

ORIGINAL

Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de la gripe grave



F.M. Escandell Rico^{a,*}, L. Pérez Fernández^b, L. Maciá Soler^a y J. Requena Puche^c

^a Departamento de Enfermería, Universidad de Alicante, Alicante, España

^b Departamento de Salud de Orihuela, Centro de Salud Almoradí, Orihuela, Alicante, España

^c Departamento de Salud de Elda, Hospital General Universitario de Elda, Elda, Alicante, España

Recibido el 10 de noviembre de 2021; aceptado el 4 de enero de 2022

Disponible en Internet el 12 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Influenza;
Vacunación repetida;
Efectividad de la
vacuna;
Hospitalización

Resumen

Introducción: La gripe es una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y de máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios. La vacuna de la gripe puede tener una gran variabilidad cada temporada, por lo que nuestro objetivo fue conocer la efectividad de la vacuna de la gripe de la temporada 2017/2018 para la prevención de casos graves de gripe en un hospital general de agudos de 385 camas.

Material y método: Estudio de casos y controles. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados con gripe confirmada por el laboratorio durante la temporada 2017/2018. Los que cumplieron criterios de caso grave de gripe se consideraron caso. Los que no cumplían criterios de gravedad se consideraron controles. Se calculó los factores asociados con el desarrollo de la gripe grave.

Resultados: La efectividad ajustada por grupo de edad y comorbilidad fue del 60,7% (20,5-80,5). Los grupos de vacunados/as y no vacunados/as fueron diferentes en cuanto a edad ($p < 0,0381$). Se concentraron la mayor proporción de casos en los mayores de 65 años (45,5%). El estado de vacunación frente a la gripe grave resultó ser un factor protector independiente (OR=0,746; 0,694-0,831).

Conclusiones: La efectividad de la vacunación antigripal proporcionó una mayor protección contra la infección, y redujo la gravedad de la gripe en los pacientes hospitalizados. Estos hallazgos deberían tenerse en cuenta para mejorar las estrategias de vacunación y alcanzar mejores coberturas vacunales en la población de riesgo.

© 2022 FECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francisco.escandell@ua.es (F.M. Escandell Rico).

KEYWORDS

Influenza;
Repeated
vaccination;
Vaccine
effectiveness;
Hospitalization

Effectiveness of influenza vaccine in preventing severe influenza**Abstract**

Introduction: Influenza is one of the diseases with the greatest epidemiological impact and the greatest relevance in the management of health services. The flu vaccine can have great variability each season, so our objective was to know the effectiveness of the flu vaccine for the 2017/2018 season for the prevention of severe cases of flu in a general acute hospital in 385 beds.

Material and method: Case control study. All hospitalized patients with laboratory confirmed influenza during the 2017/2018 season were included. Those who met the criteria for a severe case of influenza were considered cases. Those that did not meet the severity criteria were considered controls. The factors associated with the development of severe influenza were calculated.

Results: The effectiveness adjusted by age group and comorbidity was 60.7% (20.5-80.5). The vaccinated and unvaccinated groups were different in terms of age ($P < .0381$). The highest proportion of cases were concentrated in those over 65 years of age (45.5%). Vaccination status against severe influenza was found to be an independent protective factor (OR = .746; .694-.831).

Conclusions: The effectiveness of influenza vaccination provided greater protection against infection and reduced the severity of influenza in hospitalized patients. These findings should be considered to improve vaccination strategies and achieve better vaccination coverage in the population at risk.

© 2022 FECA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La gripe se considera en España, uno de los principales problemas de salud pública, debido a su alta capacidad de transmisión, morbilidad y repercusión sobre la mortalidad, con una incidencia anual que se sitúa entre el 10 y el 20%¹. En términos epidemiológicos, la enfermedad se manifiesta en forma de brotes de intensidad variable durante los meses fríos. Puede afectar a cualquier grupo de edad, causar epidemias y brotes anuales que se presentan en diferentes patrones estacionales, dependiendo de la región del mundo². La duración de las epidemias dura aproximadamente 4 meses, aunque el pico de incidencia se concentra en un periodo de uno a 2 meses, desde la semana epidemiológica 40 de un año a semana 20 del año siguiente (de octubre a mayo). En los periodos estivales se mantiene habitualmente una vigilancia virológica inter-temporada².

