



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Original

Asociación entre la vacunación contra influenza y la mortalidad por COVID-19



C.A. Arce-Salinas^a, Y.N. Esquivel-Torruco^b, A.A. Bejarano-Juvera^b,
A.K. Bustamante-Flores^b, N. Aguilar-Martínez^b, J.G. Azcorra- López^b,
B. Cabañas-Espinosa^b, E.M. Luna-Rivera^c, A. Hernández-Alarcón^d
y J. Reyna Figueroa^{c,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Sur Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México

^b Servicio de Pediatría, Hospital Central Sur Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México

^c Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital Central Sur Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México

^d Servicio de Consulta Externa, Hospital Central Sur Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de marzo de 2021

Aceptado el 6 de septiembre de 2021

On-line el 4 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Influenza

Vacunación

Enfermedad del coronavirus 2019

Mortalidad

RESUMEN

Antecedentes: Recientemente se ha sugerido que la vacunación contra la influenza puede ser un factor asociado con la disminución de la mortalidad por la Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Métodos: Mediante un estudio de casos y controles pareado por edad, basado en casos hospitalarios incluimos sujetos de 18 años en adelante con diagnóstico de COVID-19 moderado a grave. La infección se corroboró por RT-PCR para SARS-CoV-2. Los sujetos fallecidos fueron considerados casos, los controles fueron los pacientes que egresaron por mejoría del cuadro agudo. Se utilizó análisis bivariado, para determinar los factores asociados con la muerte por COVID-19, con cálculo de razón de momios e intervalos de confianza del 95%.

Resultados: Un total de 560 pacientes fueron incluidos en el estudio, 214 (38,2%) fueron considerados casos y 346 (61,7%) controles. Se observó diferencia significativa con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 [54% vs. 39,3% entre casos y controles, respectivamente ($p = 0,04$)] y haber recibido la vacuna contra la influenza ($p = 0,02$). La diabetes mellitus tipo 2 se asoció con mayor mortalidad por COVID-19 [OR 1,8 (IC 95% 1,2-2,5) $p = 0,01$], mientras que el haberse inmunizado contra influenza en 2019 se asoció con menor mortalidad en este grupo de pacientes [OR 0,6 (IC 95% 0,4-0,9) $p = 0,02$].

Conclusiones: La vacunación contra influenza en el año previo parece asociarse con una menor mortalidad por COVID-19, mientras que se confirma a la diabetes mellitus tipo 2 como una condición asociada con mayor mortalidad.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusreynaf@gmail.com (J. Reyna Figueroa).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.09.003>

1576-9887/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association between influenza vaccination and mortality due to COVID-19

A B S T R A C T

Keywords:
Influenza
Vaccination
COVID-19
Mortality

Background: It has recently been suggested that influenza vaccination may be a factor associated with decreased COVID-19 mortality.

Methods: An age-matched case-control study based on hospital cases. We included subjects aged 18 years and older with a diagnosis of moderate to severe COVID-19. Infection was corroborated by RT-PCR test for SARS-CoV-2. Deceased subjects were considered cases, controls were patients discharged due to improvement of acute symptoms. We used bivariate analysis to determine factors associated with death from COVID-19, and calculated odds ratios and 95% confidence intervals.

Results: A total of 560 patients were included in the study, 214 (38.2%) were considered cases and 346 (61.7%) controls. A significant difference was observed with the presence of type 2 diabetes mellitus [54% vs. 39.3% between cases and controls, respectively ($p=.04$)] and having received influenza vaccination ($p=.02$). Type 2 diabetes mellitus was associated with higher COVID-19 mortality [OR 1.8 (95% CI 1.2-2.5) $p=.01$], whereas having been immunised against influenza in 2019 was associated with lower mortality in this group of patients [OR .6 (95% CI .4-.9) $p=.02$].

Conclusions: Influenza vaccination in the previous year appears to be associated with lower mortality from COVID-19; whereas type 2 diabetes mellitus is confirmed as a condition associated with higher mortality.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019 surgió en la ciudad de Wuhan, China, un brote de neumonía de etiología desconocida que posteriormente fue denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19)¹. Para marzo del 2020 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud^{2,3}. Los datos epidemiológicos hasta el mes de septiembre indicaron que la COVID-19 fue responsable de casi 1 millón de muertes (3,2%) de un total de 31 millones de casos confirmados⁴.

