

# Consideraciones para la vacunación en caso de una pandemia de influenza

Alba María Ropero Álvarez<sup>1</sup>, Jon Kim Andrus

## Resumen:

La influenza es una de las enfermedades infecciosas que resultan en una alta carga de enfermedad por las epidemias estacionales que produce cada año. También puede producir pandemias con alta interrupción social y pérdidas económicas. La pandemia de gripe española de 1918 ocasionó entre 20 y 40 millones de muertes a nivel mundial. Ante la inminencia de una pandemia producida probablemente por la cepa A/H5N1, la elaboración de los planes de preparación contra la pandemia de influenza debe ser una prioridad en todos los países. La vigilancia epidemiológica y la preparación de vacunas son imprescindibles para el control de la influenza y prevenir sus efectos devastadores.

La producción de vacunas contra influenza estacional es muy limitada, actualmente es de 300 millones de dosis a nivel mundial y todo el ciclo de producción toma aproximadamente entre

6 y 9 meses después de la identificación de los virus circulantes. En caso de una pandemia se requerirá dos dosis de vacuna para proteger a cada individuo, por lo cual se estima que sólo un 14% de la población<sup>2</sup> tendría acceso a una vacuna monovalente en los primeros meses de la pandemia.

En el marco de los planes nacionales de preparación contra la pandemia, la vacunación de la población a mayor riesgo debe estar claramente definida antes de la crisis y no durante la misma. La vacunación en caso de pandemia es una de las intervenciones más efectivas para su control, sin embargo la disponibilidad de la vacuna pandémica será muy limitada durante la primera ola de la misma, especialmente para países que no son productores de vacunas.

**Palabras clave:** Influenza, Pandemia, Vacunación.

## Antecedentes

La influenza es una de las enfermedades infecciosas que causan mayor carga de enfermedad anualmente en todo el mundo. La influenza, o gripe, es una enfermedad viral aguda de las vías respiratorias, principalmente de transmisión aérea por secreciones respiratorias. Puede ocasionar pandemias, entendidas

como epidemias que afectan un gran número de países, asociadas con alta morbilidad, exceso de mortalidad y gran interrupción social y económica. Durante el siglo XX ocurrieron tres pandemias de influenza, en 1918-19, la gripe española [virus A(H1N1)], en 1957-58 la gripe asiática [virus A(H2N2)] y en 1968-69 la gripe de hong kong [virus A(H3N2)]. La más conocida es la gripe es-

pañola, que se estima haber ocasionado aproximadamente entre 40 y 50 millones de defunciones a nivel mundial<sup>(1)</sup>. Esta pandemia tuvo como una de sus características la rápida diseminación y la elevada mortalidad en adultos jóvenes. Las otras pandemias presentaron una alta mortalidad, aunque menos que la gripe Española, afectando principalmente a personas mayores de 65 años y personas con enfermedades crónicas.

Existen tres tipos de virus de influenza: A, B y C. Las cepas más importantes de la influenza humana son los tipos A y B, los cuales causan grandes brotes cada año. Solamente el tipo A produce pandemias. Los virus de influenza A y B poseen dos glicoproteínas de superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). El virus de influenza A tiene varios subtipos, de los cuales el H1N1, el H3N2 y últimamente el H1N2, son de importancia epidemiológica.

**Existen dos fenómenos importantes relacionados con los cambios en los virus de influenza**

**1. Deriva o desviación antigénica:** Los cambios constantes y generalmente pequeños en la com-

<sup>1</sup> Asesoría Regional de Vacunación

<sup>2</sup> Jefe de Unidad de Inundaciones

<sup>1,2</sup> Organización Panamericana de la Salud (OPS). Washington DC, USA

Correspondencia: Dra. Alba M. Ropero, roperoal@paho.org

posición antigénica producidos por la inestabilidad de los virus, es el fenómeno conocido como la **deriva antigénica**, lo cual obliga a efectuar las variaciones correspondientes cada año en la composición de las vacunas contra la influenza.

**2. Cambio antigénico:** La aparición de un nuevo subtipo contra el cual las poblaciones no tienen inmunidad constituye un serio problema desde el punto de vista de la salud pública, por el riesgo de una pandemia. Este riesgo se presenta cuando se da una transformación súbita y marcada del virus de influenza A, ya sea por mutación, por el intercambio de genes entre virus de la influenza animal (en general aviaria) y humana que infectan simultáneamente a un mismo huésped (por ejemplo el cerdo) susceptible a ambos. También este riesgo existe por la transferencia del virus entero entre las especies hospedadoras.

