalara cualquier necesidad de corrección. Se documentará cualquier cambio efectuado en los datos y se almacenará de manera separada de la base de datos original (datos crudos). También documentará las recodificaciones realizadas (por ej. una persona vacunada 2 semanas después del inicio de síntomas que se recodificaría como “no vacunado”).

#### Selección de pacientes para el análisis

El equipo regional verificará que los pacientes enrolados cumplan con los criterios de inclusión (sino se excluirán) y excluirá aquellos que cumplan con los criterios de exclusión (ver 3.5). Adicionalmente, se excluirán los controles con inicio de síntomas antes del primer caso de influenza confirmado, y 2 semanas después del último caso de influenza confirmado en cada país. Para estimar la efectividad, se excluirán a los pacientes con <2 semanas entre vacunación e inicio de síntomas (por tener un estatus de protección difícil de clasificar) y se considerarán no vacunados aquellos que recibieron la vacuna después del inicio de síntomas.

El análisis se realizará primero usando la totalidad de los datos regionales y por grupo blanco. Si el tamaño de muestra lo permite, se harán restricciones en el análisis a:

- pacientes con muestras respiratorias tomadas hasta 4 y 7 días después del inicio de síntomas.

- periodos de la epidemia (dividiendo la temporada en 2 periodos según la distribución de los casos de influenza),
- estratos de tiempo desde la vacunación (como mínimo 2 estratos: más o menos de 3-4 meses entre la vacunación y el inicio de síntomas),
- subregiones (Centro- versus Sur-América),
- Influenza A(H1N1), A(H3N2) o influenza B como variable resultado,
- Influenza B linaje Victoria o linaje Yamagata como variable resultado.
- Otro grupo control en los países que hayan incluido un grupo adicional.

### **Análisis descriptivo y univariado**

Se describirán los casos y controles según sus características sociodemográficas, clínicas y antecedentes de vacunación. Se compararán las características mediante pruebas de Chi-cuadrado, exacta de Fisher, prueba-t o prueba Mann-Whitney (según el tipo de variable y su distribución). Se medirá la asociación entre las características y el estado vacunal para influenza en 2017 para casos y controles.

### **Medición del efecto (efectividad vacunal)**

Se calculará la efectividad de la vacuna (EV) como  $1 - \text{razón de momios (odds ratio) de vacunación en casos versus controles}$ , con un intervalo de confianza de 95% alrededor de la estimación [IC95%]. Se calculará la EV usando la vacunación completa e incluyendo completa y parcial (“ha recibido al menos una dosis de vacuna en el año actual”) en el grupo de niños.

### **Análisis estratificado**

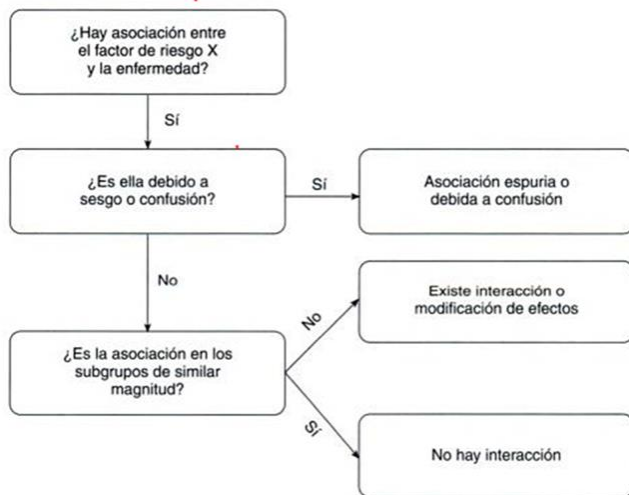
Se examinará la presencia de modificadores de efecto y de factores de confusión (ver 3.10).

Se evaluará la modificación de efecto (por ej. por la presencia de enfermedad preexistente) comparando la razón de momios (odds ratio, OR) en los estratos de la variable (por ej. estrato “no padece ninguna condición preexistente y estrato “padece al menos una condición preexistente”). Si las razones de momios (OR) en cada estrato difieren de

manera estadísticamente significativa (mediante la prueba de homogeneidad), se considerará la variable como potencial modificador de efecto.

Cuando se descarte la modificación de efecto, evaluaremos la presencia de confusión comprobando si los confusores potenciales están asociados a la vez con la vacunación y con la enfermedad, y comparando la razón de momios cruda o ajustada (Mantel-Haenszel) para cada factor. Si la diferencia relativa entre la estimación cruda y ajustada supera el 20%, presentaremos la razón de momios ajustada (ver diagrama 2).

**Diagrama 2.** Marco conceptual para la definición de interacción (modificación de efecto) basado en el concepto de homogeneidad [Rothman 2008].



### Análisis multivariable

En estudios de casos y controles se utiliza un modelo estadístico de regresión logística que permite controlar por factores de confusión y examinar múltiples interacciones entre los factores. Con este modelo, se calculará la razón de momios y error estándar y se examinará la presencia de multi-colinealidad entre las variables. Se probarán las interacciones entre variables usando la prueba de razón de verosimilitud (*que permite probar la hipótesis de independencia del efecto de la vacuna de los factores*) o la prueba de Wald y serán incluidas en el modelo con un nivel significativo de 5%. Aparte de la significación estadística, se examinarán otros criterios para la inclusión de interacciones o factores en el modelo como la magnitud de la razón de momios. En base a analices previos y variables recolectadas proponemos examinar el siguiente modelo:

Caso (0/1)<sub>2017</sub> =  $\beta_0 + \beta_1 E + \beta_2 CP + \beta_3 MIS + \beta_4 Vi_{2017} + \beta_5 Vn + \beta_6 Vipr + \beta_7 P$  con

- E = grupo de edad (dentro de un grupo blanco)
- CP = Presencia de condición pre-existente (0/1)
- MIS = Mes de inicio de síntomas de IRAG
- $Vi_{2017}$  = vacuna contra influenza en 2017
- Vn = vacuna contra neumococo al día
- Vipr = vacuna contra influenza en el año previo
- P = país, y se incluirá siempre en el análisis.
- $\beta$  representa el coeficiente para la exposición (vacuna).

Se ajustará por el mes de inicio de síntomas y por los factores de confusión identificados o pertinentes, usando un modelo de regresión logística. Se realizará una meta-análisis, con efectos aleatorios, que combine las estimaciones de países para obtener una estimación regional. Si se identifica un modificador de efecto, se presentarán estimaciones ajustadas para cada estrato de esta variable (modelos en estratos).

### 3.17. Difusión de los resultados

Se revisarán los resultados preliminares con los equipos REVELAC-i nacionales para su validación y aprobación (tablas y figuras). El equipo regional elaborará un borrador de manuscrito regional en nombre de REVELAC-i, que revisarán los equipos nacionales. Se compartirá el manuscrito final con las autoridades de Salud y una vez publicado, con las organizaciones de Salud Pública colaboradoras en la región. El equipo regional acompañará a los países que deseen elaborar manuscritos o informes nacionales. El coordinador nacional en ese caso, liderará la redacción del manuscrito como autor principal.

Adicionalmente, se proveerá retroalimentación a nivel nacional según estrategias que definirá cada país, por ej. reuniones informativas al personal que participó en la evaluación. Es posible que el equipo regional presente los resultados regionales en conferencias científicas de salud pública. Esta presentación será sujeta a autorizaciones de parte de los países similares a la publicación previo a la participación.

Finalmente, tras aprobación de los países, los resultados se comunicarán de manera confidencial al grupo GIVE “Global Influenza Vaccine Effectiveness” por sus siglas en inglés, que recopila información para las reuniones de selección de cepas de vacunas de la OMS.

## 4. ASPECTOS LOGÍSTICOS

### 4.1. Coordinación

Los equipos multidisciplinarios e interinstitucionales conformados dentro del marco de la red REVELAC-i coordinarán la planificación e implementación de la evaluación a nivel nacional. Estos equipos incluyen técnicos de vigilancia de influenza, programas de inmunizaciones, laboratorios de referencia para influenza y estadísticas así como los puntos focales para inmunizaciones y para la vigilancia de influenza de las oficinas locales de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Para facilitar la organización de las actividades, el mismo equipo multidisciplinario podrá designar un responsable/coordinador principal. Cada equipo nacional elaborará un plan de trabajo y definirá los papeles y responsabilidades de los integrantes del equipo. Este organigrama se podrá anexar al protocolo nacional. Por otro lado, los coordinadores nacionales enviarán cartas a las direcciones de los hospitales participantes para invitar a sus establecimientos a participar, incluyendo el protocolo nacional.

El equipo regional OPS-CDC proveerá asistencia técnica durante el desarrollo del proyecto en los países. El coordinador del proyecto actualizará el protocolo genérico en base a las revisiones de los equipos nacionales, y elaborará las herramientas necesarias para la recolección de datos con apoyo del equipo de sistemas de información. También agregará los datos regionales para un primer diagnóstico el 31 de Julio, y para un análisis preliminar en cuando se logre un tamaño de muestra suficiente. El análisis final se hará una vez entregados todos los datos al final del periodo de la evaluación (diciembre 2017 – enero 2017). El equipo regional coordinará reuniones de retroalimentación con los equipos nacionales (para el nivel nacional, regional o local que participó en la evaluación, incluyendo personal de los hospitales, PAI y laboratorios) según lo defina cada país.



## 4.2. Capacitación

Dado que esta evaluación está basada en la vigilancia de influenza, el proyecto promoverá que los equipos nacionales organicen capacitaciones dirigidas al personal de vigilancia de IRAG y del PAI, enfatizando la importancia de la calidad y de la completitud de los datos, incluso los antecedentes de vacunación. Los equipos nacionales podrán solicitar apoyo o material al equipo regional si fuera necesario.

## 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

### 5.1. Cumplimiento con los requerimientos éticos

La evaluación se realizará de acuerdo con los requerimientos éticos aplicables incluyendo “[Good Epidemiological Practice](#)” (Buenas Prácticas Epidemiológicas) (Guías IEA de Buenas Prácticas Epidemiológicas para la conducta adecuada en investigación epidemiológica), otras guías que apliquen, los requerimientos sujetos a privacidad y las guías de principios de la Declaración de Helsinki.

Esta evaluación es observacional y basada en datos recolectados en el marco de la vigilancia. Por lo tanto, las autoridades y comités de ética de cada país definirán las aprobaciones necesarias previas a la realización de la evaluación. Tras la revisión del protocolo, el comité de ética de los CDC ha definido la evaluación multicéntrica propuesta como evaluación de programa y no como investigación.

No habrá interferencia con el curso usual de la entrega de vacunas a las poblaciones blanco ni con el manejo clínico rutinario de los pacientes con IRAG.

### 5.2. Confidencialidad de los datos

Únicamente el personal de vigilancia tendrá acceso a los identificadores personales de los pacientes (identificación, nombre, número de archivo médico, detalles de contacto). Todos los datos sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio relacionados con cada paciente al igual que las muestras recolectadas serán registradas en la base de datos de la evaluación sin identificadores personales y usando códigos únicos propios del proyecto.

### 5.3. Beneficios indirectos para participantes en la evaluación

Es posible que la evaluación contribuya a fortalecer la calidad y completitud de los datos de vigilancia de influenza y que cree conciencia sobre los beneficios de la vacunación en los grupos blanco en los equipos clínicos involucrados en la evaluación. Por otro lado, la evidencia generada podría contribuir indirectamente a la salud de las poblaciones involucradas.

## 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO

Las actividades del proyecto se desarrollarán según el plan de trabajo establecido en cada país. Se proponen las siguientes etapas para la implementación de la evaluación:

Período	Actividades
Abril–Mayo 2017	Revisión del protocolo por los equipos nacionales, capacitación y planificación de monitoreo y supervisión.
Mayo–Agosto 2017	Implementación y primer envío de datos al 31 de Agosto para estimación temprana (incluyendo reporte GIVE para la OMS).
Septiembre–Diciembre 2017	Continúa la recolección de datos. Análisis de datos, validación con los países y correcciones.
Enero 2018	Cierre de temporada y envío de datos finales de la temporada 2017, al 15 de enero (contribución al reporte GIVE para la OMS).
Febrero–Marzo 2018	Finalización de la estimaciones de 2017 con los equipos nacionales. Retroalimentación a los equipos de campo. Presentación de los hallazgos a las Autoridades de Salud.

## 7. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Este proyecto se basa en los recursos existentes de los países participantes, con apoyo financiero ocasional de la unidad de inmunización de la OPS o de TEPHINET a través de acuerdos cooperativos con la División de influenza de los CDC. Este apoyo podrá incluir material para la vigilancia centinela o capacitación de sus equipos, costos de trabajo de campo para verificación del estado vacunal de los sujetos de la evaluación y recurso humano para la integración de datos de la vigilancia y de inmunizaciones.

