

DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN Y REFLEXIÓN SOBRE LA

vacunación antigripal

en España



Documento de actualización y reflexión sobre la vacunación antigripal en España

© De los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª – 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
www.esmon.es

ISBN: 978-84-17394-12-7
DL B 15562-2018

Este documento ha sido elaborado por iniciativa de la Asociación Española de Vacunología (AEV), con la colaboración de Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) y Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG). El proyecto y la escritura de este documento han sido financiados gracias a una contribución no restringida proporcionada por Sanofi-Aventis S.A. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en él corresponden exclusivamente a sus autores. Sanofi-Aventis S.A. declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de las mismas.

Los datos de esta publicación pueden hacer referencia a productos farmacéuticos o indicaciones, antes de prescribir cualquier medicamento, por favor revise la ficha técnica vigente en su país.

Las opiniones o juicios de valor expresados por los autores no son responsabilidad del editor.

RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS. Esta publicación no puede ser reproducida en parte o totalmente, ni memorizado en sistemas de archivo o transmisión en cualquier forma o medio, electrónico, mecánico, fotocopia o cualquier otro sin previo y expreso permiso por escrito a los autores.

DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN Y REFLEXIÓN SOBRE LA

vacunación antigripal en España

Amós García¹, María Fernández Prada¹, Javier Aristegui²,
David Moreno², Esther Redondo³, Isabel Jimeno⁴,
Manuel García Cenoz⁵, José Antonio López Trigo⁶

¹Asociación Española de Vacunología

²Asociación Española de Pediatría

³Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

⁴Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

⁵Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene

⁶Sociedad Española de Geriátría y Gerontología

Contenido

1. Introducción.....	9
2. Objetivo de este documento	10
3. La gripe.....	11
3.1. El virus de la gripe	11
3.2. Transmisión	12
3.3. Características clínicas y sintomatología	12
3.4. Diagnóstico	13
3.5. Tratamiento	13
3.6. Medidas preventivas.....	14
4. Epidemiología. Carga e impacto de la gripe	15
4.1. Impacto en la población	15
4.2. Impacto económico.....	16
5. Grupos de riesgo	18
5.1. Personas mayores de 60 años	18
5.2. Personas con enfermedades crónicas y personas inmunodeprimidas	20
5.2.1. Enfermedades crónicas cardiovasculares	20
5.2.2. Enfermedades crónicas neurológicas.....	21
5.2.3. Enfermedades crónicas pulmonares	21
5.2.4. Enfermedades metabólicas (incluida la diabetes <i>mellitus</i>).....	22
5.2.5. Obesidad mórbida.....	22
5.2.6. Insuficiencia renal	23
5.2.7. Hemoglobinopatías y anemias	23
5.2.8. Asplenia	23
5.2.9. Enfermedad hepática crónica	23
5.2.10. Enfermedades neuromusculares graves	24
5.2.11. Inmunodepresión.....	24
5.2.12. Cáncer	24
5.2.13. Implante coclear o en espera de este	25
5.2.14. Cromosomopatías	25
5.2.15. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana.....	25
5.3. Niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años) en tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico	25
5.4. Convivientes de pacientes con patologías de riesgo	26
5.5. Embarazadas	26

5.6. Personal sanitario	28
5.7. Otros grupos	29
6. Vacunación contra la gripe.....	30
6.1. Importancia de la vacunación	30
6.2. Tipos de vacunas antigripales.....	30
6.2.1. Vacunas de virus inactivados	30
6.2.2. Vacunas de virus atenuados	32
6.2.3. Otros tipos de vacunas antigripales	32
6.2.4. Vacunas antigripales en desarrollo	33
6.3. Efectividad.....	35
6.4. Seguridad.....	38
6.5. Contraindicaciones y precauciones	38
6.5.1. Contraindicaciones permanentes.....	38
6.5.2. Contraindicaciones temporales.....	38
6.5.3. Precauciones.....	39
6.6. Composición actual de la vacuna antigripal	39
6.7. Vacunas disponibles en España	40
7. Recomendaciones de vacunación	42
7.1. Recomendaciones actuales de la vacunación contra la gripe en España	44
7.2. Nuevas recomendaciones/indicaciones de la vacunación contra la gripe en España	45
7.3. Otras consideraciones sobre la vacunación antigripal en España.....	47
7.3.1. Consideraciones generales.....	47
7.3.2. Consideraciones sobre la vacunación en población infantil	47
7.3.2.1. Vacunación infantil como medida de prevención individual	49
7.3.2.2. Vacunación infantil como medida preventiva en la población adulta.....	49
7.3.2.3. Vacunas disponibles para menores de 18 años autorizadas actualmente en España para la temporada 2017/2018	50
7.4. Cobertura vacunal en grupos de riesgo	50
7.4.1. Personas mayores de 65 años	50
7.4.2. Personal sanitario	52
7.4.3. Personas con enfermedades crónicas e inmunodeprimidas.....	54
7.4.4. Embarazadas	54
8. Estrategias para aumentar la cobertura vacunal	56
8.1. Estrategias generales	56
8.2. Estrategias dirigidas a grupos concretos	57
8.2.1. Embarazadas	57
8.2.2. Personal sanitario	57
9. Conclusiones	59
10. Bibliografía	61

Abreviaturas y siglas

CDC	Centers for Disease Control and Prevention (EE.UU.)
CGHCG	Casos graves hospitalizados confirmados de gripe
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
HA	Hemaglutinina
INE	Instituto Nacional de Estadística
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NA	Neuraminidasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
UE	Unión Europea
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

1. Introducción

La gripe es la enfermedad inmunoprevenible más frecuente en los países desarrollados. Es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias que puede afectar a personas de todas las edades y dar lugar a epidemias¹. Actualmente circulan entre la población dos subtipos de virus A, el A(H1N1) y el A(H3N2), y dos linajes de virus de tipo B, B(Yamagata) y B(Victoria). El virus de tipo A ha sido responsable de todas las pandemias conocidas¹.

Aunque la sintomatología habitualmente es leve y la enfermedad se resuelve en el plazo de unos días, en algunos casos se desarrollan complicaciones, predominantemente respiratorias, que pueden requerir ingreso hospitalario y causar en último extremo la muerte del paciente². La gripe afecta anualmente a un 5%-15% de la población y puede llegar a superar el 50% en grupos cerrados, como internados escolares o residencias de ancianos^{1,2}. En España, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se han observado en niños menores de 15 años³. La incidencia global de gripe ajustada por edad en la temporada 2016/2017 fue de 1.649,96 casos por cada 100.000 habitantes. Asimismo, se registraron 2.874 casos de enfermedad grave y 464 muertes (17%), que se dieron mayoritariamente entre las personas ≥ 64 años que presentaban patología crónica³.

