

Caracterización clínico-epidemiológica y agentes etiológicos de las infecciones respiratorias agudas graves en adultos en Paraguay

Clinical-epidemiological characterization and etiological agents of severe acute respiratory infections in adults in Paraguay

Dora Montiel-Jarolin¹, Margarita Samudio², Karin Volkart¹, Rosa Leguizamón¹, Magali Jarolin¹, Estela Torres¹, Luis Sánchez¹, Verónica Taboada¹

¹ Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna, Itauguá, Paraguay

² Universidad del Pacífico, Dirección de Investigación, Asunción, Paraguay



Recibido: 22/10/2023

Revisado: 20/12/2023

Aceptado: 16/02/2023

Autor correspondiente

Margarita Samudio
Universidad del Pacífico, Asunción,
Paraguay
margarita.samudio@gmail.com

Editor Responsable

Gladys Estigarribia, PhD

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Fuente de financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero de entidades gubernamentales o instituciones para realizar esta investigación

Este artículo es publicado bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](#).



RESUMEN

Introducción: La Vigilancia Centinela de las Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG) incluye el monitoreo y caracterización de casos hospitalizados. **Objetivo:** Describir las características clínico-epidemiológicas y agentes etiológicos de los adultos con IRAG en un hospital centinela en Paraguay. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, con recolección de datos retrospectivos de los pacientes adultos con IRAG hospitalizados en el Hospital Nacional de Itauguá entre junio de 2022 a agosto de 2023. La información se tomó de la base de datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. **Resultados:** Se analizaron los datos de 1598 pacientes con IRAG, 820 varones (51,3%), 875 (54,8%) con 60 o más años, 1054 (66,0%) del departamento Central. El 79,2% (n=1265) de los pacientes presentaba algún factor de riesgo de gravedad o comorbilidad, 764 (47,8%) con hipertensión arterial. El 38,5% (n=632) fue admitido a UCI y la mortalidad fue de 34,7% (n=554). En el 13,8% (n=353) se confirmó SARSCoV-2, rinovirus (1,7%), influenza A (1,5%), influenza B (0,6%), parainfluenza 3 (0,6%), VSR (0,2%), bocavirus (0,4%) e influenza AH1N1 (0,6%). Hubo significativamente mayor frecuencia de fallecidos en los de 60 años y más (40,7%), con algún factor de riesgo de gravedad (35,5% vs 25,9%) y en los confirmados con COVID-19 (38,2% vs 30,5%). **Discusión:** SARSCoV-2 sigue siendo el agente etiológico principal de las IRAG. El conocimiento de la epidemiología y los agentes virales es crucial para desarrollar estrategias de prevención y terapéuticas efectivas.

Palabras clave: virus respiratorios; insuficiencia respiratoria aguda; mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Sentinel Surveillance of Severe Acute Respiratory Infections (SARI) includes the monitoring and characterization of hospitalized cases. **Objective:** To describe the clinical-epidemiological characteristics and etiological agents of adults with SARI in a sentinel hospital in Paraguay. **Methodology:** Observational, descriptive, cross-sectional study, with retrospective data collection, of adult patients with SARI hospitalized at the National Hospital of Itauguá between June 2022 and August 2023. The information was taken from the database of the National System of Epidemiological surveillance. **Results:** The data of 1598 patients with SARI were analyzed, 820 men (51.3%), 875 (54.8%) aged 60 or older, 1054 (66.0%) from the Central department. 79.2% (n=1265) of patients had some risk factor or comorbidity, 764 with hypertension (47.8%). 38.5% (n=632) were admitted to the ICU and mortality was 34.7% (n=554). SARSCoV-2 was confirmed in 13.8% (n=353), rhinovirus (1.7%), influenza A (1.5%), influenza B (0.6%), parainfluenza 3 (0.6%), RSV (0.2%), bocavirus (0.4%) and Influenza AH1N1 (0.6%). There was a significantly higher frequency of deaths in those aged 60 years and over (40.7%), with some risk factor (35.5% vs 25.9%), and in those confirmed with covid-19 (38.2% vs 30.5%). **Discussion:** SARSCoV-2 continues to be the main etiological agent of SARI in a sentinel hospital in Paraguay. Continued knowledge of the epidemiology and viral agents involved is crucial to developing effective prevention and treatment strategies.