El virus de la gripe experimenta variaciones antigénicas frecuentes, lo que obliga a actualizar los antígenos contenidos en la vacuna para asegurar que las respuestas inmunitarias inducidas protejan frente a las cepas circulantes³. Existen 3 tipos de virus de gripe estacional: A, B y C, siendo los de tipo A y B los más frecuentes y las que provocan brotes. Las enfermedades por gripe A o B que requirieron asistencia médica tanto en niños como en adultos fueron similares en cuanto a sintomatología, gravedad y tasa de complicaciones relacionadas con la gripe⁴⁻⁶.

El diagnóstico de gripe es fundamentalmente clínico, sobre todo durante los picos de la gripe estacional o en brotes epidémicos. Se recomienda realizar un test diagnóstico a todos los pacientes con fiebre y cuadro gripal que requieran hospitalización. La muestra respiratoria (exudado

nasal, faríngeo o muestra profunda en pacientes intubados) se debe obtener lo antes posible e iniciar inmediatamente tratamiento antiviral empírico⁷. Los métodos moleculares basados en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) son el «gold standard» para el diagnóstico de la gripe. En cambio, los métodos inmunocromatográficos y el cultivo clásico son poco sensibles, por lo cual un resultado negativo no excluye la infección activa^{7,8}.

La gripe tiene una mayor incidencia, complicaciones, hospitalizaciones y fallecimientos en los grupos de riesgo, principalmente los mayores de 65 años, niños, enfermos crónicos y embarazadas⁷⁻¹². El impacto total de una epidemia de gripe en los países industrializados puede llegar a 56,7 millones de euros por millón de habitantes¹³. En la Unión Europea, el coste directo de la gripe se estimó en 11.800 millones de euros¹³.

La Organización Mundial la Salud (OMS) y el Consejo Europeo han señalado que la forma más eficaz de prevenir la enfermedad y sus consecuencias es la vacunación, siendo además una de las herramientas más coste-efectivas¹⁴. La OMS realiza consultas técnicas en febrero y septiembre de cada año para recomendar los virus a incluir en la vacuna antigripal de las siguientes temporadas en el hemisferio norte y sur, respectivamente¹⁵⁻¹⁷. La vacunación debería ser prioritaria, siendo la gripe una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios¹⁸.

La efectividad vacunal (EV) de la vacuna de la gripe puede tener una gran variabilidad cada temporada dependiendo de la concordancia entre las cepas vacunales y las circulantes, por lo que es importante conocerla año tras año.

Así mismo, es igualmente de interés conocer cuál es la EV en cuanto a la prevención de casos de enfermedad grave. Aunque algunos estudios ponen en duda que la vacunación mitigue la gravedad y la carga de mortalidad por gripe¹⁹, los brotes de gripe incrementan la demanda asistencial con el consecuente aumento del coste económico, sanitario y social^{20,21}.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer la efectividad de la vacuna de la gripe de la temporada 2017/2018 para la prevención de casos graves de gripe en un hospital general de agudos.

Material y métodos

Diseño y sujetos de estudio

Se realizó un estudio observacional de casos y controles en el Departamento de Salud de Elda, que abarca una población de 180.000 habitantes. El periodo de estudio estuvo comprendido entre la semana epidemiológica 40 a la semana 20 de la temporada 2017/2018. Se incluyeron todos/as los/las pacientes ingresados/as en el hospital al menos 24 h que tuvieron gripe confirmada por el laboratorio, de ambos sexos y sin límite de edad. Se consideraron casos aquellos que cumplieron los criterios de caso grave hospitalizado confirmado de gripe, definidos según el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España⁸:

Criterio clínico

Personas que presentan un cuadro clínico compatible con gripe y que requieren ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico que presentan: neumonía, fallo multiorgánico, *shock séptico* o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Personas que desarrollan el cuadro anterior durante su ingreso hospitalario por otro motivo. Personas con gripe confirmada que fallecen durante su estancia hospitalaria y tienen confirmación de gripe, según alguno de los criterios del laboratorio.