La vacunación antigripal es la forma más efectiva de prevenir la enfermedad y sus complicaciones^{4,5}. Desde que se introdujo en España a

principios de los años 80, la vacuna antigripal ha demostrado ser eficaz tanto en jóvenes, adultos como en personas mayores, con porcentajes de protección que varían entre el 30% y el 74%, dependiendo de la temporada y la concordancia de la vacuna⁶. Asimismo, se estima que la vacunación antigripal reduce en un 80% el número de hospitalizaciones por neumonía en personas mayores de 65 años y alrededor de un 22% la mortalidad en mayores de 75 años con enfermedades crónicas⁷⁻¹⁰.

En España, según el Informe de Vigilancia de la Gripe del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), casi el 50% de los pacientes fallecidos en la temporada 2016/2017, pertenecientes a grupos de riesgo en los que estaba recomendada la vacunación, no habían recibido ningún tipo de vacuna antigripal esa temporada³. En la presente temporada, hasta finales de febrero de 2018 (semana 7), 547 de las 636 defunciones registradas eran pacientes de grupos de riesgo y el 49% de ellos no había recibido la vacuna de esta temporada. Por otra parte, la vacunación antigripal en los grupos de riesgo menores de 65 años se encuentra lejos de las cifras deseables. Hay que recordar la importancia de la vacunación anual en estos grupos, dado que la gripe puede originar complicaciones o agravar las enfermedades de base. Es también necesario mencionar la situación de la vacunación en el personal sanitario, puesto que tanto en España como en otros países de nuestro entorno, la cobertura no suele superar el 20%-30%^{7,11-13}.

2. Objetivo de este documento

El presente documento pretende contribuir al cumplimiento de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respecto al objetivo de conseguir una cobertura vacunal frente la gripe del 75% en personas mayores de 65 años y en la población de alto riesgo y de aumentar de manera significativa la cobertura vacunal en los profesionales sanitarios¹⁴. El Grupo de Estudio de la Gripe (GEG) y las sociedades científicas y organizaciones profesionales que firman conjuntamente el presente documento están convencidos de la necesidad imperiosa de tra-

bajar colectivamente, para desarrollar estrategias y acciones que permitan conseguir dicha cobertura de vacunación. Asimismo, este documento pretende destacar la importancia de concienciar a los profesionales de la salud y a la población en general sobre la gripe, sus complicaciones y los beneficios de la vacunación anual. Como se ha mencionado en la introducción, la gripe estacional tiene un gran impacto sanitario en la población, especialmente en los grupos más vulnerables, y acarrea un elevado coste económico, social y laboral.

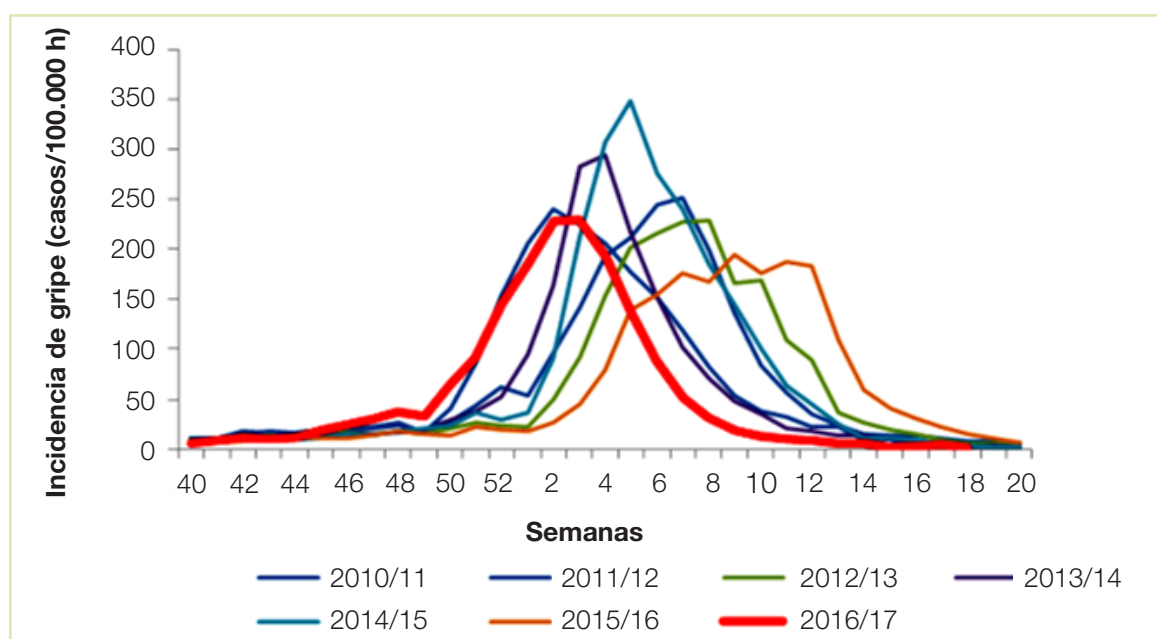
3. La gripe

La gripe es una enfermedad febril aguda causada por el virus de la gripe. Se presenta en forma de brotes epidémicos estacionales. En los climas templados del hemisferio norte, las epidemias tienen lugar durante los meses de invierno (generalmente desde noviembre hasta marzo) y la mayor parte de los casos aparecen en un periodo de unas 6 a 8 semanas. Sin embargo, el inicio de este periodo y la extensión y la gravedad de cada epidemia de gripe estacional varían de un año a otro (Figura 1)¹.

3.1. El virus de la gripe

El virus de la gripe es un virus ARN perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Se clasifica en tres tipos: A, B y C (aunque hay pruebas de la existencia de un cuarto tipo, D¹⁶). Los tipos A y B son los responsables de la mayor parte de las infecciones en humanos y los causantes de las epidemias estacionales¹⁷. Mientras que el virus de tipo A infecta diferentes especies de aves y mamíferos,

Figura 1. Incidencia semanal de gripe. Sistema centinela de vigilancia de gripe en España. Temporadas 2010/11 a 2016/17.



Fuente: Instituto de Salud Carlos III¹⁵.