## 8. REFERENCIAS

1. Cheng PY, Azziz-Baumgartner E, Iuliano D, Alencar AP, Bresee J, Oliva O et al. Widdowsona
2. 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 and other respiratory viruses*. 2013 Nov;7(6):1017-32. PubMed PMID: 23210504.
3. Azziz-Baumgartner E, Cabrera AM, Chang L, Calli R, Kuszniierz G, Baez C, et al. Mortality, severe acute respiratory infection, and influenza-like illness associated with influenza A(H1N1)pdm09 in Argentina, 2009. *PLoS one*. 2012;7(10):e47540. PubMed PMID: 23118877. Pubmed Central PMCID: 3485247.
4. Freitas AR, Francisco PM, Donalisio MR. Mortality associated with influenza in tropics, state of sao paulo, Brasil, from 2002 to 2011: the pre-pandemic, pandemic, and post-pandemic periods. *Influenza research and treatment*. 2013;2013:696274. PubMed PMID: 23844285. Pubmed Central PMCID: 3694379.
5. Clara W, Armero J, Rodriguez D, de Lozano C, Bonilla L, Minaya P, et al. Estimated incidence of influenza-virus-associated severe pneumonia in children in El Salvador, 2008-2010. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012 Oct 1;90(10):756-63. PubMed PMID: 23109743. Pubmed Central PMCID: 3471049.
6. Organización Mundial de la Salud 2005.  
[http://www.who.int/immunization/wer8033influenza\\_August2005\\_position\\_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer8033influenza_August2005_position_paper.pdf)
7. Organización Mundial de la Salud 2010. Virus recomendados para vacunas de influenza para uso en el 2014 en el hemisferio sur,  
[http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014\\_south/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_south/en/).
8. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *International journal of epidemiology*. 2007 Jun;36(3):623-31. PubMed PMID: 17403908.
9. WHO. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Fifty-sixth World Health Assembly, Resolution WHA56.19.28. Geneva2003. Available from:  
[http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA56/ea56r19.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/ea56r19.pdf).

10. Weekly Epidemiological Record (WER) for 23 November 2012, vol. 87, 47 (pp.461–476) includes: Vaccines against influenza - WHO position paper – November 2012. <http://www.who.int/entity/wer/2012/wer8747.pdf>
11. Ropero-Alvarez, A., H. Kurtis, et al. (2009). "Expansion of seasonal influenza vaccination in the Americas." *BMC Public Health* 9(1): 361.
12. Porras-Ramirez A., Alvis-Guzmán N., Rico-Mendoza A., Alvis-Estrada L., Castañeda-Orjuela C.A., Velandia-González M.P., de la Hoz-Restrepo F. Cost effectiveness of influenza vaccination in children under 2 years old and elderly in Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2009 Oct ;11(5):689-99.
13. Arguedas, Machado, Morice. Vacunación contra influenza en grupos de riesgo en Costa Rica: una decisión basada en la evidencia, Boletín Informativo PAI (OPS), Vol.XXVI, No. 3 (Junio 2004). Pan American Health Organization: Influenza Vaccination Among Risk Groups in Costa-Rica: An Evidence-based Decision. *EPI Newsletter* 2004, XXVI(3):2-4.]. (*Vacunación contra influenza en grupos de riesgo en Costa Rica: una decisión basada en la evidencia, Boletín Informativo PAI (OPS), Vol.XXVI, No. 3 (Junio 2004)*).
14. Gutierrez EB, Li HY, Santos AC, Lopes MH. Effectiveness of influenza vaccination in elderly outpatients in Sao Paulo city, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2001 Nov-Dec;43(6):317-20. PubMed PMID: 11781600.
15. De Oliveira Jde F, Boing AF, Waldman EA, Antunes JL. Ecological study on mortality from influenza and pneumonia before and after influenza vaccination in the Northeast and South of Brasil. *Cadernos de saude publica*. 2013 Dec;29(12):2535-45. PubMed PMID: 24356698.
16. Mesa Duque SS, Perez Moreno A, Hurtado G, Arbelaez Montoya MP. [Effectiveness of an influenza vaccine in a working population in Colombia]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2001 Oct;10(4):232-9. PubMed PMID: 11715169. Efectividad de una vacuna antigripal en una poblacion laboral colombiana.
17. Orellano PW, Reynoso JI, Carlino O, Uez O. Protection of trivalent inactivated influenza vaccine against hospitalizations among pandemic influenza A (H1N1) cases in Argentina. *Vaccine*. 2010 Jul 19;28(32):5288-91. PubMed PMID: 20541580.
18. Valenciano, M., E. Kissling, et al. (2010). "Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks." *Vaccine* 28(46): 7381-7388.
19. Berman L. CDC Real-time RT-PCR Protocol for Detection and Characterization of Influenza 2012; Virus Surveillance and Diagnosis Branch, June 8, Influenza Division.
20. Pan American Health Organization. Annual Immunization Data Collection in the Americas: PAHO EPI Tables Meet the WHO/UNICEF Joint Reporting Form. Available from: <http://www.paho.org/immunization/toolkit/resources/reporting-monitoring/EPI-Newsletter-Annual-Immunization-Data-Collection-in-the-Americas.pdf?ua=1>

21. PAHO-CDC Generic protocol for influenza surveillance, 2009.  
[http://new.paho.org/col/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_details&gid=181&Itemid=99999999](http://new.paho.org/col/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=181&Itemid=99999999)
22. Gross PA, Russo C, Dran S, Cataruozolo P, Munk G, Lancey SC. Time to earliest peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1997 Jul;4(4):491-2. PubMed PMID: 9220171. Pubmed Central PMCID: 170557.
23. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. 2012 Nov 23;87(47):461-76. PubMed PMID: 23210147.
24. Valenciano M, Ciancio BC, Moren A, the influenza vaccine effectiveness working group. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. *Euro Surveill*. 2008;13(43):pii=19015.
25. Kissling E, Moren A, Valenciano M — EpiConcept, Paris, France commissioned by the European Centre for Disease Prevention and Control. Protocol for case-control studies to measure influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area Member States (<http://ecdc.europa.eu>).
26. Kissling E, Valenciano M, Falcão JM, Larrauri A, Widgren K, Pitigoi D, Oroszi B, Nunes B, Savulescu C, Mazick A, Lupulescu E, Ciancio B, Moren A. "I-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. *Euro Surveill*. 2009;14(44):pii=19388. Available online:  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19388>
27. Valenciano M., E. Kissling, et al. (2011). "Estimates of Pandemic Influenza Vaccine Effectiveness in Europe, 2009–2010: Results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) Multicentre Case-Control Study." *PLoS Med* **8**(1): e1000388.
28. Rothman KJ, Greenland S, Las T. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia :Lippincott Williams & Wilkins, 2008.  
La referencia principal para este protocolo es el protocolo genérico del estudio caso-control de la red Europea IMOVE para la estimación de la efectividad de la vacuna de influenza compartida por sus autores. <https://sites.google.com/site/epiflu/>

## 9. AGRADECIMIENTOS

Este protocolo fue elaborado por Nathalie El Omeiri, con contribución del equipo de la red europea IMOVE para la evaluación de la efectividad de la vacuna de influenza. También

incorporó comentarios de los equipos de inmunizaciones y de vigilancia de influenza de la OPS, del equipo de influenza del CDC y a lo largo de las consultas nacionales y de la implementación, aportes de los países participantes.



## 10.ANEXOS

### ANEXO 1. Indicadores del desempeño del sistema de vigilancia.

Pasos de la vigilancia centinela	Indicadores conexos del seguimiento y la evaluación	Indicador	Estructura o cálculo	Meta
Paso 1 Identificación de los pacientes hospitalizados que cumplen la definición de caso de IRAG	Porcentaje de semanas con notificación oportuna de denominadores	Notificación oportuna de denominadores	(Número de semanas epidemiológicas en las cuales se notificaron denominadores oportunamente / total de semanas epidemiológicas abarcadas por el informe) x 100	80%
	Porcentaje de casos hospitalizados con IRAG que son captados por el sistema de vigilancia	Subnotificación	(Casos notificados de IRAG en el período / casos identificados en el período mediante búsqueda activa de casos) x 100	80%
	Mediana del intervalo en días entre la fecha de hospitalización y la fecha de notificación	Notificación oportuna de casos	Mediana del intervalo (número de días) entre la fecha de hospitalización y la fecha de notificación	1 día
Paso 2 Formulario para la recopilación de datos y carga de los datos	Porcentaje de casos investigados y cerrados	Cobertura de la investigación de casos	(Total de casos de IRAG completamente investigados y cerrados / total de casos notificados y dados de alta) x 100  <i>* “Completamente investigados y cerrados” significa que cuenta con datos clínicos y epidemiológicos completos, que se han hecho pruebas para el diagnóstico etiológico del caso notificado; y que se completó si se dio de alta o falleció</i>	90%
Paso 3 Obtención de muestras de las vías respiratorias y resultados de las pruebas	Porcentaje de casos de IRAG de los cuales se obtuvo una muestra	Cobertura de casos de IRAG de los cuales se obtuvo una muestra	(Número de casos de IRAG de los cuales se obtuvo una muestra / número de casos de IRAG con criterios válidos para el muestreo) x 100  <i>* Las muestras deben obtenerse dentro de los diez días siguientes a la aparición de síntomas.</i>	90%
	Porcentaje de muestras de buena calidad recibidas	Calidad de las muestras	(Número de muestras de buenas calidad recibidas / total de las muestras recibidas) x 100  <i>* “De buena calidad” significa que las muestras fueron obtenidas, preservadas y transportadas correctamente hasta su llegada al laboratorio.</i>	90%
	Porcentaje de muestras procesadas de buena calidad procesadas	Cobertura de procesamiento	(Número de muestras procesadas / total de muestras recibidas correctamente) x 100	90%
	Mediana del intervalo entre la fecha de hospitalización y la fecha de obtención de la	Muestreo oportuno	Mediana del intervalo (número de días) entre la fecha de hospitalización y la	2 días

	muestra		fecha de obtención de la muestra	
	Mediana del intervalo entre la fecha de obtención de la muestra y la fecha de recepción de la muestra	Recepción oportuna de las muestras	Mediana del intervalo (número de días) entre la fecha de obtención de la muestra y la fecha de recepción de la muestra  <i>* Si no se sabe la fecha de recepción, use la fecha de transporte para este indicador.</i>	1 día
	Mediana del intervalo entre la fecha de recepción de la muestra y la fecha de comienzo del procesamiento	Procesamiento oportuno	Mediana del intervalo entre fecha de recepción de la muestra y la fecha de procesamiento	3 días
	Mediana del intervalo entre la fecha de recepción de la muestra y la fecha de entrega de los resultados	Entrega oportuna de los resultados	Mediana del intervalo entre fecha de recepción de la muestra y la fecha de entrega de los resultados	3 días
	Porcentaje de casos de IRAG atendidos en la unidad de cuidados intensivos de los cuales se obtuvo una muestra	Cobertura de casos de IRAG atendidos en unidades de cuidados intensivos de los cuales se obtuvo una muestra	(Número de casos de IRAG atendidos en unidades de cuidados intensivos de las cuales se obtuvo una muestra / número de casos de IRAG atendidos en unidades de cuidados intensivos) x 100	100%
	Porcentaje de defunciones asociadas a una IRAG de los cuales se obtuvo una muestra	Cobertura de casos de muerte por IRAG de los cuales se obtuvo una muestra	(Número de casos de defunciones por IRAG de los cuales se obtuvo una muestra / número de casos de defunciones por IRAG) x 100	100%
<b>Paso 4</b>  Análisis e interpretación de los datos	Número de casos notificados cada mes			
	Número de muestras enviadas cada mes			
	Porcentaje de muestras enviadas que dan positivo para influenza			
<b>Paso 5</b>  Difusión de datos y resultados	Porcentaje de las semanas en las cuales se envían datos al nivel nacional o regional	Notificación oportuna		80%
	Oportunidad de los datos presentados en el informe semanal de vigilancia de la influenza	Notificación oportuna	Número de semanas entre la semana epidemiológica actual y la semana para la cual se reportan los datos	< 2 semanas



## ANEXO 2. Ficha de verificación de elegibilidad

### Criterios de inclusión

1. ¿El paciente es elegible para la vacunación?  Sí  No
2. Los síntomas del paciente han iniciado durante el periodo de evaluación en el país?  Sí  No
3. Cumple con la definición **de caso de IRAG**:  
Fiebre o historia de fiebre **y** tos **y** acortamiento de la respiración o dificultad respiratoria **y** admisión al hospital.  Sí  No  
*(Modificar según protocolo nacional de vigilancia)*

### Criterios de exclusión

1. El paciente tiene alguna **contraindicación** para la vacuna (por ej. alergia severa al huevo)  Sí  No
2. Él/ella tuvo una muestra respiratoria **tomada más de 10 días después del inicio de síntomas**  Sí  No
3. Se le tomó muestra respiratoria por presentación **inusual o propósito otro que vigilancia?**  Sí  No
4. Ha tenido una prueba de laboratorio **positiva para influenza en la misma temporada?**  Sí  No
5. Ha inicio síntomas **después de haber sido hospitalizado?**  Sí  No

.....  
Para que el paciente sea elegible para la evaluación, todo criterio de inclusión debe tener una respuesta de "SI" y todo criterio de exclusión "NO".