Criterio del laboratorio

Al menos uno de los 4 siguientes:

- Aislamiento del virus de la gripe a partir de una muestra clínica respiratoria.
- Detección ARN viral en un extracto de muestra clínica respiratoria.
- Detección de los antígenos virales en células infectadas procedentes de una muestra clínica respiratoria por inmunofluorescencia directa.
- Respuesta específica de anticuerpos frente a los diferentes tipos y subtipos virales: aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos neutralizantes frente a virus de la gripe.

Se consideraron controles aquellos/as pacientes ingresados/as en el hospital al menos 24 h que tuvieron gripe confirmada por el laboratorio y que no cumplían los criterios de caso grave hospitalizado confirmado de gripe.

La recogida de la información de los/las paciente se llevó a cabo en el marco del Programa de Vigilancia Epidemiológica de la gripe que se realiza anualmente. La infección

por el virus de la gripe se detectó mediante reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) en el laboratorio de microbiología a partir de una muestra clínica de frotis nasofaríngeo de pacientes con enfermedad similar a la gripe, según la definición de caso de la Unión Europea²². También se determinó el tipo de virus (A o B). La recogida de las variables se llevó a cabo de manera retrospectiva una vez finalizada la epidemia de gripe. El estado de vacunación frente a la gripe en la temporada se obtuvo del Registro de Vacunas Nominal. Se consideró vacunadas a las personas que habían recibido una dosis de vacuna antigripal al menos 14 días antes del inicio de los síntomas. El resto de las variables clínico-epidemiológicas recogidas se obtuvieron de la historia clínica informatizada del hospital. Se consideró comorbilidad el presentar al menos una de las siguientes condiciones: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular (excepto hipertensión arterial), diabetes mellitus, obesidad mórbida, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática, cáncer o embarazo.

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Elda con el código GRD 1.0. Se consideraron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, dispuestas por la Declaración de Helsinki como modo de participación en el estudio. En todo momento los participantes estuvieron identificados con un código propio del estudio de forma que todos llevaron las siglas GRD y a continuación tres números de forma correlativa (GRD001, GRD002, etc.). En el procesamiento de los datos y estrategias de análisis se respetó la confidencialidad de los participantes.

Análisis de datos

Se realizó un estudio descriptivo de todos/as los/las pacientes incluidos/as según el estado de vacunación, y se comparó si había diferencias entre ellos/ellas utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Para estudiar la asociación entre el desarrollo de gripe grave y los distintos posibles factores asociados (vacunación frente a la gripe, sexo y edad) se calcularon la *odds ratio* (OR) cruda mediante regresión logística. En el modelo de regresión logística se introdujeron aquellas características que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de personas vacunadas y no vacunadas, y aquellas que se asociaron de forma significativa al desarrollo de gripe grave. La efectividad vacunal se calculó según la fórmula²¹: $EV = (TANV - TAV) / TANV \times 100$. Donde EV: efectividad vacunal; TANV: tasa de ataque en no vacunados y TAV: tasa de ataque en vacunados. El nivel de significación estadística utilizado fue de $p < 0,05$. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics v.25.0.

