

DIA 16. MESA I. La “triple epidemia”: VRS, Gripe y COVID-19

Moderadores: **Àngels Orcau.** *Epidemióloga. Fundació de la Unitat de Investigació en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*
Adrián Sánchez. *Infectólogo. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

Transition from the old to the new viral normality: Where are we?

Aida Perramon, Victor López de Rioja, Daniel López, Clara Prats

Departament de Física. Computational Biology and Complex Systems (BIOCOM-SC). Universitat Politècnica de Catalunya.

Correspondencia:

Clara Prats

E-mail: clara.prats@upc.edu

Ver artículo sobre este tema en este mismo número de *Enf Emerg* 2023;22(2):71-75.

Prevención y control de la infección por VRS

Antoni Soriano-Arandes

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Soriano

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

Introducción

El Virus Respiratorio Sincitial humano (VRS) es un virus con envuelta lipídica y un genoma de ARN monocatenario y polaridad negativa, perteneciente al género *Orthopneumovirus* de la familia *Pneumoviridae*. Las glicoproteínas de fusión (F) y de adhesión (G) de la envuelta son cruciales para la infectividad y

patogenia del virus, siendo capaces de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes en el huésped tras una infección.

La infección por VRS es universal antes de los dos años de edad y las reinfecciones son muy frecuentes a lo largo de la vida. El VRS además constituye la principal causa de las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores (IVRI) en la población

infantil menor de un año, especialmente las relacionadas con bronquiolitis y neumonía. Es la segunda causa de muerte en el mundo por infecciones en menores de un año después de la malaria¹.

Los pacientes que sufren enfermedad grave pueden desarrollar asma y otras condiciones que aumentan la morbilidad respiratoria hasta la edad adulta. El VRS también afecta a la población adulta mayor de 65 años y a personas con condiciones de riesgo. En países desarrollados, las infecciones estacionales por VRS suponen anualmente una importante sobrecarga asistencial, tanto en los servicios de atención primaria como en los hospitales, incluyendo visitas a urgencias, ocupación de las plantas de hospitalización y de las unidades de cuidados intensivos pediátricos².

La infección por VRS se presenta tradicionalmente de forma estacional, con circulación entre octubre y marzo, si bien las medidas tomadas para el control de la pandemia de COVID-19, y otros posibles factores como la interferencia vírica, han modificado este patrón. No obstante, se observa una tendencia de regreso a la estacionalidad en la última temporada 2022-23 aunque con un pico epidémico adelantado respecto al que se veía antes de la pandemia.

En una revisión sistemática del año 2019 se estimó que la carga anual a nivel mundial de episodios de IVRI asociados al VRS era de 33 millones, con 3,6 millones de ingresos hospitalarios y 101.400 muertes (26.300 muertes hospitalarias) en menores de 5 años³. El 38,8% del total de los ingresos hospitalarios y el 45% de los fallecimientos se concentraron en los menores de 6 meses³. En un estudio reciente realizado en cinco países de la Unión Europea, en menores de 12 meses nacidos a término, se estimó que uno de cada 56 niños requería ingreso hospitalario motivado por VRS, siendo el 58% de ellos menores de 3 meses⁴. Finalmente, es importante destacar la relación del VRS con neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad (49% en <5 años y 62% en <12 meses)⁵.

Inmunización pasiva

No se disponía hasta el momento actual de un tratamiento específico para la enfermedad causada por VRS. En los últimos 50 años se ha desarrollado la investigación de diferentes vacunas y estrategias para la prevención de las IVRI causadas por VRS, aunque en los primeros ensayos clínicos, realizados con una vacuna que contenía el virus inactivado con formalina, se observó que algunas de las personas vacunadas desarrollaron formas más graves de enfermedad que las no vacunadas tras exponerse al virus de manera natural⁶. Estos hallazgos paralizaron el desarrollo de nuevas vacunas frente a VRS durante muchos años, y hasta la

fecha sólo se había implementado una estrategia de prevención primaria con un anticuerpo monoclonal, palivizumab, para un subgrupo muy concreto de la población menor de 2 años de edad con alto riesgo de padecer enfermedad grave.