Se observa la onda epidémica en las semanas invernales en las últimas siete temporadas. Destaca la heterogeneidad en el inicio, fin y pico de la onda.

incluidos los humanos, los virus de tipo B y C se han adaptado y se aíslan casi exclusivamente en el hombre^{18,19}.

El virus de la gripe A se clasifica en subtipos en función de las diferentes combinaciones de dos glicoproteínas de su superficie —la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N)—, proteínas que tienen una especial relevancia en la capacidad infectiva de los virus y contra las que los seres humanos producen anticuerpos protectores. Desde el descubrimiento de los virus de la gripe, solo 3 subtipos (H1N1, H2N2 y H3N2) han tenido una circulación sostenida entre la población humana²⁰. En la actualidad, dos de estos subtipos —A(H1N1) (virus causante de la pandemia de 2009) y A(H3N2)— circulan entre la población y son los únicos que siguen un patrón epidemiológico en humanos y se consideran endémicos¹⁸. Los virus de tipo B se dividen en dos grandes linajes antigénicamente diferentes —B(Yamagata) y B(Victoria)—, que han circulado desde el año 1985^{21,22}.

El virus de la gripe presenta importantes tasas de mutación espontánea, lo que origina cambios en su genoma²³. Estas mutaciones dan lugar a variaciones en las glicoproteínas de la superficie del virus y pueden conferirles ventajas selectivas que les permiten evadir la inmunidad preexistente de los huéspedes que infectan. Estas variaciones antigénicas pueden ser pequeñas modificaciones que se van acumulando progresivamente de una temporada a otra (*antigenic drift* o deriva antigénica) o modificaciones importantes debidas a reorganizaciones del genoma (*antigenic shift* o salto antigénico), que suelen afectar de forma particular a la proteína HA y que provocan la aparición de nuevas estirpes de virus. Estos nuevos subtipos virales son los que pueden originar pandemias^{17,24-26}.

3.2. Transmisión

El mecanismo principal de transmisión de la gripe es a través de las microgotas que expulsan las personas infectadas al toser o al estornudar. Estas partículas no permanecen suspendidas en el aire durante mucho tiempo, y para que la gripe se contagie se requiere un contacto cercano (1-2 metros). Un reciente estudio sobre la transmisión de la gripe en las microgotas, en el que se cuantificó la cantidad de ARN viral según el tamaño de estas, indicó que la sintomatología de la persona infectada (síntomas de infección de vías superiores o inferiores), los días desde el inicio de la infección y haber sido vacunado esa misma temporada o la previa influían en la cantidad de ARN viral presente en la secreción nasal y en el aerosol emitido. Además, destacó que no era necesario toser o estornudar para emitir aerosol infectado²⁷.

También es posible la transmisión por contacto, a través de las superficies o de las manos contaminadas con secreciones respiratorias. El periodo de transmisibilidad abarca desde 24 hasta 48 horas antes de que los síntomas comiencen y hasta 5 días después del inicio de los síntomas. No obstante, los niños, los ancianos y las personas inmunodeprimidas pueden ser contagiosos durante más tiempo, hasta 7-10 días después¹.

3.3. Características clínicas y sintomatología

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias. El cuadro clínico suele comenzar de forma brusca con fiebre y escalofríos, acompañados de dolor de cabeza, congestión nasal, dolor de garganta, malestar general, dolores musculares, pérdida de apetito y tos seca. En ni-

ños, es frecuente la presentación como fiebre sin foco, especialmente en los más pequeños. También pueden aparecer síntomas gastrointestinales, como vómitos o diarrea^{2,17}.

La definición de caso de gripe empleada actualmente es la propuesta por la Unión Europea (UE): “aparición súbita de los síntomas y, al menos, uno de los cuatro síntomas generales siguientes: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea o mialgia; y, al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o disnea. Todo ello en ausencia de otra sospecha diagnóstica”²⁸. A veces, es difícil distinguir la gripe de otras enfermedades causadas por patógenos respiratorios distintos⁵.

Aunque la mayoría de las personas se recuperan en una o dos semanas sin necesidad de un tratamiento médico específico, existen grupos de población en los que la gripe puede ser grave —incluso causar la muerte—, debido a complicaciones generalmente provocadas por infecciones bacterianas. Las enfermedades secundarias que con más frecuencia se asocian a la gripe son la neumonía, la bronquitis, la sinusitis u otitis, y el agravamiento de enfermedades crónicas preexistentes. Las infecciones graves pueden dar lugar a problemas cardíacos, meningitis, encefalitis o meningoencefalitis².

El periodo de incubación de la enfermedad es, por término medio, de 2 días. No todas las personas infectadas por el virus de la gripe presentan síntomas: entre un 25% y un 75% de las infecciones son asintomáticas; estas personas pueden transmitir la infección a otras^{1,29}.

3.4. Diagnóstico

El diagnóstico microbiológico se puede realizar mediante los siguientes métodos: (1) el aislamiento

del virus de la gripe en un cultivo de una muestra clínica respiratoria; (2) la detección del ARN viral en una muestra clínica respiratoria; (3) serológicamente, midiendo la respuesta específica de anticuerpos frente a los diferentes tipos y subtipos virales en dos muestras de suero obtenidas con una diferencia de 15 días (en la fase aguda y en la fase de convalecencia); (5) la detección antigénica mediante pruebas rápidas. Respecto a esto, cabe mencionar que se dispone de pruebas de laboratorio rápidas cada vez más sensibles que permiten clasificar a los pacientes en el momento del ingreso hospitalario. La detección del ARN viral mediante PCR es una prueba que se está extendiendo en el medio hospitalario y se va imponiendo por su sensibilidad y especificidad, además de aportar resultados en pocas horas. La serología apenas se usa en la práctica diaria.

La posterior caracterización de las cepas permite conocer qué subtipos de virus circulan cada temporada y sirve de base para la fabricación anual de vacunas¹⁷.

3.5. Tratamiento

El tratamiento de la mayoría de los casos de gripe es sintomático, centrado principalmente en reducir la fiebre y aliviar los síntomas¹⁷.

En determinadas situaciones (personas hospitalizadas o con un gran riesgo de presentar complicaciones), la gripe se puede tratar con antivirales (inhibidores de la NA, sobre todo oseltamivir). Para obtener el máximo beneficio clínico, los antivirales se deben administrar precozmente, en las primeras 48 horas tras la infección.