### ANEXO 3. Variables recolectadas en la evaluación, definiciones y codificación.

Variable	Codificación	Variable crítica?	Nombre de variable en el gestor de datos de REVELAC-i	Origen de datos	Observaciones
<b>Datos generales</b>					
<b>País</b>	1= Guatemala, 2=El Salvador, 3=Honduras, 4= Nicaragua, 5= Costa Rica, 6=Panamá, 12= Paraguay, 13=Brasil, 14=Colombia, 15=Chile, 16=Ecuador, 17=Argentina, 18=Cuba, 19= Jamaica, 20=México, 21=Perú, 22=Trinidad y Tobago, 23=Uruguay	si	country	Vigilancia	
Estado	<i>Texto</i>	si	state	Vigilancia	Para Brasil.
Región	<i>Texto</i>	no	region	Vigilancia	Para países grandes o regiones con circulación de influenza potencialmente diferente.
<b>Hospital</b>	<i>Texto</i>	si	hosp	Vigilancia	Los países daran los nombres en los

					protocolos nacionales o los incluyen en los datos enviados.
Tipo de vigilancia	0=caso de IRAG inusitada, 1=vigilancia centinela de IRAG, 2=vigilancia universal de IRAG, 8=no información	no	surv	Vigilancia	Los casos de IRAG inusitada se excluyen de la evaluación.
Fecha de inicio de la última campaña de vacunación en el país	Fecha (dd/mm/año)	si	camp	Programa nacional de vacunación	Se refiere a la fecha oficial. Para definir el inicio del periodo de la evaluación (desde la vacunación actual + 2 semanas para desarrollar inmunidad).
Tipo de vacuna contra influenza estacional	0=trivalente inactivada sin adyuvante, 1=trivalente inactivada con adyuvante, 2=vacuna viva atenuada, 3=vacuna cuadrivalente.	no	vaccine_type	Programa nacional de vacunación	Se recolectará a nivel de país
Marca de vacuna utilizada		no	brand	Programa nacional de vacunación	Se recolectará a nivel de país.

<b>Edad (años)</b>	<i>numérica</i>	si	age_yrs	Vigilancia	La edad en meses se puede o clasificar en años (0,1,2) o preferiblemente convertirse en decimales de años para no perder la información original.
<b>Sexo</b>	masculino=1, femenino=0	si	sex	Vigilancia	

<b>Información de vacunación</b>					
<b>Recibió la vacuna de influenza en la temporada actual? (2017)</b>	0=no, 1=si, 8=no información	si	curr_vacc	Vigilancia / Registros o documentos de vacunación	Si es confuso, usar en los últimos 12 meses.
<b>Fecha de vacunación contra influenza en la temporada actual (2017)\$</b>	dd/mm/yyyy	si	curr_vacc_date		Esta fecha es importante para reclasificar el estado de inmunización en el análisis.
<b>¿Es primera vacunación (en niños hasta 9 años)?</b>	1=si, 0=no, 8=no información	no	st_vacc_child		Sabemos que es difícil de recolectar esta variable en la vigilancia

					así que donde sea factible.
Segunda dosis de vacuna de influenza en la temporada actual (2017)*	0=no, 1=si, 8=no información	no	curr_vacc_dose2		
Fecha de segunda dosis en la temporada actual (2017)	dd/mm/yyyy	no	curr_vacc_dose2_date		
Recibió la vacuna de influenza en la temporada previa/anterior (2014)?	1=si, 0=no, 8=no información	no	prev_flu_vacc		
Recibió la vacuna de influenza en la temporada del 2013?	1=si, 0=no, 8=no información	no	prev2_flu_vacc	Investigación	Piloto en países con registros nominales?
Recibió la vacuna de neumococo con esquema completo para su edad?	1=si, 0=no, 8=no información	no	pneumo_vacc	Vigilancia / Registros o documentos de vacunación	En niños o mayores. PCV-7, PCV-10, PCV-13 o PPSV-23. Proxy para acceso a servicios de salud?
<b>Fuente de información de la vacuna</b>	0=carnet de vacunación revisado en físico, 1=registro nominal en papel, 2=registro nominal	si	vacc_source	Vigilancia / Registros o documentos de vacunación	Cartao espelho en Brasil es carnet de vacunación revisado en físico.

	nacional (electrónico), 3=expediente clínico, 4=otros registros del PAI, 5=carnet de vacunación leído por teléfono, 6=reporte verbal sin carnet, 8=no información				
<i>§ Fecha de vacunación corresponde a la 1era dosis de vacuna de influenza en la temporada actual en niños de primera vacunación.</i>					
<i>* En niños de primera vacunación</i>					
<i>9 años: [position paper on influenza vaccine, WHO nov 2012]</i>					

<b>Información de laboratorio</b>					
<b>Fecha de toma de muestra</b>	dd/mm/yyyy	si	sample_date	Vigilancia / Laboratorio	
<b>Resultado de RT-PCR para influenza</b>	1=positivo, 0=negativo	si	case	Vigilancia / Laboratorio	Es un criterio de inclusión tener el resultado así que no hay categoría no información.
Influenza tipo A	0=No, 1=Si , 8=no información.	si	flu_A	Vigilancia / Laboratorio	
Influenza tipo B	0=No, 1=Si , 8=no	si	flu_B		

	información.				
Influenza A(H1N1pdm09)	0=No, 1=Si , 8=no información.	si	flu_H1	Vigilancia / Laboratorio	
Influenza A(H3N2)	0=No, 1=Si , 8=no información.	si	Flu_H3		
Linaje de influenza B	1=Yamagata, 2=Victoria, 3=no aplica, 8=no información.	no	linaje	Vigilancia / Laboratorio	Esta información es para medir la efectividad del componente de la influenza B de la vacuna (el linaje incluido), como acordado en Cartagena.
¿La muestra es positiva para otro virus respiratorio?	0=no, 1=si, 8= no información	no	other_virus	Vigilancia / Laboratorio	Que no sea influenza.
Tipo de virus (no influenza)	0=Virus sincitial respiratorio, 1=parainfluenza, 2=metaneumovirus, 3=adenovirus, 4=rinovirus, 5=bocavirus, 6=otros	no	other_virus_type	Vigilancia / Laboratorio	Se extrae de la ficha de vigilancia so posible.

<b>Información clínica</b>					
<b>Fecha de inicio de síntomas</b>	dd/mm/yyyy	si	onset_date	Vigilancia	
Fecha de ingreso	dd/mm/yyyy	si	sample_date	Vigilancia	
Fecha de egreso	1=positivo, 0=negativo	si	case		
Fiebre		no			Para verificar definición de caso
Tos		no			Para verificar definición de caso
Ingresado a UCI		no			
Fallecido		no			
Recibió antiviral?		si			
Fecha de administración del antiviral		si			
<b>Condiciones preexistentes</b>					
<b>Padece al menos una enfermedad crónica?</b>	0=no, 1=si, 8= no información	si	preexist_cond	Vigilancia	
1. Enfermedad respiratoria	0=no, 1=si, 8= no información	no	resp_dis	Vigilancia	Hasta el punto 10. es la lista estandarizada del PAHO/WHO UNICEF Joint Reporting Form 2013 (JRF) que pretende uniformizar los reportes de coberturas
a. Asma	0=no, 1=si, 8= no información	no	asthma		
b. Bronquitis crónica o enfisema	0=no, 1=si, 8= no información	no	chron_branch		
c. otras enfermedades	0=no, 1=si, 8= no información	no	other_resp		

Evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de influenza, Protocolo genérico. Red para la Evaluación de Vacunas En Latino América y el Caribe – *influenza*, (REVELAC-i).



respiratorias				de vacunación.
2. Enfermedades cardíacas	0=no, 1=si, 8= no información	no	cardio_dis	
a. Aterosclerosis	0=no, 1=si, 8= no información	no	athero	
b. Cardiomiopatía /insuficiencia cardíaca	0=no, 1=si, 8= no información	no	cardiomyop	
3. Desórdenes del neurodesarrollo	0=no, 1=si, 8= no información	no	neuro_dis	
a. Parálisis cerebral	0=no, 1=si, 8= no información	no	paralysis	
b. Distrofias musculares	0=no, 1=si, 8= no información	no	musc_dyst	
c. Desórdenes cognitivos	0=no, 1=si, 8= no información	no	cogn_dis	
4. Desórdenes metabólicos	0=no, 1=si, 8= no información	no	metab_dis	
a. Diabetes	0=no, 1=si, 8= no información	no	diab	
5. Trastornos del sistema inmune	0=no, 1=si, 8= no información	no	immuno	
a. VIH/SIDA	0=no, 1=si, 8= no información	no	hiv	
b. Quimioterapia	0=no, 1=si, 8= no información	no	chemo	

	información				
c. Pacientes trasplantados o tomando medicamentos inmunosupresores	0=no, 1=si, 8= no información	no	immunosup		
d. Uso crónico de corticoesteroides	0=no, 1=si, 8= no información	no	steroid		
6. Insuficiencia renal crónica en diálisis	0=no, 1=si, 8= no información	no	renal_dis		
7. Enfermedad hepática crónica, en especial si se encuentra en cirrosis	0=no, 1=si, 8= no información	no	liver_dis		
8. Obesidad mórbida	0=no, 1=si, 8= no información	no	obese		Los países que recolectan obesidad, tendrán que especificar la definición al enviar los datos por ej. obesidad en general, IMC u obesidad mórbida diagnosticada por el médico.
9. Enfermedad hematológica	0=no, 1=si, 8= no información	no	hemato_dis		

a. Anemia falsiforme	0=no, 1=si, 8= no información	no	anem	
b. Talasemia mayor	0=no, 1=si, 8= no información	no	talasemia	
10. Niños en terapia crónica con aspirina (riesgo de síndrome de Reye)	0=no, 1=si, 8= no información	no	chron_aspirin	
11. Tabaquismo	0=no fuma, 1=fuma actualmente, 3=ex fumador 8= no información	no	smok	Depende de si lo recolectan los países.
12. Síndrome de Down	0=no, 1=si, 8= no información	no	down_syn	Se agregó tras la visita a Brasil.
13. Indígena	0=no, 1=si, 8= no información	no	indig	Para Brasil, se recolectará de la lista de factores de riesgo.

## ANEXO 4. Diagramas de Flujo del Gestor de Datos REVELAC-i

A continuación se describe el flujo de manejo de datos según los siguientes esquemas:

- Flujo de datos usando la opción de “Ingreso de datos” del Gestor de Datos de REVELAC-i.
- Flujo de datos usando la opción de “Importación de datos” del Gestor de Datos de REVELAC-i.

Como condición preexistente para ambos flujogramas, está el proceso rutinario de registro de los datos de la vigilancia de influenza siguiendo los protocolos nacionales de cada país y los criterios de definición de casos y controles para la evaluación.

### Ingreso de datos

- Requerimientos preexistente:
  - La persona que ingresará los datos debe poseer un usuario creado en CAUS con **rol de digitador**<sup>4</sup>.
  - La persona que exportará los datos debe poseer un usuario creado en CAUS con **rol de investigador**<sup>5</sup>.
  - La persona que ingresará los datos debe haber configurado su contraseña personalizada. La primera vez que ingresa al software lo hace con una contraseña temporal asignada por el administrador del software por medio de CAUS.
- Procesos:
  - a. El usuario ingresa al software por medio del vínculo <http://www.revelac-i.org>
  - b. El usuario ingresa su usuario y contraseña válidos.
  - c. El software le despliega al usuario la interface para consultar datos.
  - d. El usuario da un clic en el botón “Agregar datos”.
  - e. El software despliega al usuario la interface de ingreso de datos.
  - f. El usuario ingresa los datos debiendo seguir el orden de las variables mostradas en la interface.