Recientemente se ha autorizado nirsevimab en la UE⁷, un anticuerpo monoclonal que ha mostrado un perfil de eficacia y seguridad adecuado en los ensayos clínicos y que confiere protección durante al menos 5 meses tras la administración de una dosis⁸ (Tabla 1). Está indicado para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS en neonatos y menores de 24 meses durante su primera temporada del VRS, incluyendo menores con riesgo elevado de padecer enfermedad grave por VRS⁸⁻¹⁰.

La inmunización pasiva frente a VRS de la población infantil podría tener repercusiones epidemiológicas, como el potencial retraso en la adquisición de la infección por VRS y retraso del desarrollo de enfermedad y complicaciones a mayor edad. Sin embargo, se esperaría una menor gravedad al ser las manifestaciones clínicas de la enfermedad menos graves a medida que la edad es mayor y por una potencial inducción de inmunidad activa al no impedir el nirsevimab cierta replicación vírica. Además, la inmunización frente a VRS puede resultar en un menor uso de antimicrobianos frente a infecciones coincidentes o subsecuentes a la infección por VRS, contribuyendo también al menor desarrollo de resistencias antimicrobianas. Finalmente, es fundamental disponer de una vigilancia epidemiológica que incluya la caracterización molecular de las cepas circulantes con capacidad para detectar cambios en la glicoproteína de unión que induzcan escape inmune, con la finalidad de tener una respuesta de salud pública precoz y adecuada.

Tabla 1. Eficacia de nirsevimab frente a IVRI por VRS atendidas médicamente hasta 150 días después de la administración de la dosis.

	Nirsevimab (N=2009)	Placebo (n=1293)	Reducción del Riesgo Relativo (IC 95%)
Eficacia frente a IVRI VRS AM	2,4 (1,2%)	54 (5,4%)	76,4% (62,3-85,2)
Eficacia frente a IVRI VRS AM con hospitalización	9 (0,4%)	20 (2,0%)	76,8% (49,4-89,4)
IVRI VRS AM muy grave	7 (0,3%)	17 (1,7%)	78,6% (48,8-91,0)

Adaptado de Muller WJ *et al.*⁸. IVRI VRS AM: infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente.

Inmunización activa

Se espera que durante el año 2023 se autoricen vacunas frente al VRS en población adulta de 60 o más años y en el embarazo. Esta última medida preventiva está fundamentalmente destinada a evitar casos en recién nacidos que se exponen a su primera temporada de VRS¹¹. Actualmente las vacunas para uso en población infantil están en una fase relativamente temprana de su desarrollo clínico.

Bibliografía

1. Mazur NI, Löwensteyn YN, Willemsen JE, *et al.* Global Respiratory Syncytial Virus–Related Infant Community Deaths. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021;73(Suppl 3):S229-37.
2. Young M, Smitherman L. Socioeconomic Impact of RSV Hospitalization. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl 1):35-45.
3. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, *et al.* Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):449-63.
4. Li Y, Wang X, Blau DM, *et al.* Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10340):2047-64.
5. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, *et al.* The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;S2213-2600(22)00414-3.
6. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, *et al.* The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine.* 2023;90:104493.
7. European Medicines Agency (EMA). Product Information Beyfortus (nirsevimab) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf
8. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, *et al.* Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMc2214773.
9. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, *et al.* Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
10. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, *et al.* Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):892-894. doi: 10.1056/NEJMc2112186.
11. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, *et al.* Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.