Hay que recordar que el uso innecesario de antibióticos durante las temporadas de gripe es contraproducente. Según algunas estimaciones, la proporción de pacientes con síntomas de gripe que reciben tratamiento antibiótico llega a ser, como mínimo, el doble que la incidencia real de infecciones para las cuales el tratamiento está indicado³⁰. Aparte del coste que conlleva, el uso indiscriminado de antibióticos es el principal factor implicado en la aparición de resistencias y, por tanto, hay que evitarlos cuando no existe una indicación apropiada.

3.6. Medidas preventivas

Para reducir la transmisión de las enfermedades infecciosas respiratorias y de la gripe en particular es necesario adoptar unas medidas de higiene generales, como son:

- Protegerse la boca y la nariz con pañuelos desechables (o con la parte interior del codo) cuando se tose o se estornuda.
- Lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón o con gel hidroalcohólico, en especial después de toser o estornudar.
- No tocarse con las manos los ojos, la nariz y la boca.
- Evitar el contacto entre personas sintomáticas y población de riesgo (ancianos, inmunodeprimidos, lactantes).

En todo caso, la vacunación anual frente a la gripe es la medida más efectiva para prevenir la infección por el virus, así como sus complicaciones^{31,32}.

4. Epidemiología. Carga e impacto de la gripe

4.1. Impacto en la población

Actualmente, la gripe es la enfermedad inmunoprevenible más frecuente en los países desarrollados. Es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias que puede afectar a personas de todas las edades y dar lugar a epidemias¹.

En los países de clima templado del hemisferio norte, la gripe generalmente se presenta en invierno, entre los meses de noviembre y marzo (Figura 1), y puede afectar en torno a un 5%-15% de la población.

Es difícil estimar la mortalidad debida a la gripe; habitualmente, se hace de forma indirecta a través de modelos estadísticos. Un método es el cálculo del exceso de mortalidad diaria durante el periodo de circulación del virus, mediante el Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria (MoMo)³³.

Hasta el 2017, la OMS estimaba que las epidemias de gripe afectaban anualmente a más de 1.000 millones de personas en todo el mundo, causaban entre 3 y 5 millones de casos de enfermedad grave y provocaban entre 250.000 y 500.000 muertes¹. Sin embargo, en un estudio de modelización reciente, en el que se analizaron datos de 33 países correspondientes al periodo 1999-2015, se estimó

que la mortalidad por causas respiratorias asociada a la gripe podría superar esas cifras, alcanzando entre 291.243 y 645.832 muertes anuales (4,0-8,8 muertes por cada 100.000 habitantes)³⁴. Por este motivo, la OMS recientemente ha actualizado sus estimaciones³⁵.

La población infantil es la más afectada por la enfermedad, aunque los casos más graves afectan principalmente a mayores de 65 años y a personas con enfermedades crónicas^{1,2,36-38}. En el estudio mencionado, se estimó que la tasa de mortalidad en niños menores de 5 años se situaba entre 2,1 y 23,8 muertes anuales por 100 000. Por su parte, la mortalidad estimada en personas mayores era de 2,9-44,0 y 17,9-223 muertes por cada 100 000 habitantes entre individuos de 65-75 años y mayores de 75 años, respectivamente³⁴. Por otro lado, investigadores de la división de gripe de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) calcularon, mediante un modelo probabilístico estratificado por edad, que la mortalidad global por causas respiratorias y cardiovasculares asociada al virus de la gripe A(H1N1)pdm09 podría ser hasta 15 veces superior a la registrada³⁹.

En la UE, se cree que cada año mueren unas 38.500 personas de media debido a la enfermedad o sus complicaciones. En España, en las últimas cinco temporadas la actividad gripal ha sido

moderada, a excepción de la temporada 2015/2016, que fue baja. En general, los brotes de gripe durante todo este periodo tuvieron lugar principalmente en residencias geriátricas —hasta el 80% de los casos en la temporada 2016/2017—, así como en centros sanitarios y otras instituciones similares. El menor número de brotes se registró la temporada 2012/2013 (5 brotes), mientras que en la temporada 2016/2017 se contabilizó el número más elevado (47 brotes)⁴⁰.

Los casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG), así como las muertes asociadas a la enfermedad, fueron también muy variables a lo largo de estas temporadas: se registraron 525 casos (10,28% de muertes) en la temporada 2012/2013; 2.475 casos (12% de muertes) en la temporada 2013/2014; 1.724 casos (16% de muertes) en la temporada 2014/2015; 3.101 casos (11,4% de muertes) en la temporada 2015/2016; y 2.874 casos (17% de muertes) en la temporada 2016/2017. En todas las temporadas, la mayor proporción de hospitalizaciones y defunciones por casos graves de gripe se concentró en personas mayores de 64 años que además presentaban algún factor de riesgo. La complicación más frecuente observada en los CGHCG desde la temporada 2013/2014 hasta la 2016/2017 fue la neumonía, que en todas ellas superó el 70% de los casos (72,2% en la temporada 2016/2017)⁴⁰. Respecto al estado de vacunación, destaca que entre las personas hospitalizadas o fallecidas a causa de la enfermedad en la temporada 2016/2017, el 52% de los que tenían indicación para ello se había vacunado contra la gripe⁴⁰.

Desde el inicio de la temporada 2017/2018 se han notificado nueve brotes de gripe, uno en una institución sanitaria (virus de tipo B) y ocho en geriátricos (cuatro asociados al tipo B y cuatro asociados al virus de tipo A). Desde la semana 40/2017 hasta la semana 7/2018 se han registrado 3.988 CGHCG y 636 defunciones. En ambos casos se ha

identificado el virus de la gripe B en un 65% y un 70%, respectivamente. El 85% de los CGHCG se han dado en el grupo de los mayores de 64 años, seguido del de 45 a 64 años (13%), y la mediana de edad de los casos fatales ha sido de 82 años (RIC: 71-88 años). Entre los pacientes pertenecientes a grupos recomendados de vacunación, el 54% de los CGHCG y el 49% de los casos fatales no habían recibido la vacuna antigripal de la temporada.

En la Tabla 1 se muestra la tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad (casos por 100.000 habitantes) en las últimas ocho temporadas en España, periodo 2009-2016.