---

<sup>4</sup> El rol de digitador permite contar con acceso a la opción de Ingreso de Datos del Gestor de Datos de REVELAC-I con privilegios para consulta, ingreso, modificación y eliminación de datos.

<sup>5</sup> El rol de investigador permite contar con acceso a la opción de Exportación de Datos del Gestor de Datos de REVELAC-I, que dependiendo el ámbito configurado, puede tener permiso de exportación de todos los datos (todos los países y todos los años) o exportación de datos nacionales (un país y todos los años).

- g. Cuando todos los datos obligatorios (Marcados con un asterisco rojo en la interface) han sido completados, el usuario da un clic en el botón “Guardar”.
- h. El software verifica que los datos obligatorios hayan sido llenado y que cumplan con el formato y valor definido en el diccionario de datos del Estudio.
- i. Si los datos cumplen los criterios de verificación, son almacenados en la base de datos y el software ejecuta el proceso descrito en el *inciso c*, sino, el software desplegará un mensaje al usuario indicando los errores encontrados.
- j. El usuario puede corregir los datos erróneos y da clic de nuevo en guardar, volviendo a ejecutarse los procesos de los *incisos h y i*, o si no desea corregir los datos y regresar al proceso descrito en el *inciso c*, el usuario da clic en el botón “Cancelar”.
- k. Si el usuario desea ingresar otro registro realiza nuevamente los procesos descritos a partir del *inciso c*.
- l. Si el usuario desea exportar los datos, da un clic en la opción “Exportación de datos” del menú principal.
- m. El software despliega la interface de Exportación de Datos.
- n. Dependiendo los privilegios del usuario (Investigador del Estudio o Investigador Nacional), selecciona el país y año del estudio que desea exportar o si desea exportar los datos de todos los países, deja sin selección el control de país y selecciona el año del estudio. Luego de la selección, el usuario da clic en el botón “Exportar”.
- o. El software despliega la interface de descarga de un archivo en formato de Microsoft Excel con el grupo de datos de los rangos seleccionados.
- p. Dependiendo de la configuración del navegador de Internet, el usuario puede seleccionar la ubicación en donde quiere descargar el archivo.
- q. El usuario importa el archivo descargado en el software STATA.
- r. Si el usuario desea salir del Gestor de Datos de REVELAC-I, da un clic en la opción “Salir”.

- 2) Otros procesos ejecutados por el software durante la **sesión de usuario**<sup>6</sup>:
  - a. El software registra en una tabla de la base de datos la **bitácora de transacciones**<sup>7</sup> realizadas por el usuario.
  - b. El software verifica la interacción del usuario con el software y si esta no existe por más de 30 minutos, automáticamente cierra la sesión del mismo debiendo el usuario regresar al proceso descrito en el *inciso b*.

### Importación de datos

#### — Requerimientos pre-existentes:

- La persona que ingresará los datos debe poseer un usuario creado en CAUS con **rol de importador de datos**<sup>8</sup>.
- La persona que exportará los datos debe poseer un usuario creado en CAUS con **rol de investigador**<sup>9</sup>.
- La persona que ingresará los datos debe haber configurado su contraseña personalizada. La primera vez que ingresa al software lo hace con una contraseña temporal asignada por el administrador del software por medio de CAUS.

#### — Procesos:

- a. El usuario ingresa al software por medio del vínculo <http://www.revelac-i.org>
- b. El usuario ingresa un usuario y contraseña válidos.
- c. El software le despliega al usuario la interface para consultar datos.
- d. El usuario da un clic en la opción “Importación de registros”.
- e. El software despliega la interface de “Importación de registros”.

---

<sup>6</sup> La sesión de usuario es el período de tiempo en el cual la persona permanece interactuando con el software a partir de haber ingresado un usuario y contraseña válido hasta que la misma selecciona la opción de “Salir” o el software detecta inactividad por más de 30 minutos y cierra la conexión del usuario al software.

<sup>7</sup> Se conoce como bitácora de transacciones a la tabla de la base de datos del software que almacena los datos de fecha, hora, usuario y acción ejecutada por el usuario dentro del software, por ejemplo: *Ingreso al software, guardar datos, modificar datos, eliminar datos, etc.*

<sup>8</sup> El rol de importador de datos permite contar con acceso a la opción de Importación de Datos del Gestor de Datos de REVELAC-I.

<sup>9</sup> El rol de investigador permite contar con acceso a la opción de Exportación de Datos del Gestor de Datos de REVELAC-I, que dependiendo el ámbito configurado, puede tener permiso de exportación de todos los datos (todos los países y todos los años) o exportación de datos nacionales (un país y todos los años).

- f. El usuario da clic en el botón “Browse” y selecciona el archivo en formato CSV en el que se encuentran los datos a importar al Gestor de Datos, en la ubicación en el que se encuentra el mismo.
- g. El usuario selecciona el país y año de la evaluación de los datos a importar y le da clic al botón “Subir”.
- h. El software verifica que los datos contenidos en el archivo de formato CSV, cumplan con todos los criterios de validación.
- i. Si cumplen todos los registros con todos los criterios de validación, el software importa los registros a la base de datos del Gestor de Datos. Si no cumplen con todos los criterios todos los registros, importa solo aquellos que cumplen.
- j. Independientemente del resultado del proceso descrito en el *inciso i*, genera un archivo en formato texto (.txt) con el resumen del proceso y si se encontraron errores durante la validación por parte del software, describe el detalle de los mismos.
- k. Si el usuario desea ejecutar nuevamente el proceso de importación debe seguir los pasos a partir del *inciso f*.
- l. Si el usuario desea exportar los datos, da un clic en la opción “Exportación de datos” del menú principal.
- m. El software despliega la interface de Exportación de Datos.
- n. Dependiendo los privilegios del usuario (Investigador del Estudio o Investigador Nacional), selecciona el país y año del estudio que desea exportar o si desea exportar los datos de todos los países, deja sin selección el control de país y selecciona el año de evaluación. Luego de la selección, el usuario da clic en el botón “Exportar”.
- o. El software despliega la interface de descarga de un archivo en formato de Microsoft Excel con el grupo de datos de los rangos seleccionados.
- p. Dependiendo de la configuración del navegador de Internet, el usuario puede seleccionar la ubicación en donde quiere descargar el archivo.
- q. El usuario importa el archivo descargado en el software STATA.
- r. Si el usuario desea salir del Gestor de Datos de REVELAC-i, da un clic en la opción “Salir”.

- Otros procesos ejecutados por el software durante la **sesión de usuario**<sup>10</sup>:
  - a. El software registra en una tabla de la base de datos la **bitácora de transacciones**<sup>11</sup> realizadas por el usuario.
  - b. El software verifica la interacción del usuario con el software y si esta no existe por más de 30 minutos, automáticamente cierra la sesión del mismo debiendo el usuario regresar al proceso descrito en el *inciso b.* (ver **anexo 4. Diagramas de Flujo Gestor de Datos REVELAC-i**).

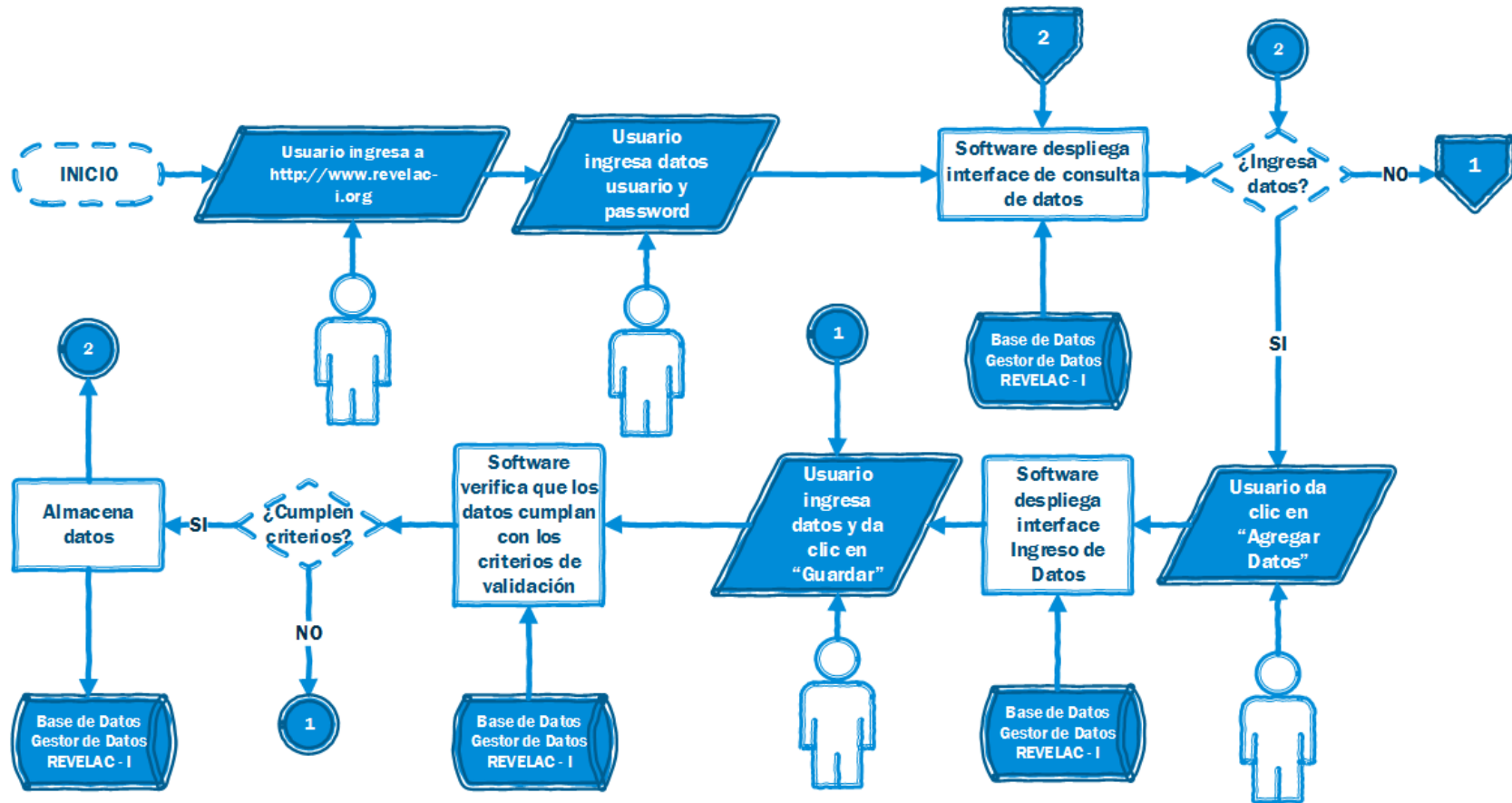
---

<sup>10</sup> La sesión de usuario es el período de tiempo en el cual la persona permanece interactuando con el software a partir de haber ingresado un usuario y contraseña válido hasta que la misma selecciona la opción de “Salir” o el software detecta inactividad por más de 30 minutos y cierra la conexión del usuario al software.