Prevención y control de la gripe

Magda Campins Martí

Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

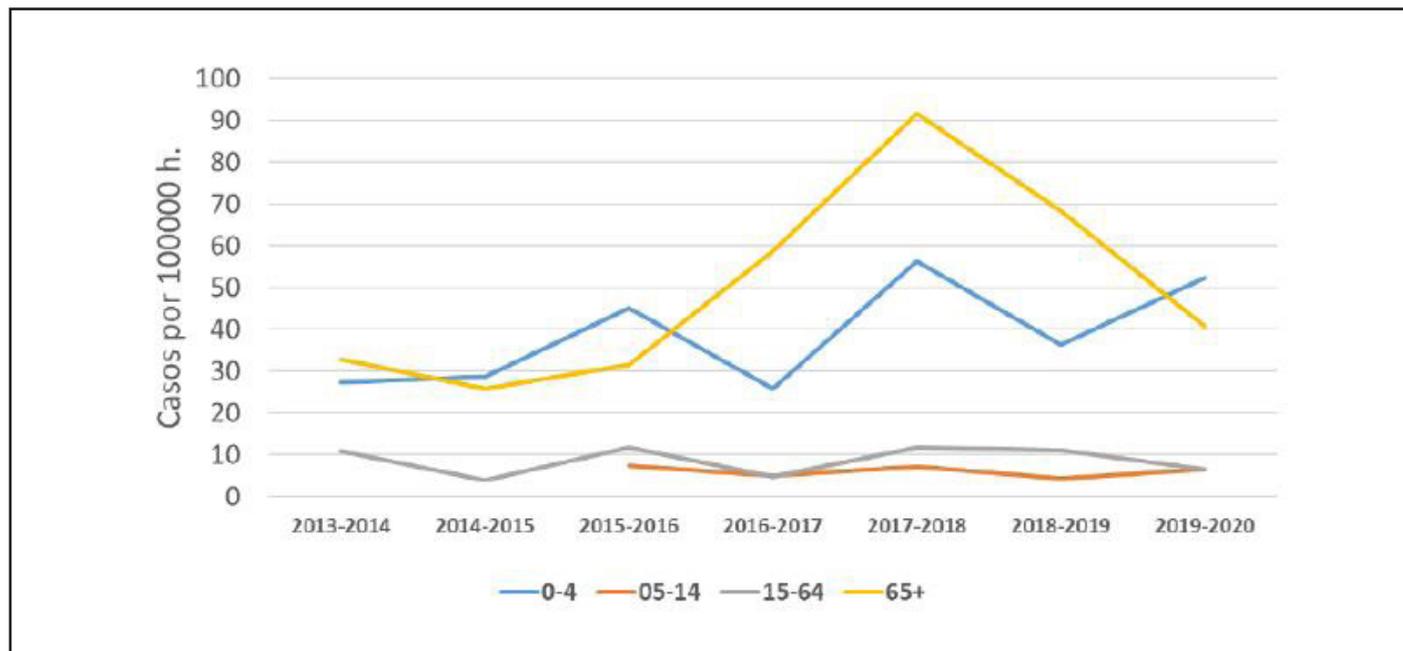
Magda Campins

E-mail: mcampins@vhebron.net

La gripe es un importante problema de salud pública, tanto por la mortalidad directa o indirecta que causa, como por sus complicaciones, y los costes económicos y sociales que origina. A nivel mundial, datos de la OMS y diversos estudios estiman que la gripe estacional provoca anualmente entre 290.000 y 650.000 muertes sólo por causas respiratorias, más de 5 millones de hospitalizaciones y supone una carga económica para los países de hasta 11.200 millones de dólares en Estados Unidos y entre 6.000-14.000 millones de euros en Europa. En España, según datos del Centro Nacional de Epidemiología, durante la

temporada gripal 2019-20, se estima que la gripe causó 27.700 hospitalizaciones, 1.800 ingresos en UCI y 3.900 muertes. Existe una clara correlación entre la oscilación diaria de mortalidad global por todas las causas en la población general y la incidencia semanal de gripe. A pesar de ello, muchos ciudadanos y un número no despreciable de profesionales sanitarios siguen considerando la gripe como una infección benigna.

La actual pandemia de COVID-19 ha modificado el patrón epidemiológico de circulación y transmisión del virus de la gripe, probablemente debido a las medidas no farmacológicas

Figura 1. Tasas acumuladas de hospitalización por gripe confirmada por laboratorio, por temporada gripal.

Fuente: CNE-ISCIII. Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG).

utilizadas para el control de la COVID (mascarilla, higiene de manos, distanciamiento...), pero parece ya haberse restablecido en la última temporada, al igual que ha ocurrido con otros virus respiratorios estacionales.