Si estos nuevos virus adquieren la capacidad de causar enfermedad en el huésped humano y de transmitirse eficientemente de persona a persona, se puede producir una amplia y rápida diseminación que puede resultar en una pandemia.

Los registros históricos sugieren que las cepas pandémicas aparecieron por primera vez en China en las pandemias de 1957, 1968 y 1977. Muchas comunidades en China practican la cría de cerdos, patos y pollos. También hay una

amplia variación climática entre el norte y el sur, así que las infecciones humanas por influenza ocurren durante todo el año. Esta combinación de factores puede ser la llave de origen de las pandemias. Es posible que las prácticas de agricultura y las circunstancias ecológicas en esta área provean oportunidades continuas para que ocurra la coinfección de animales con virus de influenza humanos, aviares y porcinos.

Las pandemias pueden ocurrir en varias olas y pueden durar de 1 a 3 años. Después de este período, usualmente la mayor parte de la población adquiere algún grado de inmunidad y el virus pasa a causar epidemias anuales. Los modelos epidemiológicos proyectan que otra pandemia de influenza podría ocasionar entre 57 y 132 millones de consultas, entre 1 y 3,23 millones de hospitalizaciones y entre 280.000 y 650.000 defunciones en menos de dos años, tan solo en países industrializados<sup>(1-2)</sup>.

### **Requerimientos para que se presente una pandemia**

- 1) Emergencia de un virus de influenza A con un sub-tipo de hemaglutinina diferente al de las cepas circulantes entre humanos en años precedentes.
- 2) Alta proporción de individuos en la comunidad con ausencia o bajos títulos de anticuerpos para la hemaglutinina del nuevo virus.
- 3) Alta transmisibilidad persona-persona del nuevo virus cau-

sando enfermedad en humanos.

### **Potencial pandémico del virus H5N1**

Durante el año 2004, en gran parte de Asia, se han presentado brotes de influenza aviar, altamente patogénicos, causados por el virus H5N1 en aves. Este virus ha cruzado las barreras de especie y ha infectado humanos, demostrando capacidad de transmisión de persona a persona pero, de momento, muy limitada e insuficiente para causar una pandemia. La primera infección conocida en humanos por un virus de influenza A H5N1 fue detectada en Hong Kong en 1997.

Hasta el mes de junio de 2005, el virus A/H5N1 ha provocado 108 casos confirmados en humanos reportados en Vietnam, Tailandia y Cambodia, de los cuales 54 han sido fatales. Entre esos casos figura el primer caso probable de transmisión de persona a persona, notificado en un núcleo familiar de Tailandia en setiembre de 2004. La vigilancia intensiva casa a casa no llegó a detectar nuevos casos de transmisión humana de este tipo y al parecer, se trata de un incidente aislado y limitado. No es posible calcular una tasa de letalidad fiable, pues cabe la posibilidad de que la enfermedad esté presente con síntomas leves en la comunidad sin ser detectada.

## Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Considerando el riesgo de una pandemia, desde 1999<sup>(3)</sup>, la OMS viene brindando los lineamientos técnicos para la elaboración de Planes Nacionales de Preparación para la Pandemia de Influenza, los cuales fueron actualizados durante el 2005<sup>(4)</sup>. En marzo de 2005, la OMS publicó una lista de chequeo para ayudar a los países en su Plan de Preparación contra la Pandemia de Influenza<sup>(5)</sup>.

La actualización de estas recomendaciones se basa en los recientes desarrollos, como la presencia de infecciones repetidas en humanos por el virus H5N1 con una alta letalidad, el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico de laboratorio, antivirales y revisión de las regulaciones internacionales.

Esta actualización también incluye una redefinición de las fases para manejar una respuesta más temprana durante el periodo de alerta pandémica, coordinando acciones globales y nacionales que puedan ayudar a contener o a demorar la dispersión del virus en humanos. En abril de 2005, la OMS declaró **la fase 3** del periodo de alerta pandémica, por la presencia de casos en humanos con la cepa H5N1, pero sin transmisión de persona a persona; o en algunos casos sólo transmisión a contactos cercanos.