En los primeros acercamientos con la enfermedad, el reconocimiento de los factores de riesgo de la población para desarrollar cuadros graves e incluso para llegar a un desenlace fatal, fueron utilizados para guiar políticas gubernamentales, identificar las poblaciones en riesgo, informar la toma de decisiones clínicas y priorizar futuras investigaciones⁵, así, se estableció que los predictores de gravedad para COVID-19 incluyen la edad, el tabaquismo, y padecer diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad cardiovascular, además de obesidad y baja condición física^{6,7}. Dentro de esta búsqueda, más recientemente se ha sugerido que la vacunación contra influenza pudiera considerarse como un factor que se relacione con la mortalidad por COVID-19, incluso en estudios de base poblacional han observado un menor número de casos de pacientes infectados por SARS-CoV-2 cuando habían sido previamente inmunizados contra influenza⁸⁻¹².

Por otra parte, en evaluaciones clínicas, se ha evidenciado que las complicaciones por COVID-19, afectan en menor proporción al sistema cardiovascular, especialmente en sujetos inmunizados para influenza¹³, existiendo evidencia que la vacunación contra la influenza confiere una mejor respuesta inmunitaria¹⁴, lo que puede, en su momento, disminuir

el riesgo de inmunosenescencia (deterioro progresivo del sistema inmunológico con el envejecimiento), evitando la alteración en la generación de inmunidad adaptativa protectora mediada por células B y T en respuesta a diversos patógenos, disminuyendo la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad en la población de edad avanzada¹⁵. La inmunidad humoral (anticuerpo de inhibición de la hemaglutinina [HAI]) y la inmunidad celular son activadas en diferentes grados por la vacuna contra la influenza, y el equilibrio entre ambos brazos son fundamentales para el control de la infección¹⁶. La COVID-19 se resuelve cuando se desarrollan células T antivirales neutralizantes e inmunidad con anticuerpos. Actualmente la inmunidad cruzada con otros coronavirus está en estudio¹⁷.

Los estudios clínicos que buscan la asociación entre la inmunización contra influenza y el desenlace de COVID-19, al momento, son prácticamente inexistentes. Si bien, hay indicios en estudios ecológicos de su asociación, los estudios de base hospitalaria son necesarios, para establecer el peso específico de este factor, con el resto de los determinantes de riesgo conocidos en la pandemia por el SARS-CoV-2. Por todo lo anterior, establecimos la hipótesis que la inmunización contra influenza en el ciclo 2019 (un año anterior a la pandemia) se asocia a un menor número de muertes por COVID-19, en comparación con los sujetos que no fueron inmunizados.

Métodos

Diseño: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles pareado por edad, basado en casos hospitalarios. Se incluyeron sujetos de 18 años en adelante con diagnóstico de COVID-19 identificados mediante el Sistema Informático de Atención Hospitalaria del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (México). Este es un

Hospital de tercer nivel perteneciente a los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos que a partir de abril del 2020 fue reconvertido para dar atención a los pacientes con COVID-19.

Se revisaron los registros clínicos electrónicos individuales para obtener la información demográfica, los datos clínicos y de laboratorio y para establecer el desenlace de la enfermedad a su egreso hospitalario.

Selección de participantes (casos y controles)

Criterios de inclusión Se incluyeron a pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado a grave que contaran con RT-PCR para SARS-CoV-2. Los que fueron egresados por defunción fueron considerados como casos, los considerados como controles fueron sujetos mayores de 18 años con COVID-19 moderado a grave que egresaron por mejoría del cuadro agudo.

Estrategia para determinar el estado de vacunación los pacientes y factores de riesgo

Debido a que la población usuaria de los servicios del Hospital varía poco y toda la atención de salud, de cualquier nivel de atención la reciben en el mismo Hospital, la historia de vacunación forma parte del expediente de cada paciente. En la sección de carnet de vacunación se verificó si habían recibido en 2019 la vacuna contra influenza. En el mismo expediente se recabaron la presencia de otros factores confusores, como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, inmunodeficiencias, asma, edad mayor a 60 años, uso de inmunosupresores o esteroides e inmunización en 2019 contra neumococo.