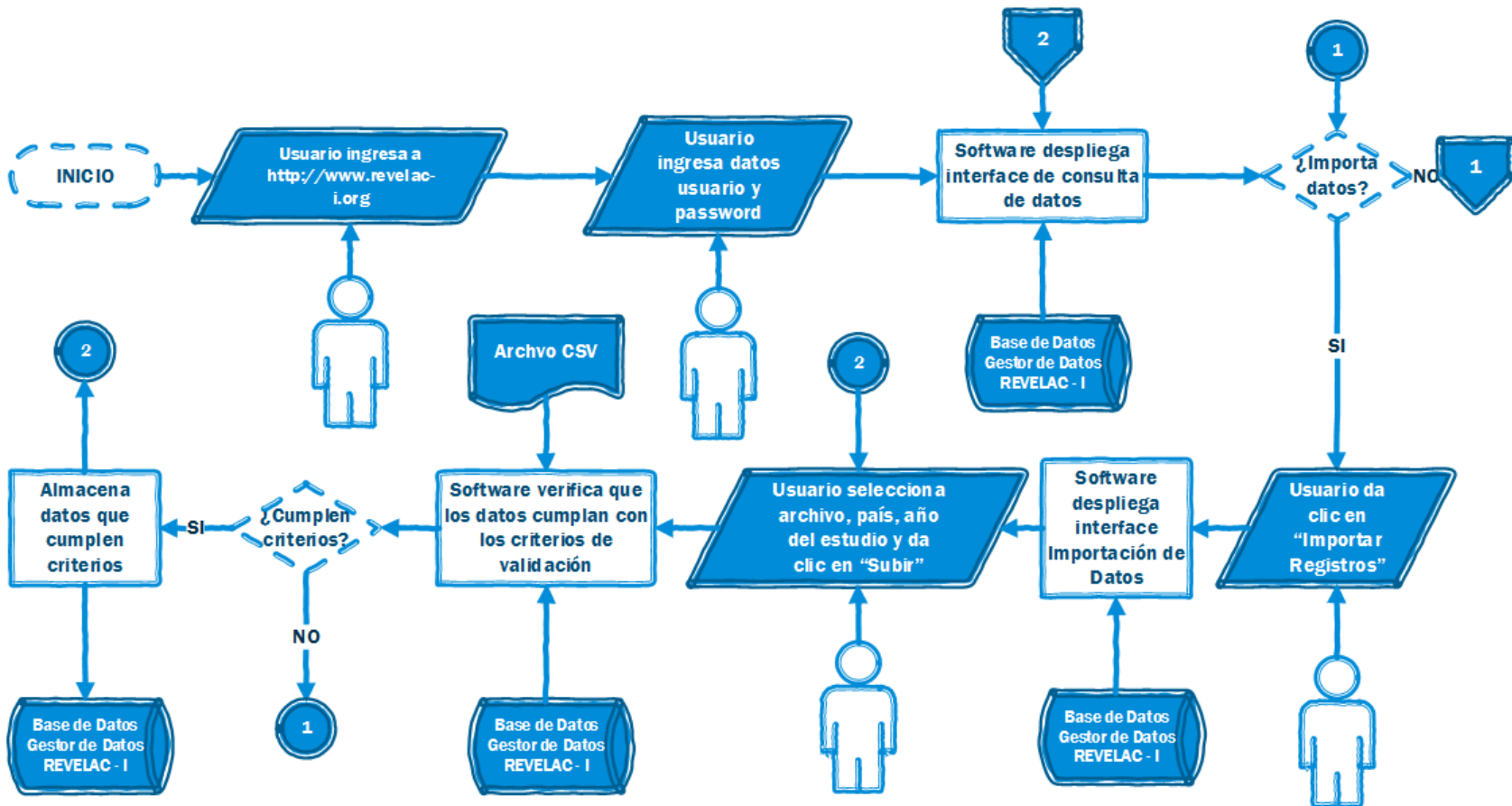
<sup>11</sup> Se conoce como bitácora de transacciones a la tabla de la base de datos del software que almacena los datos de fecha, hora, usuario y acción ejecutada por el usuario dentro del software, por ejemplo: *Ingreso al software, guardar datos, modificar datos, eliminar datos, etc.*



## Ingreso de datos

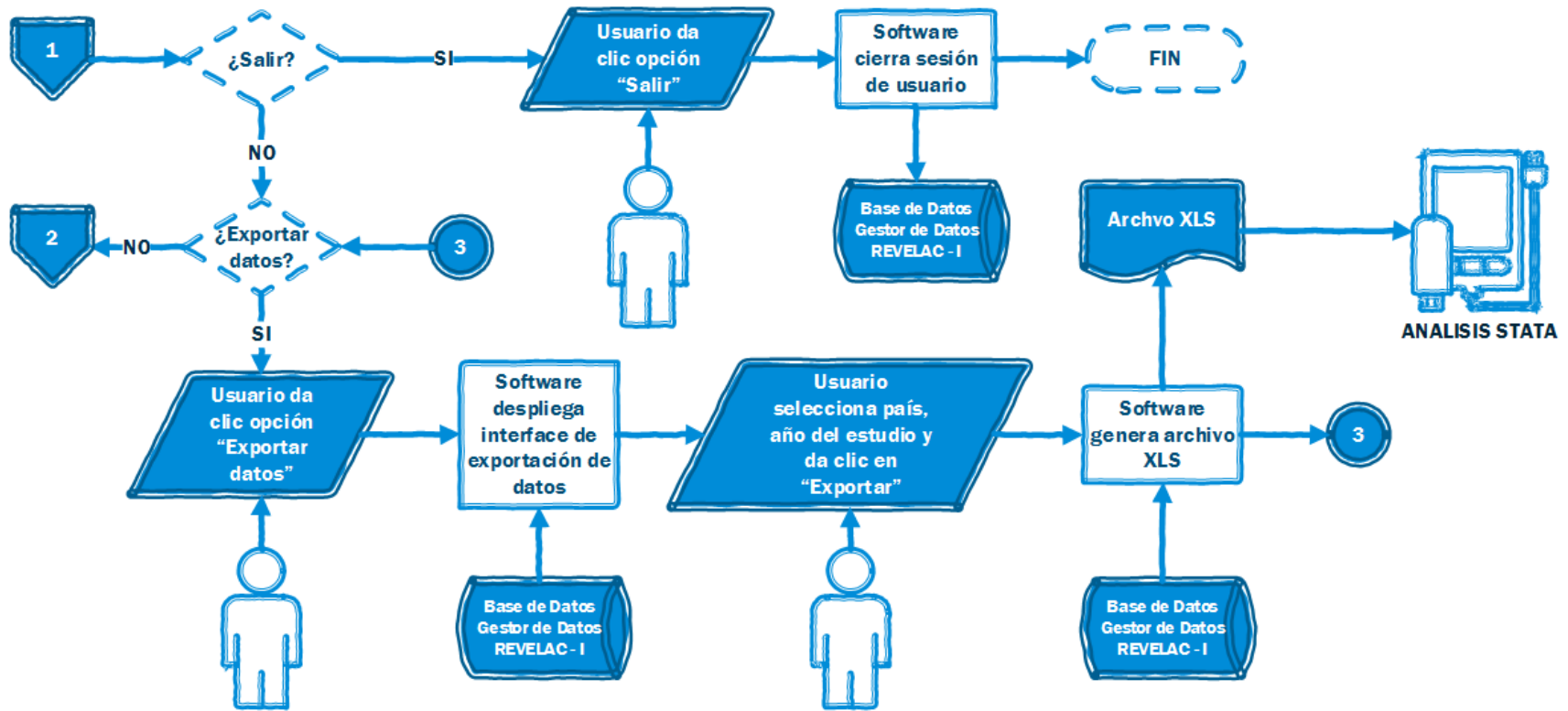


## Importación de datos



Evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de influenza, Protocolo genérico. Red para la Evaluación de Vacunas En Latino América y el Caribe – *influenza*, (REVELAC-i).

## Exportación de datos



## **ANEXO 5. Descripción de los hospitales participando en la evaluación.**

*[Esta sección debe ser completada por cada país participante].*

### **Costa-Rica:**

- 1) Hospital Tony Fació,
- 2) Hospital Max Peralta,
- 3) Hospital San Carlos, Hospital Monseñor Sanabria,
- 4) Hospital Escalante Pradilla,
- 5) Hospital San Rafael
- 6) Hospital de Liberia
- 7) Hospital Nacional de Niños

### **Argentina**

- 1) Hospital Pediátrico "Dr. Humberto J. Notti", Mendoza
- 2) Hospital Provincial Regional "Schestakow", San Rafael, Mendoza
- 3) Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 4) Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil "Victorio Tetamanati". Mar del Plata. Provincia de Buenos Aires.
- 5) Hospital Provincial Regional "Schestakow", San Rafael, Mendoza
- 6) Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 7) Hospital Nacional Prof. Posadas (HGA),
- 8) Hospital Avellaneda de Tucumán
- 9) Hospital Pediátrico Dr. Alassia de de Santa Fe

### **Brasil**

#### **Rio Grande do Sul**

- 1) Hospital Nossa Senhora da Conceição, CNES:2237571;
- 2) Hospital Geral de caxias do Sul, CNES:2223538;

3) Hospital de Santa cruz do Sul, CNES:2254964.

#### **Paraná**

- 4) Hospital de Clínicas
- 5) Hospital Evangélico
- 6) Hospital Infantil Pequeno Príncipe

#### **Santa Catarina**

- 7) hospital regional de sao jose drhomero miranda gomes - 2555646
- 8) hospital nereu ramos - 2664879
- 9) hospital infantil joana de gusmao – 2691868

#### **Minas Gerais**

10) 20 hospitales, de los cuales 9 son hospitales centinela.

#### **Chile**

- 1) Hospital San Juan de Dios, región Metropolitana/Servicio de Salud M. Occidente (público).
- 2) Hospital Militar, región Metropolitana.
- 3) Hospital de Iquique, región Tarapacá/ Servicio de Salud Iquique (público).
- 4) Hospital de Puerto Montt, región de Los Lagos/ Servicio de Salud Reloncaví (publico).
- 5) Hospital Gustavo Fricke, región de Valparaíso/ Servicio de Salud Viña del Mar –Quillota (público).
- 6) Hospital Guillermo Gran Benavente, región de Biobío/ Servicio de Salud Concepción (publico).

#### **Colombia**

- 1) Fundación cardio-infantil, Bogotá (hospital privado).
- 2) Hospital Santa Clara, Bogotá.

- 3) Antioquia: San Rafael de Itagui, Antioquia
- 4) San Vicente de Paul, Antioquia.
- 5) Clínica General del Norte, Barranquilla
- 6) Fundación Valle de Lili, Cali.
- 7) Red Salud Ladera de Siloe, Cali.

### **El Salvador**

- 1) Hospital del Niño Benjamín Bloom.
- 2) Hospital San Juan de Dios de Santa Ana.
- 3) Hospital San Juan de Dios de San Miguel.
- 4) Hospital de Cojutepeque.

	Santa ana	Benjamin bloom	Cojutepeque	San miguel
número de camas en hospitalización	469	285	90	422
número de camas en UCI	30	34	0	22

### **Honduras**

- 1) Instituto Cardiopulmonar “TORAX” (Tegucigalpa).
- 2) Hospital Catarino Rivas (San Pedro Sula).
- 3) Inst. Hondureño de Seguridad Social (San Pedro Sula).

### **Panamá**

- 1) Hospital del niño.
- 2) Hospital de Especialidades Pediátricas.
- 3) Hospital José D. De Obaldía (Chiriquí).
- 4) Hospital José Luis “Chicho” Fábrega (Veraguas).
- 5) Hospital Rafael Hernández (Chiriquí).

- 6) Hospital Rafael Estévez.
- 7) Hospital Joaquín Pablo Franco.
- 8) Hospital de Chepo.
- 9) Hospital San Miguel Arcángel.
- 10) Hospital Nicolás Asolano.

### **Paraguay**

- 1) Hospital general pediátrico niños de Acosta Ñú, Reducto San Lorenzo, Paraguay.
- 2) Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay.
- 3) Hospital Nacional de Itaugua.

### **Perú**

- 1) Hospital de Emergencias Pediátricas (HEP),
- 2) Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN),
- 3) Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HAL)

### **Uruguay**

Toda la red centinela para IRAG que incluye: 6 hospitales.

- 1) H pediátrico CHPR,
- 2) H Británico,
- 3) H las Piedras,
- 4) SEMM Mautone,
- 5) H Policial y CAMS Mercedes.

## ANEXO 6. Selección de pacientes con IRAG para la toma de muestra en los países participantes.

[Esta sección debe ser completada por cada país participante].

País	Estrategia de toma de muestra en IRAG Subgrupos/grupo con 100% de toma de muestra respiratoria	Método de selección de pacientes para la toma de muestra (si no son todos)	Tipo de muestra tomada	Personal que toma la muestra respiratoria	Días máximos entre inicio de síntomas y toma de muestra (explicar diferencias si existen por ej. hasta 5 días, pero hasta 7 días en enfermedades crónicas).	Flujo de análisis de muestras para virus de influenza (hasta RT-PCR)	Estrategia para realizar RT-PCR en IFI negativos (si aplica)
<i>Ejemplo</i>	<i>Ej. 100 % en IRAG hospitalizados en UCI, y 5 muestras semanales en otros grupos.</i>	<i>Ej. Selección sistemática de pacientes cada lunes y miércoles hasta completar la cuota de 7 muestras semanales.</i>	<i>Ej. De preferencia hisopado nasal/faríngeo excepto en niños &lt; 5 años (aspirado nasal).</i>	<i>Ej. Personal de vigilancia en todos menos en UCI (medico de servicio).</i>	<i>5 días, 7 días en pacientes ingresados a UCI.</i>	<i>Ej. IFI (+) enviados a laboratorio nacional para RT-PCR.</i>	<i>Ej. Se envía un 10% de las muestras negativas para IFI al NIC para prueba RT-PCR.</i>
<b>Argentina</b> HIEMI "Tetamanti" Mar del Plata	100 % en IRAG hospitalizados de 6 a 23 meses.	No aplica	Aspirado nasofaríngeo.	Personal de vigilancia (kinesiólogos) en todos los casos.	Hasta 7 días en todos los casos.		Se envía el 100% de las muestras negativas para IFI al NIC para prueba RT-PCR.