Se dispone de extensa evidencia científica, corroborada además en la actual pandemia de COVID-19, que la edad es, por sí sola, un factor de riesgo de complicaciones de la gripe. Las personas mayores presentan también diferentes comorbilidades que agravan la infección gripal. Las tasas de hospitalización asociadas a la gripe son máximas en el grupo de edad de 65 o más años, lo que va asociado a que más del 80% de las muertes por esta causa se produzcan en estos grupos de edad. No obstante, es bien conocido que los niños son los principales transmisores de la gripe en la comunidad, y que los menores de 5 años, y en especial los menores de 2, son quienes más riesgo tienen de hospitalización y muerte asociada a la gripe (Figura 1).

La vacunación es la medida de salud pública más efectiva para reducir el impacto de la gripe estacional en el mundo. Su objetivo es reducir la mortalidad y morbilidad asociada a la gripe y el impacto de la enfermedad en la comunidad. Además, la inmunización se asocia a una reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, patología cerebrovascular y neumonía. No obstante las coberturas vacunales son bajas en España (71% en personas ≥ 75 años, 64% en ≥ 65 años, 39% en personal sanitario y 39% en embarazadas en la temporada 2021-

2022), inferiores a los objetivos propuestos por la OMS en la última temporada gripal ($\geq 75\%$ en >60 a. y en personal sanitario, y $\geq 60\%$ en embarazadas y personas de alto riesgo por comorbilidades).

La OMS, el ECDC, la ACIP del CDC y diversos países de nuestro entorno recomiendan la vacunación sistemática anual de la gripe en la población infantil. En España, actualmente solo se recomienda en los niños con condiciones de alto riesgo, pero según el informe reciente del Ministerio de Sanidad se va a incluir en el calendario de vacunaciones sistemáticas a todos los niños de 6 a 59 meses de edad a partir de la temporada 2023-2024 y se mantiene la recomendación de vacunar a los mayores de 59 meses de edad con condiciones de riesgo y a sus contactos estrechos.

Actualmente se dispone de diferentes tipos de vacunas antigripales, por su composición (trivalentes y tetravalentes) y también por la aplicación de nuevas tecnologías de fabricación (cultivo celular, de proteínas recombinantes, adyuvadas y de alta carga antigénica) (Tabla 1). A pesar de que la variedad de vacunas frente a la gripe aprobadas se ha incrementado de forma importante en las últimas décadas, su efectividad todavía es subóptima (20-60 % entre 2010 y 2020 para la prevención de la enfermedad que requiere atención sanitaria) y todas ellas siguen precisando reformulaciones anuales para adaptarse a las cepas circulantes, hasta que no se disponga de una vacuna universal que ofrezca protección a largo plazo y de amplio espectro contra varias cepas del virus.

Tabla 1. Tipos de vacunas antigripales autorizadas en España.

Nombre comercial (Fabricante)	Tipo de vacuna	Fabricación	Vía de administración	Edad autorización
Efluelda® [Sanofi-Pasteur]	Virus fraccionados Alta carga antigénica (60 mcg HA)	Huevo embrionado	IM/SC	≥ 60 años
Fluad Tetra® [Seqirus]	Antígenos de superficie Adyuvada (MF59C.1)	Huevo embrionado	IM	≥ 65 años
Fluarix Tetra® [GSK]	Virus fraccionados	Huevo embrionado	IM	≥ 6 meses
Flucelvax Tetra® [Seqirus]	Antígenos de superficie	Cultivo celular	IM	≥ 2 años
Fluenz Tetra® [AstraZeneca]	Virus vivos atenuados	Huevo embrionado	IN	2-17 años
Influvac Tetra® [Abbott Biologicals]	Antígenos de superficie	Huevo embrionado	IM/SC	≥ 6 meses
Supemtek® [Sanofi-Pasteur]	ADN recombinante	Cultivo celular	IM	≥ 18 años
Vaxigrip Tetra® [Sanofi-Pasteur]	Virus fraccionados	Huevo embrionado	IM	≥ 6 meses

IM: intramuscular; IN: intranasal; SC: subcutánea.