Desde mediados de los años 80, durante la temporada epidémica circulan, simultánea o alternativamente, dos linajes del virus de la gripe de tipo B que son antigénica y filogenéticamente diferentes: B(Yamagata) y B(Victoria). La mayor tasa de infección por gripe B recae en los niños y los adultos jóvenes⁴¹. Por otro lado, más del 15% de los casos confirmados de gripe entre los niños y adolescentes se deben al virus de tipo B no incluido en la vacuna trivalente^{42,43}. Aunque el virus A(H3N2) se ha relacionado con una mayor tasa de hospitalización y muerte, la morbilidad asociada al virus de tipo B es muy importante y en general superior a la del subtipo A(H1N1)^{21,44,45}.

4.2. Impacto económico

Durante la temporada gripal, la demanda asistencial aumenta considerablemente. Según diferentes estudios, el coste asociado a una temporada de gripe en un país como España podría superar los 1.000 millones de euros^{46,47}. De esta cantidad, una cuarta parte correspondería a gastos sanitarios directos (aquí habría que incluir los costes derivados

Tabla 1.

Tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en España desde la temporada 2009/2010 hasta la temporada 2016/2017.

Temporada	Tasa de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad (casos por 100.000 habitantes)	IC 95%
2009/2010	2.781,24	(2.746,86-2.815,63)
2010/2011	2.001,57	(1.971,75-2.031,40)
2011/2012	2.113,42	(2.083,34-2.143,50)
2012/2013	2.071,82	(2.041,58-2.102,05)
2013/2014	1.857,25	(1.828,46-1.886,03)
2014/2015	2.365,21	(2.331,69-2.398,72)
2015/2016	2.004,16	(1.974,17-2.034,16)
2016/2017	1.649,96	(1.622,17-1.677,90)

Fuente: Instituto de Salud Carlos III⁹.

de la prescripción innecesaria, por inefectiva, de antibióticos) y el resto, alrededor del 75%, a costes laborales. En promedio, cada caso de gripe originaría 5-6 días de actividad limitada, 3-4 días de restricción de actividad en cama y alrededor de 3 días de absentismo laboral⁴⁸.

En un estudio publicado en 2012 por Galante *et al.*⁴⁹ sobre el impacto económico de la pandemia de gripe A(H1N1) del año 2009 en España, se estimó que el absentismo laboral alcanzó un promedio de 9 días en pacientes ambulatorios y de 30,5 días en los enfermos que requirieron ingreso

hospitalario. El coste medio por paciente se situó en 940 euros para los pacientes ambulatorios y en 6.236 euros para los pacientes hospitalizados. El impacto económico total en el servicio de salud pública alcanzó casi los 145 millones de euros, de los cuales más del 86% correspondía a costes asociados a recursos no hospitalarios. Asumiendo que los costes medios asociados a los casos clínicos (no confirmados) de gripe fueran similares a los costes de los pacientes con un diagnóstico confirmado de gripe A(H1N1), el impacto socioeconómico total de la enfermedad se estimaría en más de 256 millones de euros⁴⁹.

5. Grupos de riesgo

Aunque toda la población en general es susceptible de contraer una infección por el virus de la gripe, hay colectivos con más probabilidad de transmitir el virus a otras personas, de desarrollar complicaciones e incluso de morir a causa de la enfermedad (Tabla 2)⁵⁰. Entre las personas más vulnerables a sufrir complicaciones asociadas a la gripe se encuentran las personas mayores de 60 años, los niños menores de 2 años, los enfermos crónicos, las personas inmunodeprimidas y las embarazadas⁵⁰⁻⁵². Por otro lado, se consideran grupos de riesgo todos aquellos colectivos que por su ocupación pueden infectarse o transmitir la infección más fácilmente, como el personal sanitario, cuidadores de residencias, policías o bomberos^{17,53}.

5.1. Personas mayores de 60 años

Las personas mayores de 60 años tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones graves secundarias a la gripe, en comparación con los adultos jóvenes sanos, debido a un debilitamiento del sistema inmunitario relacionado con la edad (inmunosenescencia). Aunque la intensidad de la enfermedad puede variar cada temporada, normalmente son las personas mayores las más afectadas, en términos de gravedad, por la gripe. En los últimos años, se estima que el 54%-70% de las hospitalizaciones y el 71%-85% de las muertes relacionadas con la gripe estacional se produjeron en personas mayores de 65 años, lo que refleja la

Tabla 2.
Grupos de riesgo con mayor probabilidad de transmitir el virus, desarrollar complicaciones o morir a causa de la enfermedad⁵⁰.

Personas con mayor riesgo de sufrir complicaciones o muerte
• Mayores de 60 años • Menores de 2 años • Enfermos crónicos • Personas inmunodeprimidas • Embarazadas
Personas con mayor riesgo de infectarse o de transmitir la enfermedad
• Personal sanitario • Cuidadores de residencias • Servicios esenciales, como policías y bomberos

gravedad potencial de la gripe en las personas mayores⁵⁴.

La mortalidad asociada a la gripe se produce, sobre todo, por complicaciones bacterianas (principalmente neumocócicas) o por descompensaciones de una enfermedad de base⁴⁶. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2014 se registraron en España alrededor de 3,6 millones de ingresos hospitalarios (11,5% del total) y alrededor de 34.000 fallecimientos relacionados con enfermedades del aparato respiratorio (18,2% del total). La edad media de las personas ingresadas por problemas del aparato respiratorio fue 57,8 años en los hombres y 59,7 años en las mujeres^{55,56}.