<b>Chile</b>	100% IRAG	100% - no aplica	Aspirado nasofaríngeo en la mayoría (hisopado nasofaríngeo en Hospital Militar Lar Reina, Santiago de Chile). Aspirado traqueal o lavado bronco-alveolar en pacientes en UPC.	Enfermera con mayor frecuencia o Terapeuta respiratorio, Médico.	Preferible dentro de 72 horas desde inicio de fiebre y como máximo 5 días. Hasta 10 días en pacientes admitidos en UPC.	IFI realizado en el hospital. IFI(+) para influenza se envía a laboratorio regional para PCR. IFI(+) a VRS, adenovirus, parainfluenza u otros virus: solo se informa resultado. Los casos positivos a influenza se envían al Instituto de Salud Pública.	IFI(-) a panel de virus respiratorios se envía muestra a laboratorio regional para PCR. Si PCR+ se envía a Instituto de Salud Pública.
<b>Colombia</b>	100% IRAG	100% - no aplica	Aspirado nasal, hisopado nasal/faríngeo.	Terapeuta respiratorio, medico, personal de vigilancia.	7 días.	Muestras enviadas a los laboratorios de salud pública en los departamentos que cuentan con ellos y al Instituto Nacional de Salud para RT-	

						PCR (si el hospital solo realiza IFI), o para control de calidad si la muestra ya fue analizada por RT-PCR.	
<b>Costa Rica</b>	100 % IRAG hospitalizados (<5 días desde fecha de inicio de síntomas), 100% IRAG en UCI, 90% fallecidos.	100% IRAG – no aplica	De preferencia aspirado nasofaríngeo.	Hospitales: Personal de terapia respiratoria, enfermería o personal de vigilancia.	<5 días: todo IRAG que se hospitalice en hospital centinela (excepto los casos mencionados a continuación). > 5 días: caso hospitalizado por IRAG inusitado, UCI, fallecido, embarazada o neonato.	Se envían muestras para IFI y RT-PCR al laboratorio nacional. Existen 2 laboratorios para IFI en toda la Red centinela de la CCSS que envían a INCIENSA para RT-PCR.	Se envía un 10% de las muestras negativas para IFI al NIC para prueba RT-PCR.
<b>El Salvador</b>	5 muestras semanales en cualquier grupo de edad de pacientes	Se realiza por cuotas hasta completar las cinco muestras semanales (muestreo	Hisopado Nasal y Faríngeo combinado.	Médicos residentes y personales de laboratorio capacitados	Hasta 3 días en IRAG. Hasta 5 días en IRAG en UCI.	Muestras positivas para IFI son enviadas al laboratorio	Se les realiza RT-PCR al 10% de las muestras negativas para

	con IRAG.	de conveniencia, no-aleatorio).		previamente para la toma de muestra.		central para realizar RT-PCR.	IFI.
<b>Honduras</b>	100% IRAG	100% - no aplica.	Hisopados nasales y faríngeos combinados en todos los grupos.	Personal de Laboratorio en 2 hospitales. Personal de vigilancia en 1 hospital.	10 días, preferiblemente durante las primeras 72 horas.	IFI (+) enviados a laboratorio nacional para RT-PCR.	IFI y RT- PCR al 100% de casos, incluyendo IFI negativos.
<b>Panamá</b>	5 muestras semanales en IRAG. En IRAG en UCI la recomendación es 100% de toma de muestra aunque puede variar en la práctica.	Muestreo sistemático hasta cumplir la cuota semanal.	Hisopado nasofaríngeo.	Personal de vigilancia epidemiológica y médicos de los diferentes servicios	5 días, 7 días en pacientes ingresados a UCI.	IFI (+) enviados a laboratorio nacional para RT-PCR. Los hospitales de Panamá Ciudad envían las muestras directamente al Laboratorio Gorgas para su análisis por RT-PCR.	Se envía aleatoriamente el 10% de las muestras con resultados negativos al laboratorio de referencia nacional para que realice más pruebas y control de calidad.

Paraguay	100% IRAG	100% - no aplica	Hisopados nasales y faríngeos combinados en adultos y niños de $\geq 5$ años. Aspirado nasofaríngeo en $< 5$ años, o en niños o adultos graves que presenten limitaciones para realizar hisopado.	Personal de vigilancia en todos y médicos de servicio especialmente en UCI.	Preferentemente dentro de <b>72 horas</b> y máximo de <b>10 días</b> . Independientemente del intervalo de inicio de síntomas, en IRAG ingresados en <b>UCI</b> , fallecidos o IRAG relacionados a un conglomerado de casos.		En hospitales que realizan IFI, se envía la totalidad de los IFI negativos para influenza al NIC para RT-PCR. No se envían los positivos a otros virus. Note que en los demás hospitales se mandan todas las muestras para RT-PCR para influenza al NIC.
----------	-----------	------------------	---	---	--	--	--

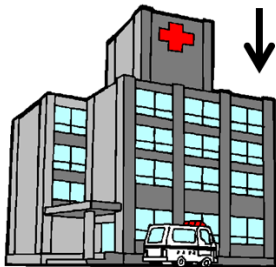
<b>Perú</b>	100% IRAG en hospitales centinelas	No aplica	Hisopado nasal y faríngeo	Personal de laboratorio de los hospitales centinelas	En los primeros 7 días de enfermedad	Las muestras son procesadas mediante técnica RT-PCR en tiempo real en el NIC (90% de muestras) y dos laboratorios (Cusco e Iquitos)	Los laboratorios regionales envían el 100% de las muestras negativas por técnica de inmunofluorescencia al NIC
-------------	------------------------------------	-----------	---------------------------	--	--------------------------------------	---	--

## ANEXO 7. Ejemplo de recuperación de la información de antecedentes vacunal (influenza y neumococo) en Paraguay, evaluación multicéntrica de la vacuna contra influenza, 2013.

### Organización de la recuperación de antecedentes de vacunación en REVELAC-i, 2013 Paraguay.



1. Revisión del carnet de vacunación en los servicios durante hospitalización.



- Hospital del Instituto de Previsión Social (IPS)  
- Hospital Pediátrico

2. Revisión de los casos de IRAG en niños y adultos mayores : identificación de pacientes con estado de vacunación pendiente.



Reporte semanal de casos de IRAG

5. Para pacientes de otras regiones, el PAI nacional contacta a los PAI distritales para revisión de registros nominales .



PAI Central

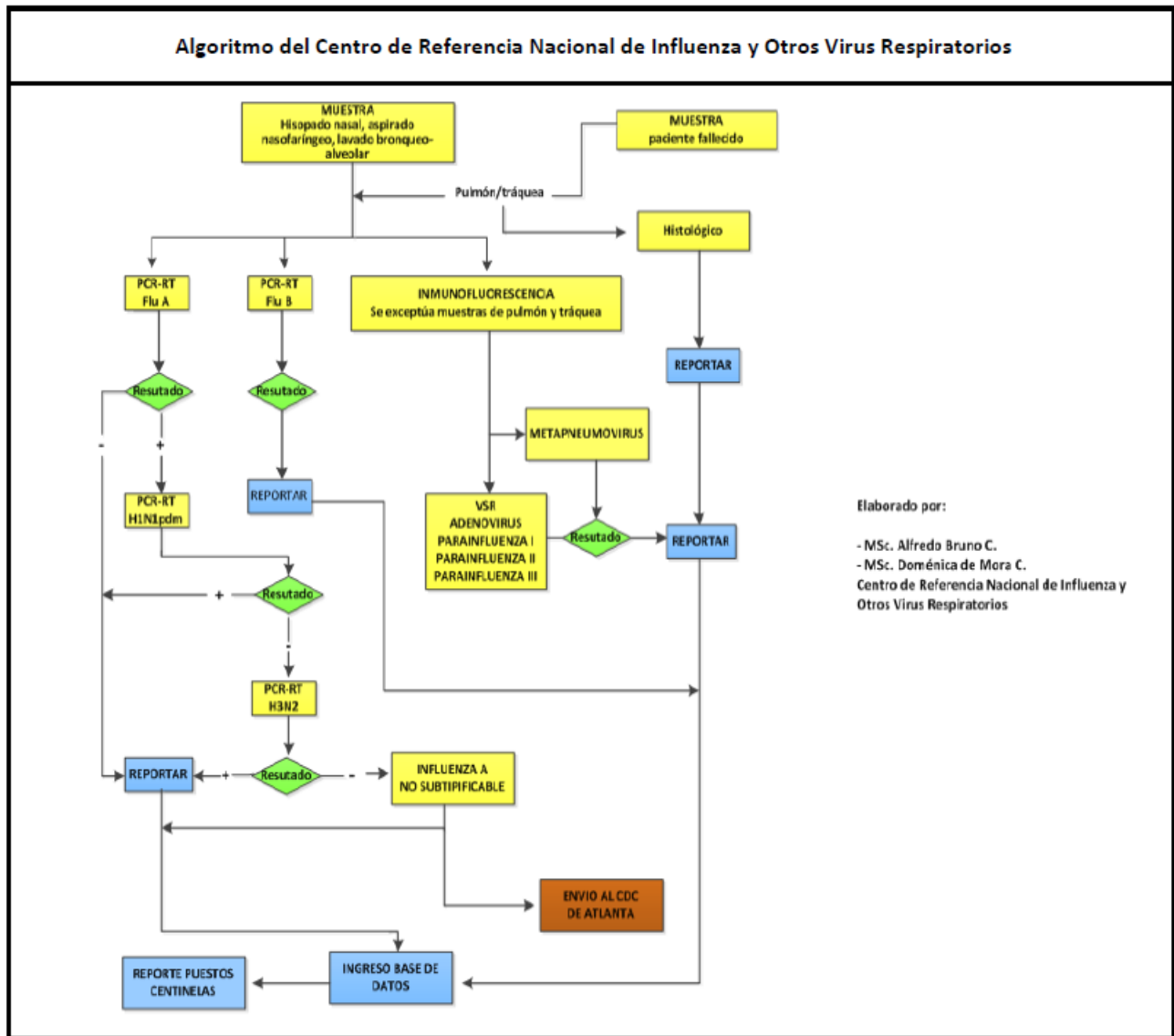
3. Envío de lista de “pendientes” según procedencia de los pacientes.



PAI Regional  
(Asunción/Central)

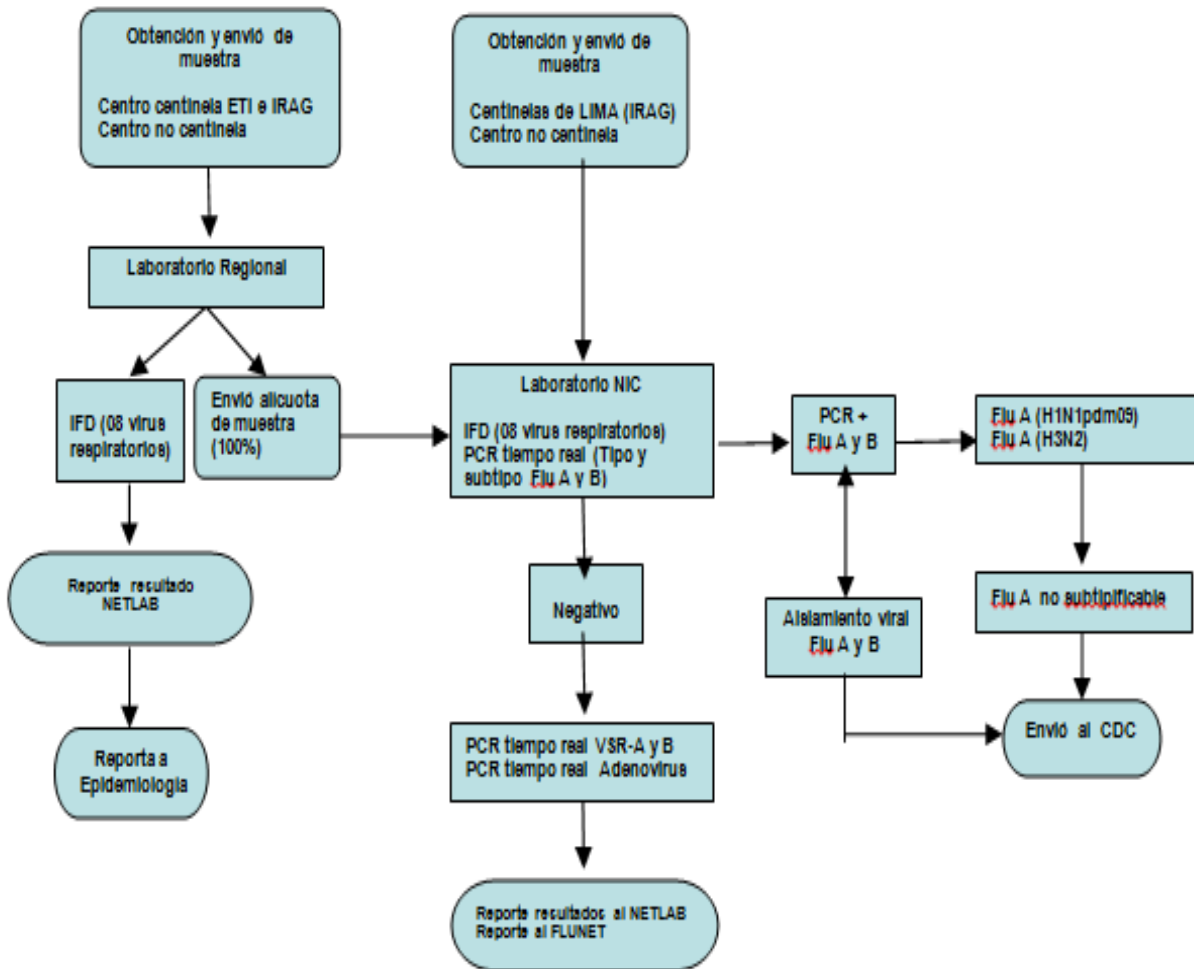
4. El equipo del PAI contacta a sus PAI distritales para revisión de registros nominales (mayoría en papel, excepto digitalizado en IPS).