Intentamos disminuir el sesgo de temporalidad realizando pareamiento por edad, lo que aseguró que tanto los casos y los controles estuvieran expuestos al mismo calendario de vacunación, las mismas condiciones epidemiológicas y la misma gestión en el hospital, incluyendo la atención por enfermeras y médicos, así como los tratamientos estándar existentes; todo esto equivale a la exposición a los mismos factores de riesgo conocidos para COVID-19.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se compararon utilizando una prueba de chi-cuadrada. Además, se utilizó un análisis bivariado, para determinar los factores asociados a muerte por COVID-19 y la relación de probabilidades se calculó mediante razón de momios con intervalos de confianza del 95%. El porcentaje de riesgo atribuible fue calculado para cada una de las variables. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas EPI Info (versión 3.5.3) y SPSS (versión 10).

Ética. El estudio fue aprobado por el comité institucional de investigación y el de ética en investigación, con número de registro CONBIOÉTICA 09-CEI-007-211-80-529.

Resultados

Características de la población

Un total de 560 pacientes fueron incluidos en el estudio, 214 (38,2%) fueron considerados casos y 346 (61,7%) controles. La

media de edad fue de 61,5 años, con una desviación estándar (DE) de 12,6, 168 personas (30%) pertenecieron al sexo femenino y 392 (70%) al masculino. El promedio de tiempo que la población acudió a consulta una vez iniciado el cuadro clínico sospechoso de COVID-19 fue de 5,8 días (DE = 4).

Para las enfermedades crónicas no infecciosas 253 (45,1%) sujetos padecían diabetes mellitus, de los cuales 215 (84,9%) correspondieron al tipo 2, el promedio de evolución de la enfermedad fue de 4,3 años. Setenta y cinco de los pacientes diabéticos se consideraron con adecuado control metabólico (29,6%); mientras que 291 sujetos padecían hipertensión arterial sistémica (51,9%) con una evolución promedio de 10 años; 101 sujetos (34,7%) de los que padecían hipertensión arterial se consideraron con buen control de la enfermedad al momento de la infección. Otros factores como el tabaquismo se encontraron en 163 (29,1%) de los sujetos, aunque no se pudo evaluar la duración de éste ya que esta información fue insuficiente en los registros clínicos. El sobrepeso y la obesidad se encontraron en 459 de los sujetos incluidos en el estudio (81,9%).

La distribución de las características encontrados en nuestra población se describe en la [tabla 1](#), con diferencia significativa en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 [54% en los casos vs. 39,3% en los controles ($p = 0,04$)] y el haber recibido la vacuna contra la influenza el año previo [27,1% en los casos vs. 37,2% en los controles ($p = 0,02$)].

Distribución de mortalidad con respecto a inmunización contra influenza y la edad

El porcentaje de cobertura vacunal contra influenza para el grupo de estudio en 2019 fue del 33,3% (187 sujetos), 58/560 (10,3%) correspondió al grupo de casos vs. 129/560 (23%) al grupo de controles ($p = 0,02$). El 27,1% de las 214 defunciones fueron inmunizados contra influenza vs. el 37,2% de los controles ($p < 0,05$). La cobertura contra neumococo fue del 13% sin haber diferencias entre los grupos ([tabla 1](#)).

El mayor porcentaje de mortalidad con respecto al grupo de inmunizados contra influenza fue la década de los 70 a 79 años con el 8,3% vs. 12,7% de los no inmunizados (diferencia de 4,4 puntos porcentuales) $p < 0,05$. Seguido del grupo entre los 80 y 89 años con 6,8% vs. 9,4%, respectivamente (diferencia porcentual de 2,6%, $p < 0,05$). La mayor diferencia se encontró en el grupo de edad de los 50 a 59 años con 4,6 puntos porcentuales en el número de fallecimientos en el grupo de los no inmunizados. El resto de los grupos y el comportamiento de la curva con respecto a la edad se muestran en la [gráfica 1](#) Entre los pacientes considerados como casos, 35 (63%) carecía de al menos una dosis de influenza en los últimos cinco años.