Resultados

Durante la temporada 2017/2018, la cobertura vacunal alcanzada en todo en todo el Departamento de Salud de

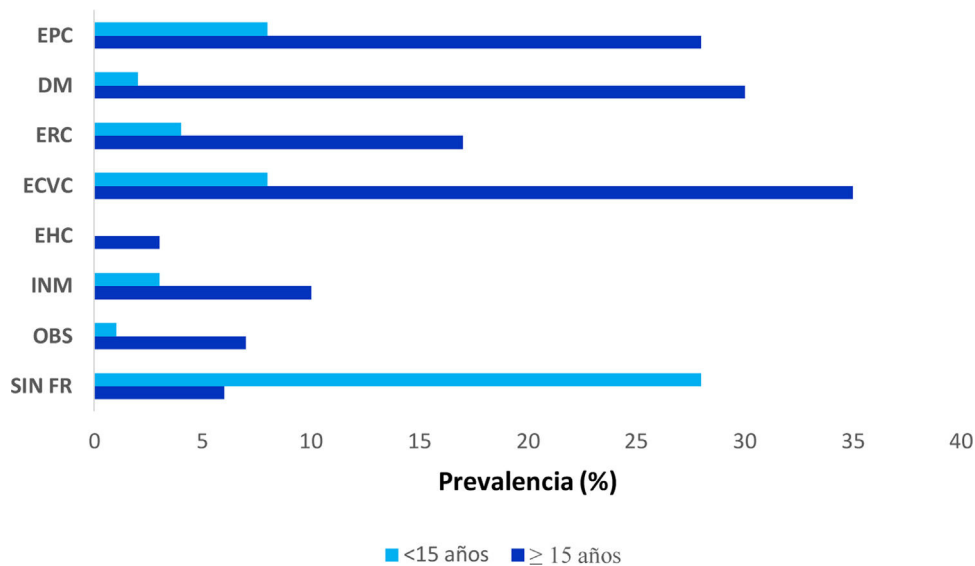


Figura 1 Prevalencia de factores de riesgo por grupos de edad. 2017-2018. Estudio.

DM: diabetes mellitus; ECVC: enfermedad cardiovascular; EHC: enfermedad hepática; EPC: enfermedad pulmonar crónica; ERC: enfermedad renal crónica; INM: enfermedad inmunológica; OBS: obesidad; SIN FR: sin factores de riesgo.

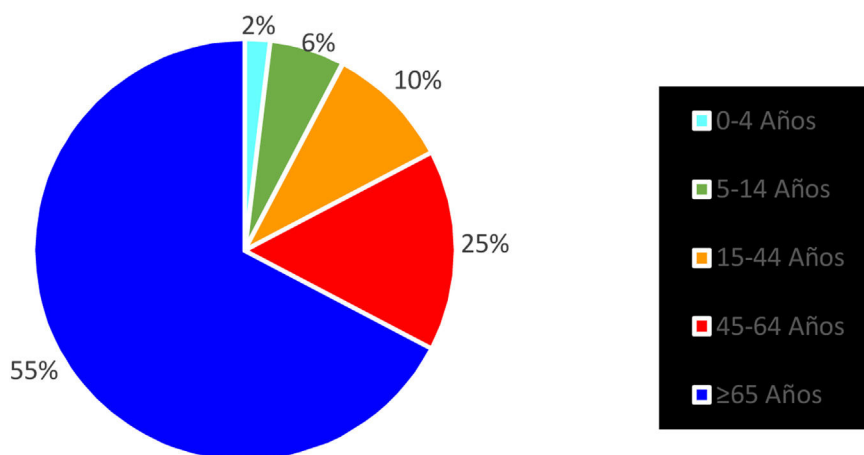


Figura 2 Porcentaje de casos graves hospitalizados de gripe por grupos de edad. 2017-2018. Estudio.

Elda, en personas mayores de 65 años, fue del 52%. La tasa de ataque fue de 0,23 por 100 habitantes y la efectividad vacunal del 38%.

Del total de la población del Departamento de Salud de Elda, se incluyeron en el estudio 426 pacientes, 215 varones y 211 mujeres, que ingresaron con sospecha de gripe en el centro durante la temporada 2017/2018, de los cuales solo 279 fueron gripe confirmada por el laboratorio.