## ANEXO 8. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios del Centro Nacional de influenza, Ecuador, 2017.



**ANEXO 9. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios Peru, 2017.**

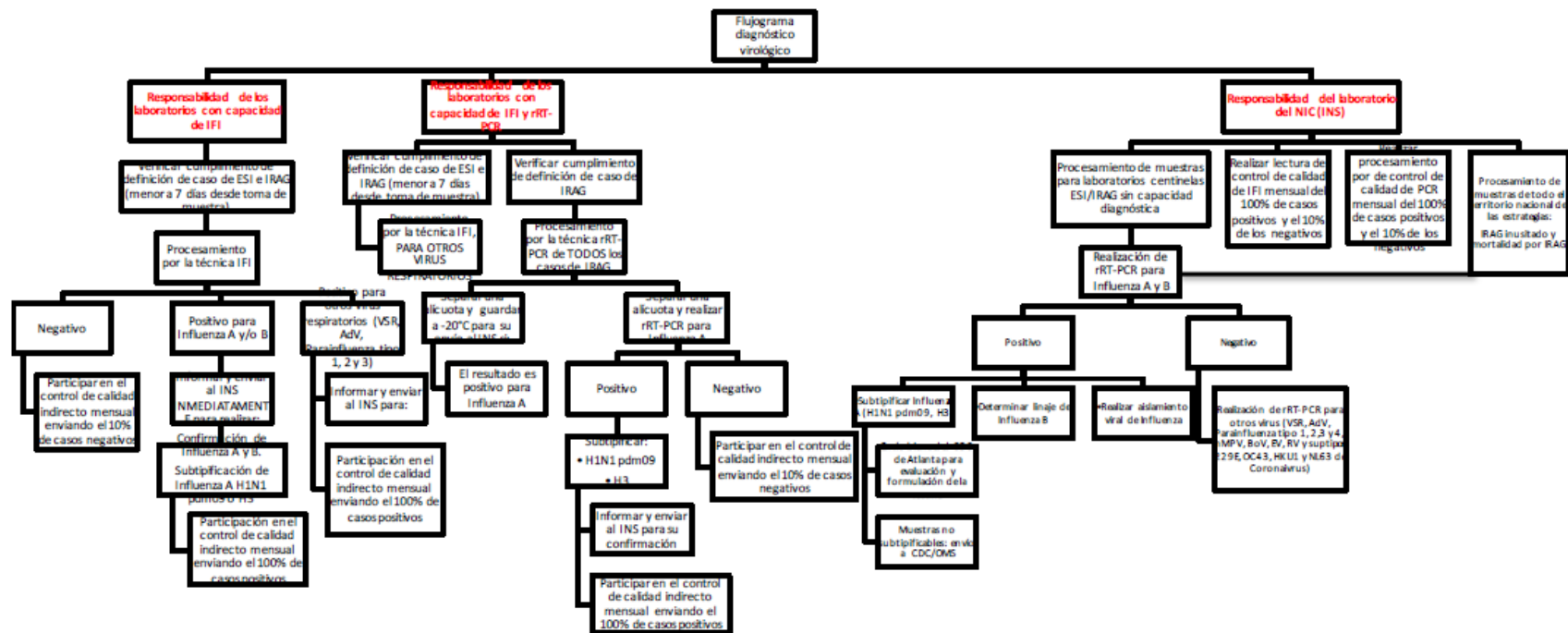
**Flujograma de diagnóstico - vigilancia de influenza y otros virus respiratorios**



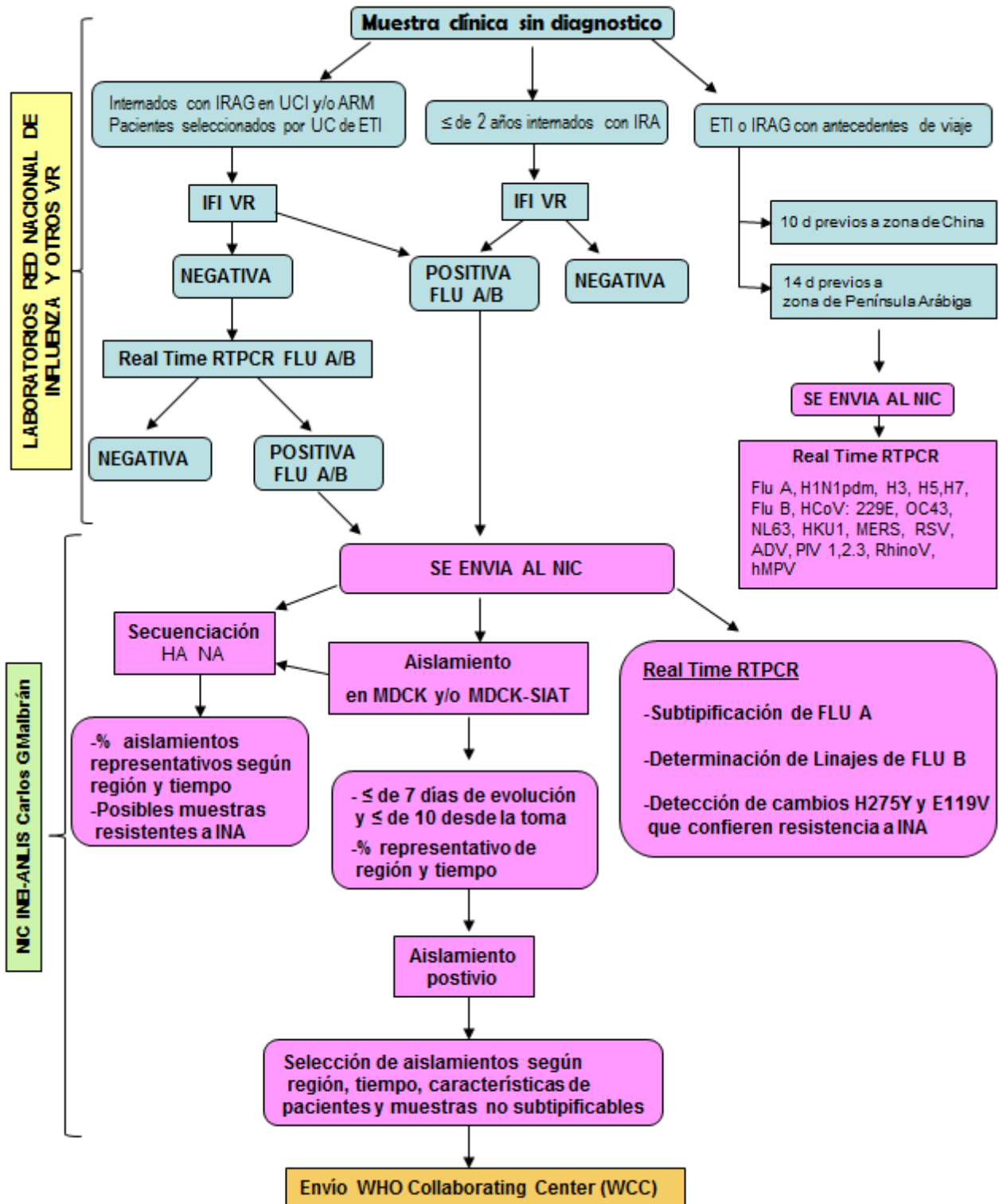


## ANEXO 10. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios Colombia, 2017.

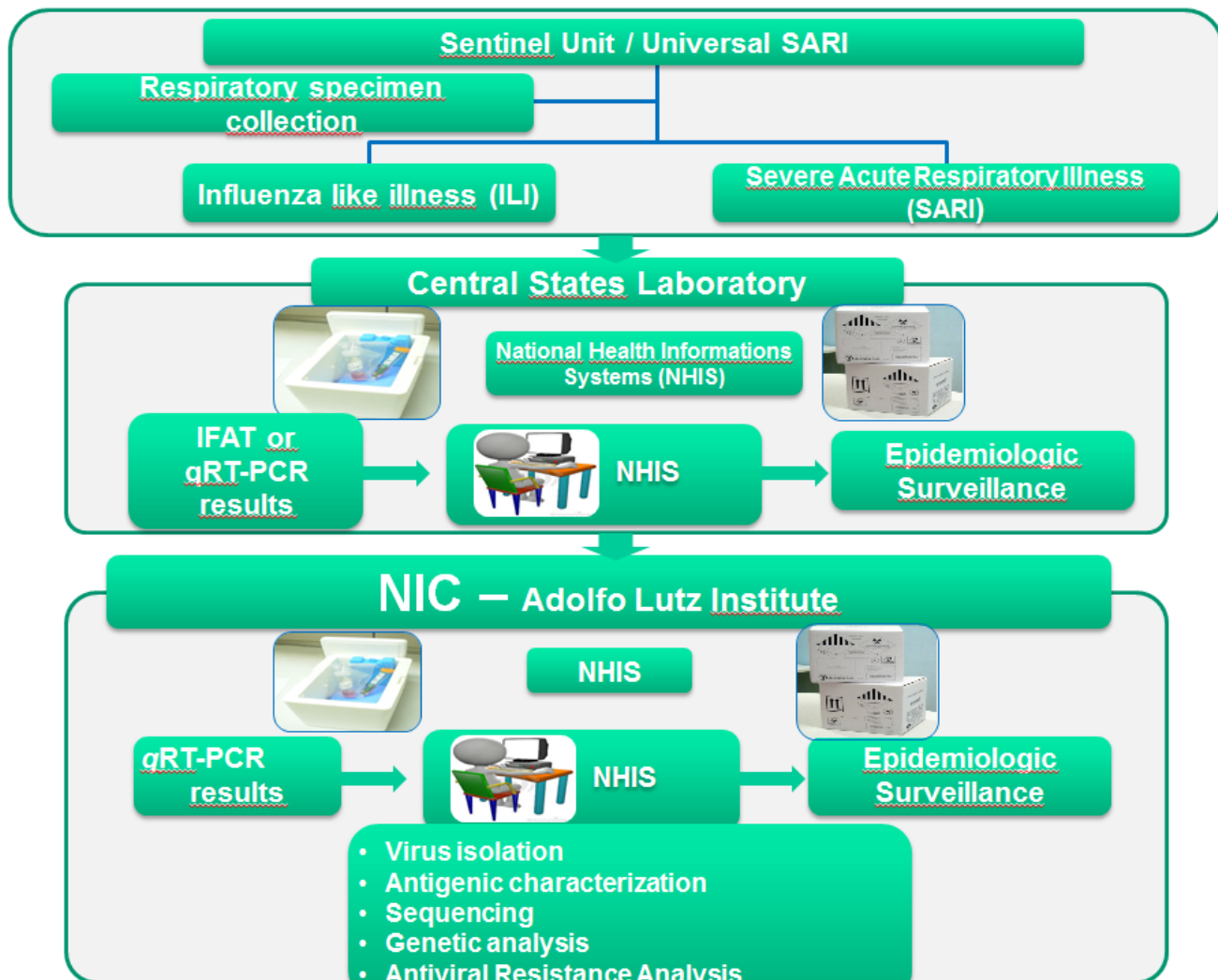
### Flujograma de la vigilancia por laboratorio de IRA