A través del análisis bivariado, se observó que el padecer diabetes mellitus se asoció con mayor mortalidad por COVID-19 [OR 1,8 (IC 95% 1,2-2,5) $p = 0,01$], mientras que el haberse inmunizado contra influenza en 2019 puede considerarse como un factor protector para fallecimiento en pacientes hospitalizados con COVID-19 [OR 0,6 (IC 95% 0,4-0,9) $p = 0,02$] ([tabla 2](#)). El análisis multivariado no se consideró necesario, debido a la cantidad mínima de variables con significancia.

Tabla 1 – Distribución de los factores entre los grupos de estudio con pacientes con COVID-19

| Factores de riesgo | Casos n = 214 (%) | Controles n = 346 (%) | p |
|--|-------------------|-----------------------|------|
| Edad > 60 años | 164 (76,6) | 239 (69) | 0,3 |
| Promedio de edad (DE) | 65,6 (12,3) | 65,5 (12,4) | 1,0 |
| Sexo | | | |
| Masculino | 155 (72,4) | 237 (68,4) | 0,6 |
| Tiempo transcurrido síntomas-consulta > 5 días | 105 (49) | 201 (58) | 0,2 |
| Promedio de días consulta | 4,2 (2) | 5,4 (4) | 0,9 |
| Vacunación influenza | 58 (27,1) | 129 (37,2) | 0,02 |
| Vacunación neumococo | 31 (14,4) | 42 (12,1) | 0,8 |
| Tabaquismo positivo | 60 (28) | 103 (29,7) | 1 |
| Diabetes mellitus | 117 (54,6) | 136 (39,3) | 0,02 |
| Evolución promedio diabetes | 5 (3) | 3,8 (2) | 0,9 |
| Hipertensión arterial | 121 (56,5) | 170 (49,1) | 0,3 |
| Evolución promedio hipertensión | 4,4 (2,6) | 4,5 (2,3) | 1 |
| Sobrepeso/obesidad | 175(81,7) | 284 (82,0) | 1 |
| Asma | 4 (1,8) | 9 (2,6) | 0,9 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 9 (4,2) | 13 (3,7) | 0,9 |
| Enfermedad reumatológica | 9 (4,2) | 11 (3,1) | 0,9 |
| Enfermedad cardiovascular | 26 (12,1) | 36 (10,4) | 0,7 |
| Cáncer | 8 (3,7) | 12 (3,4) | 0,9 |
| Esteroides | 8 (3,7) | 10 (2,8) | 0,9 |
| Inmunosupresores o antineoplásicos | 2 (0,9) | 2 (0,5) | 0,9 |

Tabla 2 – Factores de riesgo para mortalidad en sujetos hospitalizados por enfermedad grave por COVID-19

| Factores de riesgo | OR | IC (95%) | p | Riesgo atribuible |
|--|-----|----------|------|-------------------|
| Edad > 60 años | 1,4 | 0,9-2,1 | 0,06 | 60 |
| Sexo masculino | 1,2 | 0,8-1,7 | 0,3 | 70 |
| Tiempo transcurrido síntomas-consulta > 5 días | 1,3 | 0,9-2 | 0,1 | 55 |
| Vacunación influenza | 0,6 | 0,4-0,9 | 0,02 | 67 |
| Vacunación neumococo | 1,2 | 0,7-2 | 0,4 | 13 |
| Tabaquismo positivo | 0,9 | 0,6-1,3 | 0,8 | 29 |
| Diabetes mellitus | 1,8 | 1,2-2,5 | 0,01 | 45 |
| Hipertensión arterial | 1,3 | 0,9-1 | 0,1 | 49 |
| Sobrepeso/obesidad | 0,7 | 0,4-0,9 | 0,1 | 82 |
| Asma | 0,7 | 0,2-2,3 | 0,7 | 39 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 1,1 | 0,4-2,6 | 0,9 | 4 |
| Enfermedad reumatológica | 1,3 | 0,5-3,2 | 0,6 | 4 |
| Enfermedad cardiovascular | 1,1 | 0,6-2 | 0,6 | 11 |
| Cáncer | 1 | 0,4-2,6 | 1 | 4 |
| Esteroides | 1,3 | 0,5-3,3 | 1 | 4 |