Teniendo en cuenta la grave y

creciente amenaza de pandemia el Consejo Ejecutivo de la OMS en su 115ª sesión realizada en enero de 2005, recomendó a la 58va Asamblea Mundial de la OMS y urgió a los Estados Miembros a:

- 1) Desarrollar e implementar planes nacionales para prepararse y reaccionar ante una pandemia de influenza, procurando limitar el impacto sanitario, así como los trastornos de carácter económico y social que se pueden producir.
- 2) Considerar la posibilidad de desarrollar la capacidad de producir vacunas contra influenza a nivel local tomando en cuenta las necesidades anuales de vacunas, o bien trabajar en colaboración con Estados vecinos a fin de diseñar estrategias de vacunas de producción de vacunas a nivel regional.
- 3) Desarrollar y fortalecer la vigilancia y la capacidad de los laboratorios nacionales para hacer frente a la enfermedad humana y la zoonosis.
- 4) Adoptar medidas tendientes a asegurar la comunicación rápida y transparente de los brotes de influenza humana y zoonosis, especialmente cuando estén involucradas cepas nuevas de influenza, y allanar el camino para que se compartan rápidamente los especímenes clínicos y los virus con los Centros Colaboradores de la OMS.
- 5) Explicar con claridad a los ciudadanos el riesgo potencial de

una pandemia de influenza y a que se le enseñen al público prácticas higiénicas eficaces que lo protejan de la infección gripal.

- 6) Fortalecer los vínculos y la cooperación entre los Ministerios de Salud y los Ministerios de Agricultura, a fin de que estos puedan prepararse y responder en forma conjunta ante brotes de influenza aviar altamente patógena.
- 7) Respalda una agenda internacional de investigación que permita limitar la diseminación y el impacto de los virus de la pandemia de influenza.

La OMS igualmente ha reafirmado la importancia de la prevención y control de las pandemias y epidemias anuales en su resolución WHA56.19 de mayo de 2003<sup>(6)</sup>.

### Plan de Preparación para una Pandemia

Es imposible predecir cuándo puede ocurrir una pandemia, pero los planes de preparación ayudarán a los países a una efectiva evaluación del riesgo y un efectivo manejo del riesgo, lo cual no implica la habilidad de prevenir una pandemia, sino hacer el mejor uso de los recursos disponibles para reducir la extensión de la enfermedad, el impacto de catástrofes secundarias y prevenir el pánico en la población.

La responsabilidad del manejo de una pandemia de influenza es primariamente de las autoridades nacionales. La OMS recomienda

la creación de Comités Nacionales de Planificación de Pandemia<sup>(7)</sup>, responsables de desarrollar estrategias apropiadas para sus países. Este Comité debería ser un cuerpo permanente cuyas responsabilidades podrían variar de acuerdo a la situación global y nacional de influenza. Su composición es flexible y puede variar de acuerdo con las estructuras institucionales y políticas presentes en cada país.

Los tipos de organización o expertos sugeridos para ser representados o consultados por el comité son los siguientes: Autoridades de salud pública nacionales y regionales, representantes de asociaciones médicas, de enfermería, farmacéuticas, virólogos y epidemiólogos, responsables de vacunación, comités de ética, autoridades veterinarias y expertos en virus de influenza animal, representantes de los productores o distribuidores farmacéuticos, representantes de equipos de respuesta a la emergencia sean militares o gubernamentales, organizaciones no gubernamentales, representantes de los medios de comunicación, entre otros.

El plan para preparación contra la pandemia<sup>(8)</sup> incluye los siguientes aspectos:

- Plan de contingencia hospitalaria;
- Protocolos de manejo clínico;
- Fortalecimiento del sistema de vigilancia epidemiológica;
- Estrategias de vacunación y para el uso de antivirales en

- diferentes escenarios;
- Plan de suministros de drogas, vacunas, otros insumos y logística necesaria y
- Plan de comunicación de riesgos.

#### **Intervenciones no médicas:**

Existe una gama de intervenciones no médicas que deben ser tomadas por las autoridades nacionales, particularmente aquellas relevantes a reuniones sociales (cierre de escuelas, cinemas, transporte público), tales como el lavado de manos, higiene personal, protección de la boca al toser, cuarentenas en situaciones específicas, restricción de viajes. Esta información debe estar incluida en el plan de comunicación de riesgos de cada país, ya que son medidas que pueden reducir las posibilidades de transmisión al comienzo de la pandemia aunque, en última instancia, no la detendrían totalmente<sup>(9)</sup>.

Para efectos del presente documento, se hará énfasis en la información disponible sobre vacunación en caso de una pandemia de influenza. Sin embargo, la vacunación debe estar coordinada con otras actividades a través del plan de preparación para la pandemia.