**ANEXO 11. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios Argentina, 2017.**



**ANEXO 12. Algoritmo de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios, Brasil, 2017.**

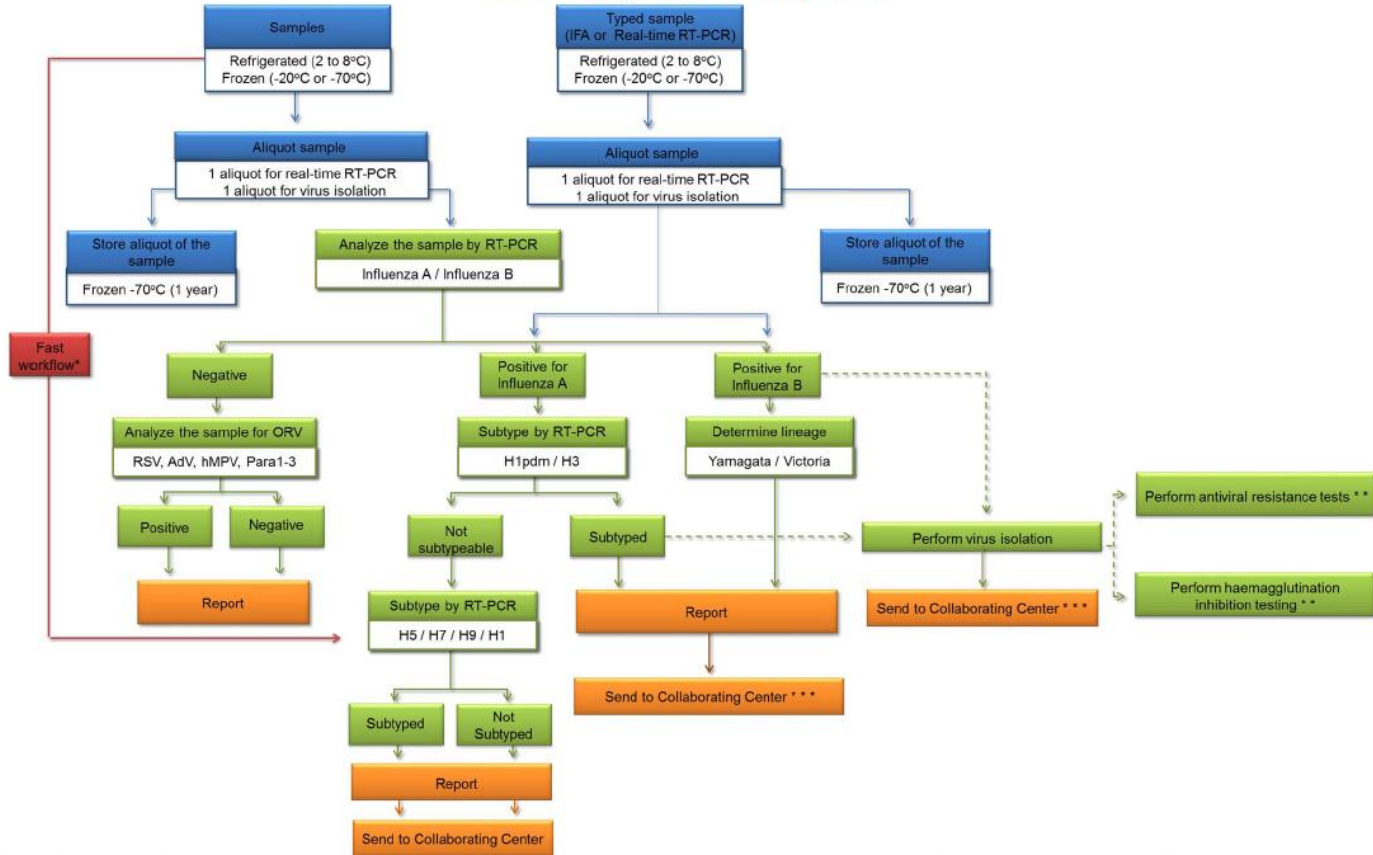


**ANNEXO 13. Algoritmo regional de vigilancia laboratorial para virus de influenza y otros virus respiratorios, PAHO/WHO, 2017.**



## INFLUENZA

### Detection Algorithm and Sample Flow



- \* Fast workflow of the sample to the NIC must be considered in unusual cases situations (eg. avian influenza cases)
- \*\* Viral isolation and antiviral resistance or HI tests are performed according to the laboratory capacity
- \*\*\* Selection of samples for shipping to WHOCC according to criteria in the document

## **ANNEXO 14. Sugerencia de estructura para los informes nacionales de resultados de la evaluación de la efectividad de la vacuna en REVELAC-i**

### **Estimación de la efectividad de la vacuna de influenza contra enfermedad severa en grupos blanco de Latino América y el Caribe**

#### **Antecedentes**

- Carga de enfermedad asociada a influenza en el país y política de vacunación (año de introducción, poblaciones meta y estrategias).
- Evidencia de la vacuna disponible en el país (por ej. estudio previo de eficacia/efectividad).
- Justificación de los estudios de efectividad en general
- Interés del país en evidencia sobre efectividad de la vacuna
- Participación en la evaluación multicéntrica de la vacuna en REVELAC-i.
- Uso esperado de los hallazgos

#### **Objetivos de la evaluación**

- Objetivo en el país
- Contribución a la evaluación multicéntrica para estimar EV regional y sub-regional.
- *Ver protocolo – sección objetivos.*

#### **Métodos**

- *Ver protocolo – sección métodos.*
- Diseño de la evaluación (caso-control, tipo de controles)
- Población de la evaluación
  - Grupos meta, poblaciones fuentes de los hospitales participantes.
- Periodo de la evaluación (definición de la temporada y justificación del periodo de recolección de datos).
- Variable resultado (IRAG, confirmación por RT-PCR, referencias)
- Descripción de la vigilancia de IRAG en el país.
- Búsqueda de casos de IRAG.

- Hospitales seleccionados para participación en la evaluación (descripción y justificación).
- Definiciones
  - Casos
  - Controles
- Criterios de inclusión/exclusión
- Exposición
  - Vacunas usadas
  - Campañas, coberturas, estrategias
  - Definición de factores de riesgo para recomendación de la vacuna si aplica.
  - Definición de “inmunizado” (ver protocolo)
  - Verificación del antecedente vacunal (fuentes de información, definición de vacunado o no vacunado).
- Definición de factores de riesgo: condiciones preexistentes, variables en las fichas de IRAG, definidas por quién?
- Otros factores (potenciales modificadores de efecto o factores de confusión).
- Tamaño de muestra
- Recolección de datos
  - Fuentes, flujo, encargados, integración de los datos.
  - Variables de la ficha de IRAG usadas y variables de antecedentes de vacunación.
- Validación de datos, controles de calidad
- Análisis (ver protocolo o plan de análisis)
- Medición de la EV cruda/ajustada.
  - Análisis univariable, estratificado, multivariable.
- Aspectos éticos
  - Análisis secundario de datos de la vigilancia, no considerado investigación.
- Aspectos logísticos.

## Resultados

- Preparación para la evaluación? (comunicaciones, entrenamientos, material?).
- La temporada de influenza según los datos de vigilancia del año.
  - Duración, picos, virus predominantes, cambios genéticos, concordancia de la vacuna.
- Pacientes incluidos en el análisis (aplicación de criterios de exclusión)
  - Flujograma disponible para llenar.

- Grafica de la distribución de los casos de IRAG incluidos en el análisis por semana de inicio de síntomas.
- Tipo/subtipo?
- Análisis univariable
  - Comparación de las características sociodemográficas, clínicas y de vacunación de los casos y controles.
  - Estimación de la **EV cruda** (1-odds ratio de la vacunación entre casos y controles).
- Análisis estratificado
  - Identificación de posibles modificadores de efecto o factores de confusión
- Análisis multivariable
  - Selección de modelos de regresión logística finales para la EV ajustada.
  - Exploración de la heterogeneidad entre países/regiones.
- Análisis de sensibilidad (según tamaño de muestra).
  - EV por subgrupos
    - Por ej. niños < 2 años.
    - Enfermos crónicos
    - Según días entre inicio de síntomas y toma de muestra.
  - Con exposiciones diferentes
    - Únicamente niños de vacunación completa.
    - Vacunación ambos años, solo año actual, solo año previo.
  - Por otros outcomes
    - EV por tipo/subtipo
    - UCI/fallecido
  - Usando otros controles (positivos para otros virus respiratorios).

## Discusión

- Observaciones/hallazgos principales.
  - Resultados congruentes? Concluyentes?
  - Hay factores que afectan la EV (cruda versus ajustada)?
- Comparación con la literatura.
- Validez interna (exposición, enfermedad...), controles de calidad.
- Posibles sesgos.
  - Clasificación de la enfermedad y de la exposición?
  - Definición de caso de IRAG aplicada en el campo.



- Selección de pacientes para la toma de muestra.
- Tiempo entre síntomas y toma de muestra.
- Controles tienen la misma probabilidad de ser vacunados?
- Limitaciones.
  - Tamaño de muestra?
  - Coberturas reportadas a nivel nacional versus proporción de vacunados en la población de la evaluación.
  - Integración de los datos?
- A tomar en cuenta en la interpretación: características de la temporada, población estudiada, concordancia de la vacuna/cepas circulantes, comparación con datos de la región, de la vigilancia, de otros estudios.
- Próximos pasos (otras temporadas, mejoras a los sistemas, estudios complementarios, difusión y uso de los resultados.

### **Conclusión**

- Sugieren los resultados que la vacuna es efectiva? Para que grupos?
- Este método ha podido proveer estimaciones precisas?
  - Tomar en cuenta factores de confusión?
  - Proveer estimaciones tempranas para la acción?
  - Es sostenible?
- Recomendaciones
  - Prácticas, metodológicas, de organización del trabajo.
  - De variables a usar o definiciones.
  - De métodos de laboratorio.

### **Referencias**

### **Agradecimientos**

- Incluyendo composición del equipo REVELAC-i en el país.

## **ANNEXO 15. Sugerencia de plan de análisis para la evaluación de la efectividad de la vacuna en REVELAC-i.**

1. **Descripción** de las características del “sitio de estudio” (en este caso del país):
  - a. Poblaciones meta para la vacunación.
  - b. Organización de la campaña (fechas, estrategia).
  - c. Poblaciones incluidas en la evaluación de la efectividad vacunal (EV).
  - d. Organización de la vigilancia.
  - e. Características de los hospitales participantes,
  - f. Temporada de influenza (incluyendo tipo/subtipo).
  - g. Contribución al tamaño de muestra regional, n IRAG reportados por hospital (casos/controles).
  
2. **Validación** de los datos:
  - a. Verificación de congruencia/calidad de los datos
  - b. Duplicados (mismo episodio)
  - c. Descripción de la completitud de los datos.
  - d. Corrección de la información.
  
3. **Recodificación**, creación de variables, etiquetas.
  - a. Variables sin datos faltantes (no información, no sabe etc.)
    - Otras nuevas variables: por ej. caso de influenza A/B, A(H3N2), A(H1N1), B linaje Yamagata o Victoria; vacunado, días entre inicio de síntomas y toma de muestra, presencia de al menos una enfermedad crónica, días entre vacunación e inicio de síntomas, vacunación completa (niños), .
  
4. **Selección de pacientes** para el análisis
  - a. Verificar criterios de inclusión/exclusión
  
5. **Análisis univariable**
  - a. Comparación de casos y controles
  
6. **Medición de la EV cruda**
  - a. 1-OR

## 7. Análisis estratificado

- a. Modificación de efecto: OR diferentes entre estrata.
- b. Confusión: OR (ajustado-crudo)/crudo  $\geq 10\%$ ?
- c. Asociación con variable resultado y exposición.

## 8. Análisis multivariable

- a. Factores identificados en la literatura o recomendados,
- b. Factores identificados en el análisis univariable.
- c. Selección de modelos finales.

## 9. Análisis de sensibilidad

- a. Por subgrupos
  - Por ej. niños < 2 años.
  - Enfermos crónicos
  - Según días entre inicio de síntomas y toma de muestra.
- b. Por tiempos desde la vacunación: 2 semanas hasta 3 (o 4 meses); más allá de 3 (o 4) meses.
- c. Con exposiciones diferentes
  - Únicamente niños de vacunación completa.
  - Vacunación ambos años, solo año actual, solo año previo.
- d. Por otros desenlaces (outcomes)
  - EV por tipo/subtipo
  - UCI/fallecido
- e. Usando otros controles
  - Positivos para otros virus respiratorios