La población de estudio estuvo formada por una muestra de 279 pacientes. La mediana de edad fue de 65 años (IC 95%: 45-78). Se determinó en todos los casos el tipo de gripe y en el 100% fue del tipo A. El tiempo medio de ingreso en las unidades médicas fue de 5,16 días. En la temporada 2017/2018, tenían indicación de vacunación 193 (45,3%) pacientes.

A continuación, en la [figura 1](#), se muestran los factores de riesgo de la población incluida en el estudio. Destacan en los pacientes de 15 o más años la enfermedad vascular

crónica (35%) y la diabetes (30%). Y en menores de 15 años destacaron la enfermedad cardiovascular crónica (8%) y la enfermedad pulmonar crónica (7%).

En la siguiente [figura 2](#), se presenta los porcentajes de casos graves hospitalizados de gripe por grupos de edad, en la temporada 2017-18 (figs. 3 y 4, figura 4)

Las características de los/las pacientes incluidos/as, según el estado de vacunación, se muestran en la [tabla 1](#). Los grupos de vacunados/as y no vacunados/as fueron diferentes en cuanto a edad ($p < 0,0381$). No hubo diferencias significativas con respecto al sexo ($p = 0,4832$).

Se concentraron la mayor proporción de casos en los mayores de 65 años (45,5%). De los casos confirmados, 77 (27,5%) fueron casos graves de gripe (casos) y precisaron ingreso en la UCI, y 202 (72,4%) fueron casos no graves (controles).

En la [tabla 2](#) observamos los factores asociados con el desarrollo de la gripe grave ($n = 279$).

Tabla 1 Características vacunación

	Total N.º (%)	Vacunados N.º (%)	No vacunados N.º (%)	Valor de p*
Sexo				
Varón	140 (50,1)	55 (39,1)	86 (60,9)	0,4832
Mujer	139 (49,8)	53 (38,4)	85 (61,6)	
Edad				
≥ 65	156 (55,9)	62 (40,1)	93 (59,9)	0,0381
< 65	123 (44)	46 (37)	78 (63)	

* Test Chi-cuadrado, $p \leq 0,05$.**Tabla 2** Factores asociados con el desarrollo de la gripe grave

	Gripe grave ^a n = 77 N.º (%)	Gripe no grave ^b n = 202 N.º (%)	ORc (IC 95%)	Valor de p*	ORa (IC 95%)	Valor de p**
Edad						
< 65	30 (45,5)	91 (46,5)	1	0,144	1	0,212
≥ 65	47 (54,5)	111 (53,5)	0,793 (0,541-1,162)		0,814 (0,756-1,379)	
Sexo						
Varón	42 (54,4)	108 (53,5)	0,814 (0,944-1,265)	0,144	0,848 (0,996-1,379)	0,231
Mujer	35 (45,5)	94 (46,5)	1		1	
Vacunados						
Sí	31 (39)	62 (30,7)	0,884 (0,764-0,917)	0,021	0,746 (0,694-0,831)	0,018
No	46 (61)	140 (69,3)	1		1	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ORa: *odds ratio* ajustada por vacunación, grupo de edad y sexo; ORc: *odds ratio* cruda.^a N.º: número de pacientes con gripe grave (casos)^b N.º: número de pacientes con gripe no grave (control).

* Nivel de significación estadística.

** Nivel de significación estadística ajustada.

Discusión

En este estudio se ha estimado que la efectividad vacunal ajustada por grupo de edad y género para prevenir casos confirmados de gripe grave en pacientes hospitalizados/as en la temporada 2017/2018 fue del 26% (17-31). Cuando analizamos los factores asociados con el desarrollo de gripe grave, observamos que el estado de vacunación frente a la gripe grave resultó ser un factor protector independiente (OR = 0,746; 0,694-0,831). Este efecto protector de la vacuna, también se puede observar en otros estudios²⁴⁻²⁶, donde independientemente del estado de vacunación de un paciente para la temporada anterior, la vacunación de la temporada actual se asocia con una reducción de la gravedad²⁴ y mayor protección contra la infección²⁵.