#### **Vacunas contra la influenza**

Las vacunas para virus de influenza se hacen normalmente por crecimiento de los virus semilla en huevos embrionados de pollo. El tiempo desde la identificación

de la cepa hasta que la vacuna está disponible es de aproximadamente 6-8 meses.

#### **Vacuna contra influenza estacional**

La vacuna contra la influenza estacional ha estado disponible por más de 60 años, y se ha demostrado su seguridad y eficacia. Es conocida la reducción de hospitalizaciones y muertes en poblaciones consideradas de alto riesgo. Como los virus de influenza evolucionan constantemente, la vacuna es producida cada año con una composición basada en las cepas más relevantes identificadas a través de la Red Global de Vigilancia de Influenza, coordinada por la OMS desde 1948. Esta red está constituida por 112 Centros Nacionales en 83 países y 4 Centros Colaboradores de Referencia e Investigación de Influenza situados en Atlanta, Estados Unidos de América; Londres, Reino Unido; Melbourne, Australia; y Tokio, Japón.

Dos veces al año (febrero para el hemisferio Norte y septiembre para el hemisferio Sur), la OMS organiza una consulta con los directores de los centros colaboradores y representantes de los laboratorios nacionales para hacer las recomendaciones sobre la composición de la vacuna trivalente, conteniendo un virus tipo A (H3N2), uno tipo A (H1N1) y uno tipo B. Desde 1972, la OMS ha recomendado 39 cambios en la formulación de la vacuna contra la influenza.

El Grupo Técnico Asesor de Inmunización de la OPS recomienda a los países la vacunación contra influenza estacional de grupos de riesgo definidos por la OMS, priorizando a los adultos mayores. Se ha encontrado que la vacunación de estos grupos de riesgo está entre las intervenciones más costo-efectivas en salud pública<sup>(10)</sup>.

Otra ventaja de un mejor uso de la vacuna estacional es que ayudará a incrementar la capacidad de producción para responder a una pandemia.

La vacunación contra influenza estacional está siendo introducida progresivamente en la Región de las Américas. Actualmente 15 países<sup>(11)</sup> incluyendo Estados Unidos y Canadá, vacunan anualmente contra influenza de manera sistemática a grupos considerados de riesgo.

La producción actual de vacunas es de aproximadamente 300 millones de dosis a nivel mundial y se concentra en Australia, Europa, Japón y Norteamérica<sup>(12)</sup>.

La eficacia de la vacuna es de aproximadamente 70% a 90% en adultos jóvenes y entre 30-40% en los ancianos, cuando el antígeno de la vacuna es muy similar a las cepas del virus circulante. La vacuna disminuye la gravedad y la incidencia de las complicaciones entre 50% y 60% y la tasa de mortalidad en un 80%<sup>(13)</sup>.

## **Vacuna contra el virus pandémico**

Las vacunas contra la influenza son componentes esenciales de una respuesta adecuada a la pandemia. Sin embargo, probablemente no será posible disponer de vacunas durante la primera fase de la pandemia y cuando se disponga de estas, el suministro de vacunas será muy limitado generando grandes disparidades en el suministro de vacunas, especialmente en países no productores de vacunas<sup>(14-17)</sup>.

Para la producción de una vacuna con un virus pandémico se deben considerar varios aspectos tales como:

- La reducción del tiempo de producción de las vacunas incluyendo la preparación temprana de las semillas para la producción de vacunas y la preparación temprana de reactivos para probar la potencia de la vacuna u otros enfoques que ahorren tiempo.
- La investigación de estrategias que economicen el uso del antígeno deberá ser prioridad, así como la producción de vacunas monovalentes y la inclusión de adyuvantes para incrementar la eficacia utilizando bajas dosis de antígeno. No obstante en las poblaciones inmunológicamente vírgenes pueden ser necesarias dos dosis para asegurar protección.
- El desarrollo de métodos de producción alternativos. Dado que actualmente el pedido de

huevos para producir vacunas con la actual tecnología requiere 6 meses de anticipación al comienzo de la producción, deben explorarse otros métodos de producción basados en tecnología de fermentación, como el crecimiento del virus en cultivo de tejidos o la producción de antígenos por tecnología de ADN recombinante.

En noviembre de 2004, la OMS convocó una reunión para explorar las formas de acelerar el desarrollo de vacunas contra virus pandémicos<sup>(15)</sup>. En esta reunión se examinó concretamente qué debe hacer la industria, los organismos de reglamentación, los gobiernos y la OMS para que esas vacunas estén disponibles rápidamente y en la mayor cantidad posible. En vista del potencial pandémico del virus A/H5N1, durante la sesión del 115 Comité Ejecutivo de la OMS, se recomendó la producción y almacenamiento a granel de esta vacuna.