La aplicación de la nueva tecnología de RNA mensajero aportará ventajas, como permitir una mayor flexibilidad en la selección de las cepas vacunales y mejorar la concordancia con las cepas circulantes, con un proceso de producción más rápido, ágil y escalable. La disponibilidad de vacunas combinadas frente a gripe, COVID-19 y VRS es otro de los campos actuales de investigación.

Bibliografía recomendada

- López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M, *et al.* Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Enf Infect Microbiol Clin* 2023;41:111–22.
- Lafond KE, Porter RM, Whaley MJ, Suizan Z, Ran Z, Aleem MA, *et al.* Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 2021;18(3):e1003550.
- WHO. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, NO 19, 13 MAY 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/354264/WER9719-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Recomendaciones de Vacunación frente a gripe en población infantil de 6 a 59 meses de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/salud-Publica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe_PoblacionInfantil.pdf
- Neuzil KM. An mRNA Influenza Vaccine — Could It Deliver? *NEJM.* 2023;388:1139–41.

Prevención y control de la COVID-19

Antoni Trilla

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología – Hospital Clínic de Barcelona. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut – Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Trilla

E-mail: ATRILLA@clinic.cat

Hace tres años, un nuevo virus, el SARS-CoV-2, llevó al mundo al borde del caos. Los sistemas sanitarios se pusieron a prueba como nunca había sucedido en los últimos 100 años. La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto sin precedentes en la salud, en la economía y en nuestra vida diaria. La incertidumbre, la complejidad y la necesidad de actuar pusieron al límite la capacidad de respuesta de todos los profesionales sanitarios, incluyendo los sistemas de salud pública y las tareas y sistemas de vigilancia epidemiológica, prevención y control. La falta de información fiable al inicio y la escasez de evidencias científicas sólidas supusieron un importante factor de estrés añadido. Tres años después conocemos mucho mejor la COVID-19, hemos superado la fase más crítica de la pandemia y la enfermedad está más y mejor controlada. Está aquí probablemente para quedarse, integrándose en una larga lista de enfermedades habituales para los seres humanos. Estamos ahora en una fase de transición hacia una probable endemia, que aún desconocemos cómo se comportará¹.

La situación actual se caracteriza por el predominio, desde hace más de un año, de la variante Ómicron y sus múltiples subvariantes (actualmente XBB.1.5 y BQ.1.1), que parecen ser relativamente estables. Aunque el número de casos sigue siendo relevante, no hay un aumento proporcional de hospitalizaciones ni muertes, por lo menos en la UE y en los EEUU.

La segunda variable es la existencia del denominado “muro de la inmunidad”, construido progresivamente en los últimos tres años gracias a la alta proporción de personas que se han infectado, se han vacunado (vacunación primaria y vacunación de refuerzo) o a ambas cosas sucesivamente (la denominada inmunidad híbrida). Este muro de inmunidad es clave para la reducción actual significativa del número de casos graves de COVID-19 y del número de muertes por COVID-19, pero no tanto para la reducción del riesgo de infectarse. En la actualidad, las

reinfecciones por SARS-CoV-2, incluso múltiples, son un problema potencial a considerar². También es un problema sanitario la prevención y la atención a pacientes con síndrome post-COVID agudo o COVID persistente, cuya frecuencia se ha reducido en la era Ómicron y con la vacunación.

La estrategia de vigilancia de la COVID³ se ha integrado en los sistemas de vigilancia de infecciones respiratorias tanto estatales (SIVIRA) como autonómicos (en Cataluña, SIVIC). Se ha limitado y reducido el número de personas a las que se recomienda el diagnóstico de confirmación, lo que hace difícil las comparaciones con los dos primeros años de la pandemia. Ha mejorado la vigilancia genómica de las variantes del virus, aunque estamos lejos del volumen de muestras analizadas sistemáticamente que se realizan en otros países de la UE. Lo mismo es extensible a la vigilancia de aguas residuales (proyecto VATar) que no tiene aún el papel relevante que corresponde a este método de alerta temprana⁴. Finalmente, están en marcha algunas iniciativas para mejorar y modernizar los sistemas de vigilancia, incluyendo proyectos piloto que emplean inteligencia artificial⁵.