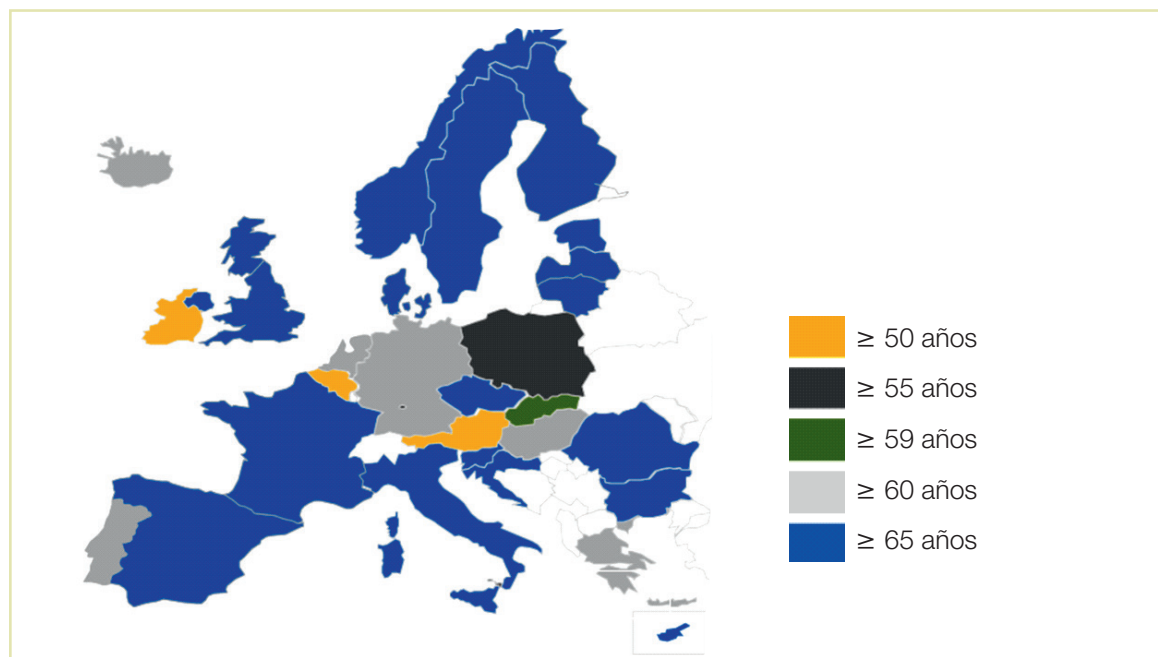
Las personas mayores de 60 años forman parte de los grupos de riesgo en los que la vacunación

contra la gripe está indicada⁵³. Las guías internacionales recomiendan vacunar a todas las personas mayores, generalmente por encima de los 65 años, si bien el límite de edad varía entre los diferentes países^{53,57-60}.

En la UE, 18 países recomiendan actualmente la vacuna a partir de los 65 años. España es uno de ellos, aunque, en la práctica, en 10 de las 19 comunidades autónomas se aconseja a partir de los 60 años. En 6 países (Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Países Bajos y Portugal), la vacunación se indica a partir de los 60 años. En 2 países (Malta y Polonia), a partir de los 55 años. En Eslovaquia, a partir de los 59 años. El resto de los países (Austria, Bélgica e Irlanda) aconsejan vacunarse a partir de los 50 años, aunque en Irlanda la vacuna solo está financiada por el sistema público de salud desde los 65 años⁵⁸ (Figura 2).

Figura 2.

Estados de la Unión Europea que recomiendan la vacuna contra la gripe estacional en personas de edad avanzada y edad a partir de la cual se recomendó en 2014/2015.



Mapa procedente del *European Centre for Disease Prevention and Control*⁵⁸.

En general, se tiende a reducir la edad recomendada para la vacunación antigripal, aproximándola a los 50 años, como una estrategia más conservadora que cubra una mayor proporción de personas con enfermedades crónicas subyacentes⁵⁸.

5.2. Personas con enfermedades crónicas y personas inmunodeprimidas

El número de personas con inmunodepresión primaria (trastornos hereditarios o genéticos) y secundaria (inmunodeficiencia adquirida) o con enfermedades crónicas se está incrementando en los últimos años^{61,62}. Entre ellas, se incluyen las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, trasplantes, asplenia, anemia falciforme y enfermedades inflamatorias autoinmunes tratadas con inmunosupresores o con agentes biológicos modificadores de la respuesta biológica⁶³⁻⁶⁵.

Algunas enfermedades crónicas hacen que los pacientes sean particularmente vulnerables a determinadas infecciones que pueden prevenirse mediante la vacunación. Entre estas enfermedades crónicas están la diabetes⁶⁶, el implante coclear⁶⁵, las enfermedades reumáticas (tratadas o no con inmunosupresores o moduladores de la respuesta biológica) y la fibrosis quística. En el caso de esta última, es esencial evitar infecciones que causen deterioro pulmonar, como la gripe o la neumonía⁶⁷. La presencia de estas enfermedades constituye un factor de riesgo muy importante en personas no vacunadas frente a la gripe durante las temporadas de epidemia o pandemia.

5.2.1. Enfermedades crónicas cardiovasculares

Los datos epidemiológicos indican que el riesgo de complicaciones, hospitalización y muerte por el virus de la gripe es más alto en pacientes con enfermedades cardiovasculares que en el resto de la población⁶⁸. La gripe puede empeorar la situación clínica de una enfermedad coronaria, como consecuencia de una neumonía vírica o, de forma secundaria, bacteriana. Aunque no se conocen bien las causas, se han propuesto varias hipótesis, entre ellas las siguientes: (1) la respuesta inflamatoria a la infección vírica induce la producción de autoanticuerpos frente a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo cual causa el desarrollo y progresión de lesiones vasculares ateroscleróticas; (2) la colonización directa de la pared de los vasos inicia reacciones locales autoinmunitarias, mediante la activación de las células presentadoras de antígeno⁶⁹. En los CGHCG en España durante la temporada 2016/2017, uno de los factores de riesgo más frecuentes en mayores de 14 años fueron las enfermedades cardiovasculares crónicas (47%); estas también fueron uno de los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad debida a la gripe (58%)³.

Estudios poblacionales demuestran que la vacunación frente al virus de la gripe tiene un importante efecto protector en pacientes con patología cardiovascular previa, especialmente infarto agudo de miocardio, ya que reduce la tasa de mortalidad por esta enfermedad más de un 60%⁷⁰.

Por otro lado, hay estudios que demuestran que las infecciones del tracto respiratorio superior incrementan el riesgo de sufrir un primer infarto agudo de miocardio (entre 3,5 y 5 veces) y un primer accidente cerebrovascular (alrededor de 3 veces) los días siguientes a la infección^{71,72}.

5.2.2. Enfermedades crónicas neurológicas

Los trastornos neurológicos son un grupo heterogéneo de enfermedades que se manifiestan con diferentes fenotipos y niveles de gravedad. Normalmente hacen referencia a trastornos del desarrollo, como la parálisis cerebral o el retraso mental, o a trastornos musculares, como la distrofia muscular o la atrofia muscular espinal. Todas estas afecciones se consideran factores de riesgo de sufrir complicaciones asociadas a la gripe, generalmente insuficiencia respiratoria y muerte^{73,74}. Las causas son diversas: la disminución de la potencia muscular para la inspiración y la espiración; el tono muscular reducido; la movilidad reducida; y unas condiciones físicas estructurales, como la escoliosis, que comprometen la función pulmonar normal y la capacidad secretora⁷⁴.