Proporción del riesgo atribuible

El cálculo de la proporción de riesgo atribuible (es decir, el porcentaje de la incidencia de la enfermedad que se evitaría entre los expuestos si se evitara la exposición al factor de riesgo) establece que, dentro de los factores estudiados, el 82% de las personas con sobrepeso u obesidad que fallecieron por COVID-19 es atribuible a estar expuestas a este factor; mientras que el 67% de las muertes pueden ser atribuidas a no estar vacunados contra influenza en 2019. Los riesgos atribuibles del resto de factores analizados se describen en la [tabla 2](#).

Discusión

La vacunación es una de las estrategias más eficaces en salud pública y puede ser considerada como la acción médica más exitosas en la historia de la humanidad, además de ser un elemento decisivo en términos del cambio epidemiológico que ha ocurrido en las últimas décadas¹⁸. Por diversas razones, los

esquemas enfocados a prevenir infecciones en adultos suelen ser incompletos y, en general, muy deficientes¹⁹, favoreciendo que la respuesta inmune sea pobre, incluso en enfermedades infecciosas para las que no están diseñadas²⁰⁻²², un esquema de vacunación incompleto puede ser considerado un factor de riesgo parcialmente responsable de un desenlace fatal en grupos considerados vulnerables²³⁻²⁵.

En el presente estudio se demuestra que esta acción preventiva, pudiera representar una oportunidad para un resultado clínico favorable en los sujetos infectados por SARS-CoV-2. A diferencia de otros factores identificados en mortalidad por COVID-19, la vacunación contra influenza se puede considerar la que pudiera cumplirse con mayor proporción en comparación con el resto que requieren tratamiento a largo plazo, favoreciendo la pérdida de apego. Sin embargo, deberá existir una constante supervisión de los porcentajes de cobertura del esquema universal de vacunación para que esto se logre²⁶⁻²⁸.

En la población adulta es relativamente común que los esquemas de vacunación no se cumplan o se interrumpan

equivocadamente ante alguna enfermedad crónica o por toma de algún medicamento, aunque las recomendaciones, emitidas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), mencionan que la vacuna para influenza se puede aplicar a pesar de que el paciente cuenta con alguna enfermedad crónica o en tratamiento farmacológico.

Básicamente, el estado inmunológico del huésped que no recibe o no completa el esquema vacunal, es un factor que se reconoce como un favorecedor para el desarrollo de infecciones graves, debido a que estos pacientes, sobre todo los adultos, muestran inmunidad adaptativa suprimida y una respuesta inmunitaria innata excesivamente disfuncional. Se ha demostrado la coinfección de SARS-CoV-2 con otros patógenos respiratorios, incluida influenza, en más del 20% de los pacientes, coincidiendo con coberturas vacunales anti-influenza bajas en adultos (45% en Estados Unidos)²⁹. Otros autores en Italia reportan coberturas con vacuna anti-influenza del 37 al 67% dependiendo la región, ambas regiones (Estados Unidos e Italia), al igual que los datos obtenidos en nuestra muestra (mexicana), coinciden en las coberturas de vacunación contra influenza bajas y en ser considerados dentro de las zonas con mayor mortalidad por COVID-19.

Este estudio constituye un enfoque meramente asociativo, no causal, cuyos hallazgos sugieren que un porcentaje de los casos de mortalidad en nuestra población estudiada están asociados a la falta de vacunación contra influenza antes del inicio de la pandemia de COVID-19 (66% según la tasa de riesgo), cifras muy similares a las obtenidas con diabetes mellitus y menores a las de obesidad. Nuestros resultados son consistentes con los estudios que mencionan mayores tasas de mortalidad en edades arriba de los 65 años y, de manera más importante, entre los 70 y 80 años. En todos los grupos de edad, el menor porcentaje de inmunización contra influenza se presentó en sujetos que fallecieron^{30,31}.