En España, según datos de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la cobertura vacunal alcanzada en personas mayores de 65 años fue del 54,2%²², y en nuestro departamento fue del 52,0%. Así pues, debería ser prioritario aunar esfuerzos para aumentar la cobertura de vacunación en el grupo de 65 años o más de edad, con la finalidad de ir acercándose al objetivo establecido por la OMS de lograr coberturas de al menos el 75% en el grupo de mayores²⁷.

Al igual que otros estudios²²⁻²⁷, el aumentar la cobertura vacunal en los grupos de riesgo, podría reducir la gravedad de la enfermedad si tenemos en cuenta que, en nuestro estudio, el 54,5% de los casos de gripe grave se dieron en el grupo de mayores de 65 años y presentaban factores de riesgo de complicaciones de gripe. Entre los factores de riesgo, destacamos las enfermedades cardiovasculares con un 27,4%, seguidas de cáncer con un 12,7% y la diabetes con un 10,4%.

En general, la efectividad vacunal para prevenir casos confirmados de gripe grave no es muy elevada. Podría haber influido el momento, la duración, la intensidad de las temporadas de gripe y los virus circulantes predominantes. Este aspecto también se menciona en otros estudios²⁸ realizados en el hemisferio sur (Australia, Chile, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Por lo tanto, parece que la actividad en un país no es indicativa de la actividad en otro país, incluso cuando las temporadas de gripe son contemporáneas. Otros estudios²⁹ multicéntricos de casos y controles realizados en Europa, sugieren que la vacunación previa puede tener un efecto en la efectividad vacunal de la temporada actual entre la población destinataria de la vacunación contra la gripe. En cambio, otro estudio realizado en un hospital en Japón³⁰, se observó un efecto negativo de la vacunación anterior sobre

la efectividad de la vacuna de la temporada actual en individuos no infectados, pero no en individuos infectados con el virus de la gripe A en la temporada anterior.

Las limitaciones vienen dadas fundamentalmente porque, aunque en el estudio multivariante se incluyeron los principales factores de confusión, podrían existir otras variables confusoras que influyeran en el estado de vacunación y en el desarrollo de gripe grave, que no se hayan tenido en cuenta, como recibir o no tratamiento antiviral, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario o el estado de vacunación frente al neumococo. También podría haber influido en la efectividad vacunal: el momento, la duración, la intensidad de las temporadas de gripe y los virus circulantes predominantes.