Aunque estos trastornos se presentan solo en una pequeña fracción de la población infantil, las tasas de hospitalización y de muerte debidas a complicaciones de la gripe en estos niños son desproporcionadamente altas. Un tercio de las muertes asociadas a la gripe en niños con historias clínicas documentadas entre los años 2004 y 2012 en los EE.UU. ocurrieron en niños con trastornos neurológicos⁷⁵. Estos datos fueron aún más contundentes durante la pandemia del año 2009, en la que más del 40% de las muertes infantiles por gripe se produjeron en niños con, al menos, un trastorno neurológico o del desarrollo⁷⁶.

5.2.3. Enfermedades crónicas pulmonares

Las enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio en su conjunto constituyen una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el mundo y en España. Según datos del INE, se producen

anualmente cerca de medio millón de ingresos hospitalarios por enfermedades del aparato respiratorio, gran parte de los cuales se relacionan con agudizaciones de una enfermedad respiratoria crónica preexistente, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma. Estos ingresos corresponden a aproximadamente un 11% de todas las hospitalizaciones⁷⁷. Entre los CGHCG en España en la temporada 2016/2017, uno de los factores de riesgo más frecuentes en los mayores de 14 años fueron las enfermedades pulmonares crónicas (30%)⁷⁸. Está generalmente aceptado que la mayoría de las exacerbaciones de la EPOC están causadas por infecciones respiratorias. Aunque existen otros factores (por ejemplo, ambientales), las infecciones se asocian a los cuadros clínicos más graves⁷⁹. Existen numerosos estudios que demuestran que la gripe es más frecuente y tiene un mayor número de complicaciones en los pacientes con afecciones respiratorias crónicas como la EPOC y el asma^{80,81}.

A su vez, los datos sugieren que los pacientes con fibrosis quística infectados con el virus de la gripe presentan mayores tasas de morbilidad y mortalidad que los pacientes con otras enfermedades respiratorias y los individuos sanos. En particular, los pacientes con fibrosis quística en estadio avanzado parecen ser más susceptibles de sufrir una enfermedad pulmonar grave. Las estrategias terapéuticas con fármacos antivirales tempranos y antibióticos son esenciales en estos pacientes, así como las medidas preventivas, incluida la vacuna antigripal⁸².

En España, en la temporada 2016/2017, las enfermedades pulmonares crónicas fueron uno de los principales factores de riesgo de mortalidad debida a la gripe (29%)⁷⁸. La vacuna antigripal es efectiva en este grupo de pacientes, y sus efectos son aún mayores cuando se administra a personas de edad avanzada^{83,84}. Por lo tanto, las guías

internacionales recomiendan vacunar a todos los individuos mayores de 6 meses que padezcan al menos una de estas enfermedades^{53,57-60}. Además, el número de países que incluyen en la lista otras enfermedades crónicas aumenta cada temporada⁸⁵.

5.2.4. Enfermedades metabólicas (incluida la diabetes mellitus)

La diabetes es una enfermedad muy prevalente. En Europa hay aproximadamente 6,5 millones de adultos entre 15 y 65 años con diabetes^{86,87}. En España, los datos recientes sitúan la prevalencia de la enfermedad, ajustada por edad y por sexo, en casi el 14%, de los cuales más o menos la mitad, el 6%, desconoce que sufre la enfermedad⁸⁸. La hiperglucemia en los pacientes diabéticos debilita el sistema inmunitario, lo cual aumenta la susceptibilidad a las infecciones, mientras que estas, a su vez, pueden incrementar la glucemia⁸⁹. Entre los CGHCG en España en la temporada 2016/2017, uno de los factores de riesgo más frecuentes en mayores de 14 años fue la diabetes (32%). Esta fue también uno de los principales factores de riesgo de mortalidad debida a la gripe (38%)³. Numerosos estudios prueban que la diabetes se asocia a un incremento tanto del número de hospitalizaciones como del número de ingresos en unidades de cuidados intensivos, así como de la mortalidad relacionada con la gripe. La vacuna es efectiva en estos pacientes, pues reduce las complicaciones y la mortalidad^{3,90-95}.

5.2.5. Obesidad mórbida

La obesidad se está configurando como la principal causa evitable de muerte, por encima del tabaquismo. En España, la prevalencia global de la obesidad en la población mayor de 18 años se sitúa en el 22,9%; la prevalencia de la obesidad

mórbida es del 1,2%⁹⁶. La obesidad mórbida (IMC >40) se considera un factor de riesgo de gripe grave. Se asocia a un mayor número de ingresos en unidades de vigilancia intensiva, a mayores tasas de infecciones del tracto respiratorio inferior y, en general, a una peor evolución de la enfermedad⁹⁷.

En un estudio poblacional con datos procedentes de Nueva Zelanda y de Australia, se observó que, de todos los afectados por el virus H1N1 que requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos, el 28,6% eran pacientes con un IMC ≥ 35 , cuando la prevalencia media de este tipo de obesos en dichas áreas es del 5,3%⁹⁸. En otro estudio epidemiológico realizado en los EE.UU. en pacientes hospitalizados por gripe A, se demostró que, aunque la prevalencia de obesidad en las personas hospitalizadas por gripe A no difería de la que se encuentra en la población general (el 29% frente al 27%), la prevalencia de obesidad mórbida era claramente superior en los pacientes infectados (el 26% frente al 5%)⁹⁹.

Los datos epidemiológicos apoyan la mayor susceptibilidad y la peor evolución de las personas obesas, fundamentalmente mórbidas, frente a las infecciones gripales. Por tanto, es recomendable que los obesos mórbidos se incluyan en los programas de prevención de la gripe y en los grupos en los que se debe considerar tratar la gripe con antivirales¹⁰⁰. Hay que tener en cuenta, sin embargo, la capacidad limitada del sistema inmunitario de las personas obesas para responder adecuadamente a estímulos antigénicos¹⁰¹. Algunos estudios sugieren que la vacuna antigripal es menos efectiva en las personas obesas, aunque hay cierta controversia en las pruebas¹⁰². A pesar de esto, las guías internacionales incluyen la obesidad mórbida en la lista de trastornos que incrementan el riesgo de complicaciones tras presentar una infección gripal y recomiendan vacunar o tratar con antivirales a este colectivo^{53,57-60,103}.