Sin embargo, el inminente déficit de vacunas en la primera fase de la pandemia forzará a los países a tomar difíciles decisiones concernientes a la población que debería recibir primero las vacunas y drogas existentes.

El establecimiento de metas y prioridades requiere consideraciones logísticas, éticas, morales, culturales y legales, así como el análisis permanente de la situación epidemiológica, para reorientar las medidas hacia los

grupos más afectados.

Los países deben apoyarse en los Comités Nacionales de Planificación de la Pandemia, con amplia representación de todos los sectores, para apoyar a los tomadores de decisiones sobre las metas y prioridades. Deben estar definidas con anticipación en su plan de preparación para la pandemia las necesidades de vacunas, los grupos a vacunar, las estrategias y el suministro de vacunas. Esta información proveerá los datos e incentivos necesarios para incrementar la producción global. Las estimaciones globales de vacunas dependen de las estimaciones que se hacen en los planes nacionales.

Dadas las limitaciones existentes para vacunar a toda la población, los países pudieran considerar la vacunación de ciertos grupos de población como prioritarios<sup>(16)</sup>, haciendo énfasis en que debe realizarse un análisis permanente de la evolución de la pandemia en cada país, para orientar la vacunación de los grupos más afectados. Los grupos a considerar son:

1. Responsables de servicios esenciales (con el fin de evitar que estos sean interrumpidos durante la pandemia): trabajadores de salud en áreas de atención clínica, personal esencial para la producción de vacunas y medicamentos, personal de casas de retiro y para enfermos crónicos, policía, bomberos, fuerzas armadas, personal a cargo de otros

servicios públicos.

2. Personas de mayor riesgo de mortalidad por influenza: residentes de instituciones de ancianos o enfermos crónicos, personas > de 65 años con enfermedades crónicas pulmonares y cardíacas, mujeres embarazadas en el 2° y 3° trimestre de embarazo, niños de 6-23 meses, personas de 6 meses a 18 años en tratamiento crónico con aspirina, otros grupos vulnerables como comunidades indígenas que viven aisladas, entre otros.
3. Personas en contacto cercano con personas de alto riesgo: trabajadores de salud y de casas de retiro, familiares en contacto diario con personas en riesgo y personas en contacto diario con niños de 0-5 meses.
4. Preescolares y escolares, considerados frecuentes diseminadores de la enfermedad en la comunidad.
5. Personas sin factores de riesgo para complicaciones: Este es el mayor grupo poblacional e incluye adultos y niños saludables. El principal objetivo es reducir la demanda de servicios médicos y permitir que los individuos continúen con sus actividades diarias y evitar mayor interrupción social. Esta decisión depende de la disponibilidad de la vacuna y de la situación epidemiológica que se presente.

Se debe desarrollar un plan de distribución de la vacuna y moni-

toreo de su seguridad y eficacia de la vacuna. La distribución de vacunas puede hacerse a través de los sistemas no rutinarios. Se necesitará determinar si la distribución de la vacuna procederá a través del sistema oficial del gobierno o a través de canales de distribución privados o de ambos.

Es importante enfatizar que la mejor garantía para obtener un suministro suficiente de vacuna para una pandemia, considerando la escasez casi segura de ésta, es fomentar la producción nacional o sub-regional de vacuna, para así evitar la dependencia de fuentes externas. La OPS ha promovido reuniones con potenciales productores de la vacuna de Influenza en la Región de las Américas, con el fin de conocer disponibilidad de infraestructuras para la producción. Se estima que a mediano plazo se contará con al menos dos productores en la región.

## **Conclusiones**

Una pandemia de influenza, puede afectar a una muy alta proporción de la población, por lo tanto, todos los países deben emprender o fortalecer las actividades de preparación incluyendo el componente de vacunación. La vacunación es la mejor herramienta para la prevención y control de una pandemia, pero su disponibilidad será muy limitada en la primera fase de la pandemia.

La OPS está promoviendo, el de-

sarrollo de los Planes Nacionales de Preparación para una Pandemia de Influenza en diferentes foros políticos y científicos en la Región de las Américas. Sin embargo, esta iniciativa se encuentra en una fase preliminar en algunos países. Es necesario contar con la prioridad política y financiera para la elaboración y validación de dichos planes.