La prevención del riesgo de contagio de la COVID y sus consecuencias se sigue basando en las estrategias habituales (3). Hay que recordar que estas sirven para protegernos nosotros y para proteger a los demás, punto especialmente importante en los denominados grupos de mayor riesgo, también frente a las variantes actuales. Estas estrategias incluyen:

- **Vacunación:** Las vacunas actuales frente a la COVID-19 son seguras y efectivas, especialmente para reducir el riesgo de formas graves de la enfermedad y muertes por COVID. Se puede considerar vacunación primaria (*primary series*) a las dos dosis iniciales más el primer refuerzo. A partir de esta situación, hablamos de dosis de recuerdo o refuerzo (*booster*), que se recomienda actualmente a población de alto riesgo (Tabla 1).

Tabla 1. Grupos de alto riesgo de COVID-19 a los que la OMS* considera tributarios de una dosis de refuerzo (booster) de vacuna en 2024.

1. Personas de edad avanzada (> ¿60-65 años?)
2. Personas con inmunosupresión moderada o grave
3. Adultos con comorbilidades que suponen un mayor riesgo de COVID grave
4. Embarazadas
5. Trabajadores sanitarios (incluyendo residencias)

*WHO. Good practice statement on the use of second booster doses for COVID-19 Vaccines. 18 August 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-good-practice-statement-second-booster> (acceso el 2 de mayo de 2023).

- *Diagnóstico y rastreo*: Las pruebas diagnósticas (TAR o PCR) ayudan a establecer el diagnóstico y a recomendar el aislamiento de la persona infectada. El rastreo permite identificar y eventualmente recomendar la cuarentena de las personas que puedan haberse expuesto al virus a partir de un caso concreto.
- *Uso de mascarillas faciales*: El empleo correcto de una mascarilla facial del tipo adecuado ayuda a reducir el riesgo de contagio, particularmente en situaciones en las que la distancia física es difícil de mantener, espacios muy concurridos, cerrados (interiores) donde se está en contacto con múltiples personas un tiempo prolongado.
- *Ventilación*: La ventilación adecuada de los espacios cerrados ayuda a reducir el riesgo de contagio de la COVID.
- *Higiene de manos*: La higiene de manos clásica, con agua y jabón o con una solución alcohólica ayuda a reducir el riesgo de contagio de la COVID.

La prevención del síndrome post-COVID agudo o COVID persistente se basa en dos estrategias pre-exposición: no infectarse ("NO-COVID") y/o vacunarse y en dos potenciales estrategias post-exposición: empleo preventivo de paxlovid o de metformina, objeto de ensayos clínicos prometedores en la actualidad.

En resumen, la pandemia por COVID-19 no ha terminado todavía. Es probable que la OMS declare el fin de la situación de Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional (PHEIC) y si no aparece una nueva variante más agresiva clínicamente y/o que evada significativamente la inmunidad actual, hayamos superado definitivamente la fase más crítica de la pandemia. Pero seguimos hoy por detrás del virus. No lo vemos todavía por el retrovisor, por lo que hay que tratar de adelantarlo. La vigilancia epidemiológica, la prevención y control siguen siendo útiles, importantes y necesarias.

Bibliografía

1. Phillips N. The coronavirus is here to stay - here's what that means. *Nature*. 2021 Feb 16; 590 (7846):382-384. doi: 10.1038/d41586-021-00396-2.
2. Willyard C. Are repeat COVID infections dangerous?. *Nature*. 2023 Apr 27;616 (7958):650-652. doi: 10.1038/d41586-023-01371-9.
3. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España: Estrategia de vigilancia y control frente a COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia. <https://www.educacionyfp.gob.es/dam/jcr:520d21a5-b53e-4415-acd8-d721deeb8d9e/estrategia-vigilanciaycontrol-nov22.pdf> (acceso el 2 de mayo de 2023).
4. Mello MM, Meschke JS, Palmer GH. Mainstreaming Wastewater Surveillance for Infectious Disease. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388 (16):1441-4. doi: 10.1056/NEJMp2301042.
5. Brownstein JS, Rader B, Astley CM, Tian H. Advances in Artificial Intelligence for Infectious-Disease Surveillance. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27; 388 (17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMra2119215.