Algunos estudios han enfocado sus análisis en definir si la vacunación contra influenza juega un papel protector para la enfermedad grave y mortalidad por COVID-19. Autores como Marín-Hernández et al.⁹, Amato et al.¹⁰ y Ragni et al.¹¹ coinciden en que, la cobertura de vacunación contra la influenza en la población mayor a 65 años puede considerarse un posible efecto protector para la mortalidad de COVID-19, además que encontraron una asociación con una propagación reducida y una expresión clínica menos grave de COVID-19. Estos resultados fueron similares en el estudio realizado en Estados Unidos por Zanettini et al.¹².

Otro argumento que puede apoyar esta asociación se presenta en la edad pediátrica, población en la que se observa que menos niños contraen COVID-19 y entre los infectados, presentan cuadros menos graves. La teoría basada en la fisiopatología establece que los niños tienen una fuerte respuesta inmunitaria debido a la inmunidad adquirida, secundaria a las vacunas vivas y a las infecciones respiratorias virales frecuentes, lo que probablemente conlleva a un control temprano de la infección en el lugar de entrada³². En adultos, y bajo esta premisa, algunos estudios han encontrado una probabilidad significativamente baja de tener una prueba positiva de SARS-CoV-2 en gente joven inmunizada contra influenza, e incluso en aquellos vacunados contra neumococo³³. El comparativo es tan importante que se ha reportado que el porcentaje

de sujetos no infectados por SARS-CoV-2 inmunizados contra influenza es del 93% vs. el 6,1% de sujetos infectados e inmunizados³⁴. Un aumento del 10% en la cobertura de vacunación contra la influenza se asocia con una reducción del 28% en tasa de mortalidad de COVID-19 en los ancianos^{34,35}.

Las principales limitaciones de nuestro estudio incluyen el hecho de que lo más probable es que la población estudiada deba aumentar. Además, la forma en que se obtuvo la información, al referirse a los registros clínicos, deja abierta la posibilidad de información que no puede ser corroborada. Nuestros resultados apuntan al hecho de que, aunque estábamos tratando con una población cautiva, el cumplimiento de la vacunación en la edad adulta es bajo.

Las evaluaciones de la asociación con la vacunación y muerte por COVID-19 se han realizado en cohortes poblacionales de tipo ecológico; este estudio se establece en un grupo de base hospitalaria, por lo que el resultado tiene valor desde el punto de vista clínico y preventivo.

Conclusiones

Aproximadamente el 65% de los casos de muerte por COVID-19 podrían estar asociados a un calendario de vacunación incompleto para influenza. Las estrategias deben diseñarse para mejorar el estado de vacunación de la población antes de que los pacientes enfermen COVID-19. De acuerdo con nuestros resultados y los obtenidos en otros estudios; debe incrementarse la cobertura de vacunación contra influenza, por la sencilla razón que parece mejorar el estado inmunitario en el paciente adulto mayor y de manera indirecta favorecer a un mejor curso clínico en quienes padecen COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:2006-11.
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-6.
3. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics.* 2020;145:1-3.
4. Universidad Johns Hopkins. (Baltimore, EE. UU.) autoridades locales. Última actualización de cifras 22 de septiembre de 2020 10:12 GMT).
5. Chang TS, Ding Y, Freund MK, Johnson R, Schwarz T, Yabu JM, et al. Prior diagnoses, and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System. medRxiv. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.03.20145581>.
6. Ho FK, Celis-Morales CA, Gray SR. Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19, and comparison to risk factors for influenza and pneumonia: results from a UK Biobank prospective cohort study. *BMJ Open.* 2020;10:e040402.