Keywords: Respiratory viruses; acute respiratory failure; mortality.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representa un complejo y heterogéneo grupo de enfermedades causadas por diversos agentes que afectan cualquier punto de las vías respiratorias. A nivel global, es uno de los primeros motivos de consulta médica, tanto en la atención ambulatoria como en la internación, y se encuentra entre las primeras causas de mortalidad. En Paraguay, la notificación de ETI a nivel nacional hasta la semana epidemiológica (SE) 36 (3 de septiembre al 9 de septiembre) del 2023 fue de 789 926 consultas, 29 187 en la SE35 y 24 785 en la SE36 del 2023. En el 2022, se hospitalizaron 18 692 personas y en el 2023 hasta la SE36, 10 833. Para la SE 36 se habían notificado 322 hospitalizados por IRAG correspondiendo el 41% (132) a la edad adulta, 25,5 % (2765) al grupo de edad 60 y más años, 15 % (1572/10833) necesitaron UCI (1).

Los virus respiratorios pueden provocar enfermedades graves con insuficiencia respiratoria aguda que podrían conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda. Antes de la pandemia por el coronavirus 2019 (COVID-19), la influenza A y B, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el metapneumovirus eran los patógenos principales de enfermedades respiratorias virales graves (2-8). La disminución en la circulación de estos virus ocurrió a nivel global durante la pandemia, en nuestro país no fue la excepción, que pudo ser secundaria a las medidas de prevención y control implementadas para cortar la propagación de la COVID-19. Por ello, es importante determinar los cambios epidemiológicos que se presentaron después de la pandemia de COVID-19 con relación a los casos de influenza y otros virus respiratorios en el Paraguay, donde no existe información publicada hasta el momento.

En Paraguay, en el 2023, los virus circulantes son rinovirus, SARSCov-2, adenovirus, metapneumovirus, influenza B, y VSR. El número acumulado de fallecidos asociados a virus respiratorios hasta la SE36 del 2023 fueron 167; SARS-CoV (n=94), VSR (n=35), influenza AH1N1 (n=17), influenza B (n=10), adenovirus (n=3), metapneumovirus (n=4), 4 coinfecciones: VSR + influenza H1N1, VSR + influenza B (n=1), VSR + parainfluenza 3 (n=1). El objetivo de este estudio es determinar las características clínico-epidemiológicas

de las infecciones respiratorias agudas graves en pacientes adultos internados en el Hospital Nacional en el periodo enero 2022 – agosto 2023.

METODOLOGÍA

Diseño y área de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal sobre las características epidemiológicas de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) para describir el comportamiento de la misma, teniendo en cuenta las siguientes variables: grupos de edad, sexo, procedencia, antecedentes patológicos personales, ingreso a UCI, mortalidad y factores de riesgo asociados al óbito.

El Hospital Nacional de Itauguá es un centro centinela de la vigilancia de las IRAG. A todos los casos se les toma muestras de hisopados nasofaríngeos que son enviadas al LCSP para la detección viral. La detección de los siguientes virus; adenovirus, enterovirus, bocavirus humano, SARS-COV-2; metaneumovirus humano; virus de la influenza A y B; virus parainfluenza 1 a 4; rinovirus; y VRS (A y B) se realiza por reacción en cadena de la polimerasa (qPCR) en tiempo real.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva expresando los resultados como frecuencia las variables cualitativas y la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher para evaluar las diferencias grupales en variables categóricas, fijando la significación estadística en $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software EpiInfo 2023 (CDC, Atlanta).

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 1598 pacientes con IRAG, 820 varones (51,3 %), el 54,8 % (n=875) con 60 o más años de edad, 66 % (n=1054) del departamento Central (Tabla 1). El 79,2 % (n=1265) de los pacientes presentaba algún factor de riesgo de gravedad o comorbilidad, siendo la hipertensión arterial la más frecuente (47,8 %). El 38,5 % (n=632) fue admitido a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad fue de 34,7 % (n=554) (Tabla 2).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON IRAG (N=1685).