En conclusión, la efectividad de la vacunación antigripal proporcionó una mayor protección contra la infección y redujo la gravedad de la gripe en los pacientes hospitalizados. Estos hallazgos deberían tenerse en cuenta para lograr una cobertura de vacunación mayor en los grupos de riesgo, con el objetivo final no solo de disminuir los casos de gripe, sino también la gravedad de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2269–77, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1182275>.
- World Health Organization. International travel and death. Influenza seasonal [consultado Ene 2018] Disponible en: http://www.who.int/ith/diseases/influenza_seasonal/en/.
- Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol*. 2018;31:174–83, <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2017.0141>.
- Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004–2005 through 2007–2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:37–43, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00263.x>.
- Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One*. 2015;10:e0136186, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136186>.
- de Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ultsch B, Dolk FCK, Crépey P, et al. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17:249–65, <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1343145>.
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1166–9, <http://dx.doi.org/10.1086/317425>.
- Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España [consultado 12 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSalud>
- PublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-anuales.aspx
- World Health Organization. Media centre. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. 2017 [consultado Mar 2018] Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2017/flu/en/>
- Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: A revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:13–8.
- Delgado-Sanz C, Mazagatos-Ateca C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. Illness Severity in Hospitalized Influenza Patients by Virus Type and Subtype, Spain, 2010–2017. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:220–8, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2602.181732>.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Breesee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2017;66:1–20, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6602a1>.
- Commission of the European Communities. Proposal for a council recommendation on seasonal influenza vaccination. Brussels, July13, 2009 [consultado May 2018] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/Influenza/docs/seasonflu_rec2009_en.pdf
- Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. 2006;24:6812–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.042>.
- McLean HQ, Meece JK, Belongia EA. Influenza vaccination and risk of hospitalization among adults with laboratory confirmed influenza illness. *Vaccine*. 2014;32:453–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.060>.
- Council of the European Union. Council conclusions on vaccinations as an effective tool in public health. Employment, Social policy, Health and Consumer Affairs Council meeting. Bruselas: Council of the European Union; 2014.
- World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season. 2012 [consultado Mar 2018] Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2012_13_north/en/
- Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Influenza vaccination. Effectiveness of current vaccines and future challenges [Article in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:480–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.011>.
- Baum U, Kulathinal S, Auranen K. Spotlight influenza: Estimation of influenza vaccine effectiveness in elderly people with assessment of residual confounding by negative control outcomes, Finland, 2012/13 to 2019/20. *Euro Surveill*. 2021;26:2100054, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.36.2100054>.
- Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A, Spanish Influenza Surveillance System. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010–2016. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:161–70, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12499>.
- Oresteina WA, Bernier RM, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO*. 1985;63:1055–68.
- Coberturas de vacunación frente a gripe en ≥ 65 años, personas de 60–64 años, embarazadas y personal sanitario. Comunidades autónomas. Campaña 2018–2019. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública [consultado 12 Oct 2019] Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla13.pdf>

23. European Commission. Commission Regulation (EC) No. 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Official Journal of the European Union. 6.7.2018: L 170/1 [consultado 12 Abr 2019] Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=24>.
24. Gras-Valentí P, Chico-Sánchez P, Algado-Sellés N, Gimeno-Gascón MA, Gabriel Mora-Muriel J, Sánchez-Payá J. Efectividad de la vacuna de la gripe para prevenir casos graves. Temporada 2018/2019. Gac Sanit. 2021;35:339–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.02.008>.
25. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: A systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2019;17:9, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1239-8>.
26. Kissling E, Nunes B, Robertson C. Estudio de casos y controles multicéntrico I-MOVE 2010/11 a 2014/15: ¿hay una disminución dentro de la temporada de la efectividad de la vacuna de tipo /subtipo de influenza con el aumento del tiempo desde la vacunación? Eurosurveillance. 2016;21 [consultado 22 Abr 2020] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21448>.
27. World Health Organization. Methods for assessing influenza vaccination coverage in target groups. Geneva: WHO [consultado 12 Sep 2019] Disponible en: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/317344/Methods-assessing-influenza-vaccination-coverage-target-groups.pdf?ua=1.
28. Sullivan SG, Arriola CS, Bocacao J, Burgos P, Bustos P, Carville KS, et al. Heterogeneity in influenza seasonality and vaccine effectiveness in Australia, Chile, New Zealand and South Africa: early estimates of the 2019 influenza season. Euro Surveill. 2019;24:1900645, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.45.1900645>.
29. Valenciano M, Kissling E, Larrauri A. Exploración del efecto de la vacunación antigripal inactivada anterior sobre la eficacia de la vacuna antigripal estacional contra la gripe atendida por un médico: Resultados del estudio europeo de casos y controles con prueba negativa multicéntrica I-MOVE, 2011/2012-2016/2017. Influenza y otros virus respiratorios. 2018;12:567–81, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12562>.
30. Saito N, Komori K, Suzuki M. Impacto negativo de la vacunación previa contra la influenza en la vacunación actual contra la influenza entre las personas infectadas y no infectadas en la temporada anterior: un estudio de casos y controles con prueba negativa en Japón. Vacuna. 2017;35:687–93.