7. Medzikovic L, Cunningham CM, Li M, Amjedi M, Hong J, Ruffenach G, et al. Sex differences underlying preexisting cardiovascular disease and cardiovascular injury in COVID-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;148:25–33.
8. Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. Influenza immunization and COVID-19. *Vaccine.* 2020 Sep 3;38:6078–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.058>. Epub 2020 Jul 29.
9. Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol.* 2021;93:64–5, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26120>. Epub ahead of print. PMID: 32497290; PMCID: PMC7300995.
10. Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines (Basel).* 2020 Sep 16;8:535.
11. Ragni P, Marino M, Formisano D, Bisaccia E, Scaltriti S, Bedeschi E, et al. Association between Exposure to Influenza Vaccination and COVID-19 Diagnosis and Outcomes. *Vaccines (Basel).* 2020 Nov 12;8:675.
12. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EI, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv [Preprint].* 2020 Jun;26, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>.
13. Behrouzi B, Araujo Campoverde MV, Liang K, Talbot HK, Bogoch II, McGeer A, et al. Influenza Vaccination to Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1777–94.
14. Jang H, Ross TM. Preexisting influenza specific immunity and vaccine effectiveness. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:1043–51.
15. Dugan HL, Henry C, Wilson PC. Aging and influenza vaccine-induced immunity. *Cell Immunol.* 2020 Feb;348:103998, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103998>. Epub 2019 Oct 31; PMID: 31733824.
16. Poland GA. Influenza vaccine failure: failure to protect or failure to understand? *Expert Rev Vaccines.* 2018 Jun;17:495–502.
17. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger M-C, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75:1564–81.
18. Nüssing S, Sant S, Koutsakos M, Subbarao K, Nguyen THO, Kedzierska K, et al. Innate and adaptive T cells in influenza disease. *Front Med.* 2018 Feb;12:34–47.
19. Bouza E, Ancochea-Bermúdez J, Campins M, Eirós-Bouza JM, Fargas J, García Rojas A, et al. The situation of vaccines for the prevention of infections in adults: An opinion paper on the situation in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:333–64.
20. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009 Nov;22:1041–50.
21. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Aug;9:1763–73.
22. Wang Q, Fu T, Li X, Luo Q, Huang J, Sun Y, et al. Cross-immunity in Nile tilapia vaccinated with *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus iniae* vaccines. *Fish Shellfish Immunol.* 2020;97:382–9.
23. Butkeviciute E, Jones CE, Smith SG. Heterologous effects of infant BCG vaccination: potential mechanisms of immunity. *Future Microbiol.* 2018;13:1193–208.
24. Reyna FJ, Perez Peña RD, Galindo Delgado P, Limon-Rojas AE, Madrid-Marina V. Association between an Incomplete Vaccination Schedule and Nosocomial Sepsis among Children with Cancer. *World Journal of Vaccines.* 2013;3, <http://dx.doi.org/10.4236/wjv.2013.31002>.
25. Flores-Copete M, Reolid-Martínez R, López-García M, Alcantud-Lozano P, Mudarra-Tercero E, Azorín-Ras M, et al. Riesgo de enfermedad neumocócica en pacientes ancianos con y sin vacunación previa [Risk of pneumococcal disease in elderly patients with and without previous vaccination]. *Aten Primaria.* 2019 Nov;51:571–8.
26. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2018 May;35:541–7.
27. Shimizu K, Oniki K. [Development of a Novel Method for the Treatment and Prevention of Diabetes Mellitus]. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139:39.
28. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2:1143–211.
29. Singer BD. COVID-19 and the next influenza season. *Sci Adv.* 2020 Jul 29;6:eabd0086, <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>. PMID: 32789184; PMCID: PMC7399656.
30. Kommos FKF, Schwab C, Tavernar L, Schreck J, Wagner WL, Merle U, et al. The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Jul 20;117(29–30):500–6, <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2020.0500>. PMID: 32865490; PMCID: PMC7588618.
31. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015 May;45:1463–78, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00186214>. Epub 2015 Mar 18 PMID: 25792631.
32. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87:537–46.
33. Noale M, Trevisan C, Maggi S, Incalzi RA, Pedone C, Di Bari M, et al. The Association between influenza and pneumococcal vaccinations and SARS-CoV-2 Infection: data from the EPICoVID-19 Web- Based Survey. *Vaccines.* 2020;8:471, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030471>.
34. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020;8, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4).
35. Eldanasory OA, Rabaan AA, Al-Tawfiq JA. Can influenza vaccine modify COVID-19 clinical course? *Travel Med Infect Dis.* 2020 Sep-Oct;37:101872, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101872>. Epub 2020 Sep 5 PMID: 32896672.