Características	n	Porcentaje
Año		
2022	776	46,1
2023	909	53,9
Sexo		
Hombre	820	51,3
Mujer	778	48,7
Rango de edad		
<20	45	2,8
20 a 39	281	17,6
40 a 49	139	8,7
50 a 59	258	16,1
60 años y mas	875	54,8
Departamento		
Central	1054	66,0
Paraguari	107	6,7
Cordillera	94	5,9
Caaguazú	59	3,7
San Pedro	58	3,6
Asunción	50	3,1
Guaira	25	1,6
Caazapá	24	1,5
Alto Paraná	22	1,4
Concepción	21	1,3
Canindeyú	20	1,3
Pte Hayes	14	0,9
Ñeembucú	13	0,8
Misiones	11	0,7
Boquerón	9	0,6
Amambay	7	0,4
Alto Paraguay	5	0,3
Itapúa	5	0,3

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON IRAG (N=1685).

Características	n	%
Factor de riesgo /comorbilidad	1265	79,2
Hipertensión arterial	764	47,8
Diabetes mellitus	404	25,3
Cardiopatía	278	17,4
Enfermedad renal crónica	209	13,1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	202	12,6
Asma	81	5,1
Obesidad	161	10,1
Inmunodeficiencia	149	9,3
Gestante	55	3,4
Puérpera	29	1,8
Tabaquista	26	1,6
Unidad de cuidados intensivos	632	39,5
Óbito	554	34,7

En el 13,8 % (n=353) se confirmó COVID-19, otros virus identificados fueron rinovirus (1,7 %), influenza A (1,5 %), influenza B (0,6 %), parainfluenza 3 (0,6 %), VSR (0,2 %), bocavirus (0,4 %) e Influenza AH1N1 (0,6 %) (Tabla 3). Hubo significativamente mayor frecuencia de fallecidos en los de 60 años y más (40,7 %), con algún

factor de riesgo de gravedad (35,5 % vs. 25,9 %), sobre todo en los pacientes con hipertensión arterial (38 % 31,4 %) y con cardiopatía (40,3 % vs. 33,5 %), y en los confirmados con COVID-19 (38,2 % vs. 30,5 %) (Tabla 4).

TABLA 3. AGENTES ETIOLÓGICOS

Agente etiológico	n	%
Covid-19	311	19,5
Rhinovirus	29	1,8
Influenza A	25	1,6
VSR	3	0,2
Influenza AH1N1	10	0,6
Influenza B	8	0,5
Bocavirus	1	0,1
Parainfluenza 3	10	0,6
Coronav OC43	1	0,1
Flu A/H3	6	0,4
Coronavirus 229E	2	0,1
MNV	1	0,1

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

Factores de riesgo	Óbito	Vivo	Total	Valor p	OR (IC95%)
Sexo				0,007	1,423 (1,158-1,748))
Hombre	310 (37,8%)	510 (62,2%)	861		
Mujer	244 (31,4%)	571 (68,6%)	824		
Rango de Edad*				<0,001	
<20 años	9 (20,0%)	36 (80,0%)	45		2,863 (1,362-6,016)
20 a 39 años	47 (16,7%)	234 (83,3%)	281		3,563 (2,534-5,011)
40 a 49 años	46 (33,1%)	93 (66,9%)	139		1,447 (0,992-2,112)
50 a 59 años	87 (33,7%)	171 (66,3%)	258		1,410 (1,052-1,882))
60 años y mas	365 (41,7%)	510 (58,3%)	875		
Factor de riesgo /comorbilidad				0,001	1,593 (1,213-2,093)
Sí	479 (35,5%)	871 (64,5%)	1350		
No	84 (25,9%)	240 (74,1%)	324		
COVID-19				0,015	1,378 (1,064-1,786)
Sí	120 (38,6%)	191 (61,4%)	311		
No	371 (31,3%)	814 (68,7%)	1256		
Diabetes mellitus				0,092	-
Sí	154 (38,1%)	250 (61,9%)	404		
No	400 (33,5%)	794 (66,5%)	1194		
Hipertensión arterial				0,008	1,321 (1,075-1,624)
Sí	290 (38,0%)	474 (62,0%)	764		
No	264 (31,4%)	570 (68,3%)	834		
Obesidad				0,075	-
Sí	66 (41,0%)	95 (59,0%)	166		
No	488 (34,0%)	949 (66,0%)	1437		
Cardiopatía				0,030	1,340 (1,028-1,748)
Sí	112 (40,3%)	166 (59,7%)	278		
No	442 (33,5%)	878 (66,5%)	1320		
Enfermedad renal crónica				0,308	-
Sí	79 (37,8%)	130 (64,8%)	209		
No	475 (34,2%)	914 (65,8%)	1389		
Inmunodeficiencia				0,251	-
Sí	58 (38,9%)	91 (61,1%)	149		
No	496 (34,2%)	953 (65,8%)	1449		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica				0,432	-
Sí	75 (37,1%)	127 (62,9%)	202		
No	479 (34,3%)	917 (65,7%)	1396		