Igualmente, de acuerdo a las reuniones que ha sostenido la OPS con laboratorios productores en la Región, se puede afirmar que la disponibilidad de la vacuna contra influenza será posible sólo a mediano plazo.

Es importante encontrar soluciones estratégicas con otros socios internacionales y nacionales, incluido el sector privado, de modo que se reduzca la escasez mundial de vacunas contra la influenza. Esto incluye estrategias para uso de vacunas con una menor cantidad de antígenos. La mejor oportunidad de colaboración internacional para mejorar la preparación y acelerar el desarrollo de la vacuna es ahora, antes que comience la pandemia.

## **Agradecimientos**

A Carolina Danovaro, por su apoyo en la revisión y edición de este documento.

## **Bibliografía**

1. Osterholm MT. Preparing for the Next Pandemic. *N Engl. J Med.* 2005 5; 352: 1839-42.
2. Potter CW. Chronicle of Influenza Pandemics. In: Nicholson KG, Webster KG, Hay AJ, editors. *Textbook of Influenza.* , Blackwell Science; 1998. p. 3-18.
3. Pan American Health Organization. Taller Andino Sobre Epidemiología y Diagnóstico de la Influenza. *Proceedings of the Workshop on Influenza 2004 Feb 2-5; Lima, Perú.* Lima: Sociedad Peruana de Epidemiología, 2004. Doc No. OPS/PER/04.19
4. World Health Organization. Plan de preparación para la pandemia de influenza : el rol de la Organización Mundial de la Salud y guías para la planificación nacional y regional, Ginebra, Suiza, Abril 1999. Geneva; 1999. Doc No. WHO/CDS/CSR/EDC/99.1 Available from: [www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/en/whoplanspanish.pdf](http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/en/whoplanspanish.pdf)
5. World Health Organization. WHO global influenza preparedness plan : the role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Doc No. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5 Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GwIP\\_2005\\_5.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GwIP_2005_5.pdf)
6. World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. Geneva; 2005. Doc No. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4 Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005.4.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_CSR_GIP_2005.4.pdf)
7. World Health Organization. Prevención y control de las pandemias y las epidemias anuales de gripe. Geneva: World Health Organization; 2003. Doc No. WHA56.19 Available from: [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA56/sa56r19.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA56/sa56r19.pdf)
8. World Health Organization. WHO global influenza preparedness plan: the role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Doc No. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5 Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_5.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf)
8. Pan American Health Organization. Lineamientos para la Preparación de un Plan Subregional de Países del Cono Sur para una Pandemia de Influenza. *Proceedings of the Conference 2002 December 15-19; Santiago, Chile.* Washington, D.C.: PAHO; 2002. Doc No. OPS/DPC/CD/232/03 Available from: [www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/informe-pandemia-influenza.htm](http://www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/informe-pandemia-influenza.htm)
10. Chin James, ed. *Control of Communicable Diseases Manual*, 17th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2000: 270-276.
11. Izurieta H. Influenza: Basic Epidemiological Aspects for the Development of Vaccines *Epidemiological Bulletin.* 2001 September; 22(3): 11-13.
12. Ropero AM, Oliva Otavio, Danovaro MC. Status of Influenza Vaccination in the Region of the Americas. In: Pan American Health Organization. *Abstract Book. Proceedings from the XVI Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases of the Pan American Health Organization.* 2004 November 4-5; Mexico City, Mexico. Washington, D.C.: PAHO; 2004 December.
13. World Health Organization. Avian Influenza: assessing the pandemic threat. Geneva: WHO; 2005. Doc. No. WHO/CDS/2005.29 Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_CDS\\_2005.29.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_2005.29.pdf)
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Influenza. Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases—"The Pink Book".* 8th ed. Atlanta: CDC; 2004:190-204.
15. World Health Organization. Draft WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. *Weekly Epidemiological Report.* 2002; 77: 394-404.
16. World Health Organization. *Proceedings of the WHO meeting on Influenza vaccine manufacturers, national licensing agencies, and government representatives on influenza pandemic vaccines.* 2004 November 11-12; Geneva, 2004.
17. Pan American Health Organization. Lineamientos para la Preparación de un Plan Subregional de Países del Cono Sur para una Pandemia de Influenza. *Proceedings from a Workshop on Influenza; 2002 Dec 15-19; , Santiago, Chile.* Washington, D.C.: PAHO; 2002. Doc No. OPS/DPC/CD/232/03 Available from : [www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/informe-pandemia-influenza.htm](http://www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/informe-pandemia-influenza.htm)