*Los OR son comparados con los de 60 y más años

DISCUSIÓN

En este estudio se determinó las características clínico-epidemiológicas de los pacientes adultos con infecciones respiratorias agudas graves internados en el Hospital Nacional en el periodo enero 2022 – agosto 2023. Nuestros hallazgos muestran entre las características sociodemográficas de los pacientes una mayoría de varones, adultos mayores y de procedencia del departamento Central. Entre las características clínicas, casi el 80 % de los pacientes tenía alguna comorbilidad, siendo la HTA la más frecuente, seguido de la diabetes mellitus y cardiopatía. Una importante proporción de los pacientes fue admitido a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad fue alta. Estos hallazgos confirman que los adultos mayores presentan un mayor riesgo de hospitalización por cuadros respiratorios con una alta mortalidad (8,9).

Los virus causan el 20 al 30 % de las neumonías en pacientes adultos. Antes de la pandemia por el covid-19, la influenza y los rinovirus humanos eran los patógenos más frecuentes (2, 7-8). Con la pandemia de COVID-19 a nivel global y regional hubo una disminución en la circulación de influenza y otros virus respiratorios diferentes al SARS-CoV-2, quizá por las medidas de prevención y control implementadas o por sistemas de vigilancia que dejaron de funcionar. Un estudio basado en el sistema nacional de vigilancia de influenza en Canadá evidenció significativamente un final prematuro de la temporada de influenza 2019-2020 con menos casos y brotes registrados después de la promulgación de muchas políticas de distanciamiento social COVID-19 (10). En la vigilancia de centros de Sudáfrica durante la pandemia de COVID-19 se evidenció en un estudio una disminución del virus de influenza en relación a temporadas anteriores, la detección de virus sincitial respiratorio disminuyó poco después del COVID-19; sin embargo, se observó un aumento después de la reapertura de escuelas y flexibilización de medidas (11). En otro estudio de la gripe estacional durante la pandemia de COVID-19 en Bangladesh se verificó que la circulación de la influenza estacional se retrasó y fue menos intensa en el año 2020 en relación a años anteriores, refieren que las medidas para mitigar la COVID-19 pudieron contribuir con esta reducción en la transmisión (12). En nuestra serie el virus SARS-CoV-2, rinovirus, influenza A y B, para influenza, VSR, bocavirus, influenza AH1N1 fueron los virus respiratorios identificados con mayor frecuencia en los pacientes con IRAG. El virus SARS-COV-2, continúa siendo el patógeno más frecuente como causa de insuficiencia respiratoria aguda grave a pesar de haber finalizado la pandemia. Como había ocurrido con la

pandemia del virus de influenza H1N1 que se inició en la primavera de 2009 y se extendió rápidamente en todo el mundo dando lugar a la pandemia y actualmente se comporta como un virus estacional y es causa de insuficiencia respiratoria aguda grave en nuestra serie (5).

Los virus influenza (A, B, AH1N1), han sido una de las causas principales de insuficiencia respiratoria aguda grave en nuestro estudio. La influenza es una infección respiratoria viral aguda que afecta a todas las personas y son más graves en los extremos de la vida, se asocia con una alta mortalidad durante pandemias, epidemias y brotes esporádicos (7,8). Alrededor del 10 % de la población mundial padece cada año de influenza, y produce casi medio millón de muertes cada año. La vacunación contra la influenza es el método más eficaz para prevenir la infección por influenza y sus complicaciones (7). En nuestro país, la vacuna contra la influenza es de distribución gratuita para las personas con factores de riesgo de padecer influenza.

El virus sincitial respiratorio (VRS) es considerado una causa importante de neumonía en adultos (2), sin embargo, en esta serie se aisló en pocos pacientes. El VRS es una infección frecuente en todo el mundo, el 99 % de la mortalidad se produce en países de bajos ingresos, los niños pequeños, ancianos y los pacientes inmunocomprometidos tienen un alto riesgo de contraer esta infección (6).

Los factores de riesgo asociados con la mortalidad en esta serie fueron: la edad mayor de 65 años, presentar alguna comorbilidad y haber tenido la infección por el virus SARS-COV-2. Montiel et al (13) había informado una letalidad global de 28,7 % en pacientes con covid-19 en el mismo hospital, que fue mayor con 41,3 % (348/842) en el 2022 comparado al 26,3 % (1164/4423) en el 2021.

La infección por influenza causa una morbilidad y mortalidad aumentada en pacientes con enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía crónica fue la tercera causa de comorbilidad más frecuente en este estudio y el presentar comorbilidad se asoció con la mortalidad, la vacuna contra la influenza en adultos con enfermedades cardiovasculares disminuye la mortalidad y los eventos cardiovasculares. En el trabajo de Montiel et al. (12) hubo mayor porcentaje de varones (53,6 %) entre los fallecidos, significativamente mayor en el 2022 (58,3 %) que en el 2021 (52,2 %). El 69 % de los fallecidos eran mayores de 60 años en el 2022 y 48,3 % en 2021. El 79,2 % de los pacientes tenía algún factor de riesgo, que fue mayor en el 2022 (84,3 %) que en el 2021 (77,7 %),

sobre todo, la hipertensión arterial (54,3% vs 42,2%), cardiopatía (15,8 % vs. 9,7 %), enfermedad renal crónica (14,4 % vs. 5,4 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (11,5 % vs. 5,4 %), inmunodeficiencia (6,3 % vs. 2,5 %) y enfermedad neurológica (3,4 % vs. 1,5 %). La necesidad de asistencia respiratoria mecánica fue significativamente mayor en el 2022 (50,3 %) que en el 2021 (31,1 %).

En el estudio realizado por Sellarès-Nadal J et al, en pacientes con neumonía de la comunidad, los pacientes con infección viral tuvieron una mayor frecuencia de neumonía bilateral, insuficiencia respiratoria, ingreso a unidad de cuidados intensivos con necesidad de ventilación mecánica invasiva. Los factores de riesgo de insuficiencia respiratoria fueron tener una enfermedad pulmonar crónica, una edad mayor a 65 años, presentar hemocultivos positivos e infección viral. La influenza se asoció con insuficiencia respiratoria (3).

Los virus son identificados cada vez más como causa de neumonía debido a la disponibilidad de mejores técnicas de diagnóstico, como las pruebas de biología molecular. Los adultos mayores fueron los más afectados, con formas severas que necesitaron internación en cuidados intensivos con una alta mortalidad (12), los patógenos principales fueron el virus SARS-CoV-2, rinovirus, e influenza, dos de ellas prevenibles con vacunas disponibles y gratuitas (8).

La principal medida para evitar los casos graves y complicaciones de la influenza es la vacunación; por tal motivo, en la actualidad 39 de los 51 países y territorios de las Américas ofrecen vacunación contra la influenza a grupos de alto riesgo definidos en cada país. El Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud (GTA-OPS) recomienda que todos los países establezcan políticas de vacunación contra la influenza estacional; así como, grupos priorizados para recibir la vacuna son: embarazadas, niños de 6 meses a 5 años, personas mayores, pacientes con enfermedades crónicas y trabajadores de la salud. Las vacunas contienen virus de la influenza: un virus A (H3N2), un virus A (H1N1) y un virus B. Cada año las vacunas cambian en base a los datos obtenidos de las actividades de vigilancia internacional y las estimaciones de los científicos sobre qué tipos y cepas de virus circularán todo un año (13). Los médicos y los sistemas de salud deben seguir promoviendo la vacuna contra la influenza como parte de una prevención secundaria integral para disminuir la mortalidad por esta causa (9).

Este estudio presenta limitaciones, como la falta de

registro del estado de inmunización de los pacientes contra el COVID-19 y la influenza. A pesar de las limitaciones, cabe mencionar entre sus fortalezas la caracterización de los casos graves de IRAG en un hospital centinela que permitirá tomar las acciones de prevención y control con respecto al COVID-19 y la influenza, insistiendo con la vacunación con el fin de evitar las formas severas de la enfermedad como se registró en este estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

DM: conceptualización, diseño, recolección. MS: diseño, análisis de datos. KV: recolección. RL: recolección. MJ: recolección. ET: conceptualización, diseño, recolección. LS: recolección, VT: recolección. Todos los autores participaron en la redacción, revisión crítica y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección general de vigilancia de la salud (DGVS). Vigilancia Centinela ETI (Enfermedad tipo Influenza) e IRAG (Infección respiratoria aguda grave). [URL](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.11.009)
2. Lin WH, Chiu HC, Chen KF, Tsao KC, Chen YY, Li TH, Huang YC, Hsieh YC. Molecular detection of respiratory pathogens in community-acquired pneumonia involving adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022; 55(5):829-837 <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.11.009>
3. Sellarès-Nadal J, Burgos J, Velasquez F, Martín-Gómez MT, Antón A, Romero-Herrera D, Eremiev S, Bosch-Nicolau P, Rodríguez-Pardo D, Len O, Falcó V. Impact of viral detection in patients with community-acquired pneumonia: An observational cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2023; 17:S0025-7753(23)00468-2. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.018>
4. Menchén DA, Vázquez JB, Allende JMB, García GH. Neumonía vírica. Neumonía en la COVID-19. *Viral pneumonia. COVID-19 pneumonia. Medicine (Madr)*. 2022;13(55):3224-3234. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.05.003>
5. Neumann G, Kawaoka Y. Seasonality of influenza and other respiratory viruses. *EMBO Mol Med*. 2022; 14(4):e15352. <https://doi.org/10.15252/emmm.202115352>
6. Efstathiou C, Abidi SH, Harker J, Stevenson NJ. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(24):5045-5058. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03557-0>
7. Niederman MS, Torres A. Respiratory infections. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(166):220150. <https://doi.org/10.1183/16000617.0150-2022>
8. Cilloniz C, Luna CM, Hurtado JC, et al. Virus respiratorios: su importancia y lecciones aprendidas del COVID-19. *Euro Respir Rev* 2022; 31:220051. <https://doi.org/10.1183/16000617.0051-2022>
9. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS, Navar AM, Gulati M, Johnson H, Baum S, Michos ED. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and

- Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019636. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.019636>
10. Pierce A, Haworth-Brockman M, Marin D, Rueda ZV, Keynan Y. Changes in the incidence of seasonal influenza in response to COVID-19 social distancing measures: an observational study based on Canada's national influenza surveillance system. *Can J Public Health.* 2021;112(4):620-628. <https://doi.org/10.17269/s41997-021-00509-4>
 11. Tempia S, Walaza S, Bhiman JN, McMorrow ML, Moyes J, Mkhencele T, Meiring S, Quan V, Bishop K, McAnerney JM, von Gottberg A, Wolter N, Du Plessis M, Treurnicht FK, Helffersee O, Dawood H, Naby F, Variava E, Siwele C, Baute N, Nel J, Reubenson G, Zar HJ, Cohen C. Decline of influenza and respiratory syncytial virus detection in facility-based surveillance during the COVID-19 pandemic, South Africa, January to October 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(29):2001600. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2001600>
 12. Akhtar Z, Chowdhury F, Rahman M, Ghosh PK, Ahmmed MK, Islam MA, Mott JA, Davis W. Seasonal influenza during the COVID-19 pandemic in Bangladesh. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255646>.
 13. Montiel Jarolin D, Samudio M, Torres E, Jarolin M, Taboada V, Sánchez L. Características clínico-epidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital de referencia en Paraguay entre enero de 2021 a julio de 2022. *Rev. cient. cienc. Salud.* 2023;5:e5101. <https://doi.org/10.53732/rccsalud/2023.e5101>
 14. CDC, 2009; Vacuna Contra La Influenza. OPS/OMS. Organización Panamericana de La Salud. [URL](#)