5.2.6. Insuficiencia renal

Los pacientes con enfermedad renal crónica que requieren diálisis presentan, generalmente, una edad avanzada (edad media de 64 años al inicio de la diálisis) y una alta tasa de comorbilidad añadida: diabetes *mellitus* (21%), hipertensión (90%) y obesidad (15%). A estos factores de riesgo hay que añadirles una tasa de hospitalización elevada, debido a la diálisis, e interacciones frecuentes con el personal sanitario. En la enfermedad renal crónica se asocia, además, un cierto grado de inmunodepresión, mucho más importante en pacientes trasplantados, que puede agravar la evolución del cuadro clínico, así como aumentar el riesgo de complicaciones y la mortalidad. Aunque hay cierta discordancia, la mayoría de los estudios sugieren que la eficacia de la vacunación es menor en los pacientes receptores de un trasplante de riñón, alrededor del 78%, comparada con la de la población sana^{104,105}. Por otro lado, los trasplantados pueden transmitir la infección durante mucho más tiempo¹⁰⁶. En España, los trasplantes renales son los más comunes, por delante de los de hígado, corazón, pulmón y otros¹⁰⁶.

En el Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC), publicado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) en el 2015, se incluye expresamente la recomendación de vacunar contra la gripe a estos pacientes a partir del grado 3b (sobre 5), correspondiente a un filtrado glomerular de 30-45 ml/min/1,73 m²⁽¹⁰⁷⁾.

5.2.7. Hemoglobinopatías y anemias

La gripe causa una alta morbilidad en pacientes con hemoglobinopatías, especialmente anemia falciforme, una enfermedad hereditaria muy extendida a nivel global que afecta al 75% de los pacientes con enfermedad de células falciformes^{108,109}. Según datos de la OMS, cerca del 5% de la

población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías y cada año nacen en el mundo unos 300.000 niños con hemoglobinopatías importantes¹¹⁰. En España, los datos de la Comunidad de Madrid, donde se realiza cribado universal desde el año 2003, demuestran que la enfermedad de células falciformes es la alteración genética más frecuente (1 de cada 5.000 recién nacidos vivos)¹⁰⁹.

En individuos con anemia, la gripe, especialmente del subtipo H1N1, con frecuencia cursa de manera grave, sobre todo en las personas mayores¹⁰⁸. Un estudio reciente asociaba la anemia falciforme a un incremento de 56 veces del riesgo de hospitalización debida a la gripe¹¹¹. Asimismo, aunque no está demostrada su efectividad para reducir la morbilidad y la mortalidad, se recomienda usar antivirales y tratamientos profilácticos, cuando sea epidemiológicamente apropiado, en este grupo de pacientes de riesgo¹¹².

5.2.8. Asplenia

La ausencia y la disfunción del bazo se consideran factores de riesgo de sufrir infecciones, especialmente por bacterias encapsuladas¹¹³. En estos pacientes, el mayor riesgo de sufrir infecciones graves se observa en los dos primeros años de vida¹¹⁴. La tasa de mortalidad asociada a infecciones graves en estos pacientes es especialmente alta en niños que además presentan enfermedades hematológicas, como la anemia falciforme¹¹⁵. Diferentes estudios demuestran que la vacuna antigripal puede reducir hasta un 54% el riesgo de muerte en pacientes asplénicos^{65,113,116}.

5.2.9. Enfermedad hepática crónica

Los pacientes con enfermedad hepática crónica se consideran de alto riesgo respecto a las

complicaciones derivadas de la gripe. Las consecuencias de la infección por el virus de la gripe en estos enfermos son más graves que en la población sana. Un estudio realizado por Duchini *et al.*^{117,118} señala que presentar una gripe puede ser motivo de descompensación hepática en pacientes cirróticos. Por otra parte, la gripe se puede complicar con infecciones bacterianas —a las que estos pacientes son especialmente vulnerables— que pueden producir una descompensación hepática e incluso la muerte¹¹⁹.

La vacunación anual contra el virus de la gripe es la estrategia principal para reducir las complicaciones y la mortalidad debidas a esta enfermedad^{53,57-60,103}. Hay estudios que indican que los pacientes cirróticos pueden beneficiarse de la vacunación anual contra la gripe, ya que la respuesta inmunitaria humoral a la vacuna en estos pacientes es equiparable a la de los individuos sanos¹²⁰. En otro estudio, en pacientes con una enfermedad hepática crónica por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C (no se incluyeron pacientes con cirrosis alcohólica) se reportó una respuesta inmunitaria a la vacuna antigripal (seroconversión o un incremento ≥ 4 veces en los títulos de los anticuerpos frente a cada antígeno) del 75%-85%¹²¹. Por otro lado, se ha demostrado que la vacunación contra la gripe reduce la tasa de hospitalizaciones en los pacientes con hepatitis B o hepatitis C^{122,123}.

5.2.10. Enfermedades neuromusculares graves

Las enfermedades neuromusculares cubren un amplio espectro de afecciones muy diferentes entre sí, entre las que se incluyen distrofias musculares, miopatías distales, miopatías congénitas, distrofia miotónica de Steinert, miotonías congénitas, parálisis periódicas familiares, enfermedades musculares inflamatorias, miositis osificante progresiva, miopatías metabólicas, enfermedades de la unión

neuromuscular, amiotrofias espinales y neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (enfermedades de Charcot-Marie-Tooth)¹²⁴. Las infecciones en estos pacientes se asocian frecuentemente a complicaciones graves y su prevención es importante^{125,126}.

5.2.11. Inmunodepresión

La gravedad de la inmunodepresión varía en relación con la patología subyacente y el tratamiento recibido y condiciona la elección de la estrategia de inmunización. Es recomendable vacunar frente a la gripe a los pacientes con inmunodepresión debida a una enfermedad o a tratamientos farmacológicos^{53,103}, pero las vacunas atenuadas están totalmente contraindicadas en pacientes con inmunodepresión grave; las adecuadas son las vacunas inactivadas.

5.2.12. Cáncer

Tanto el cáncer como su tratamiento pueden generar inmunodepresión y reducir la resistencia del organismo a las infecciones, incluidas las gripes A y B. La inmunodepresión, como ya se ha mencionado en esta sección, es un importante factor de riesgo de complicaciones derivadas de la gripe, lo cual aumenta la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. El aumento del riesgo de complicaciones puede ser debido al cáncer *per se* o a la inmunodepresión debida a los tratamientos. Asimismo, la infección, por su parte, dificulta de alguna manera la terapia antitumoral, lo cual genera un empeoramiento de la enfermedad de base¹²⁷. La mortalidad debida a complicaciones de la gripe puede alcanzar anualmente el 9% en pacientes con tratamiento oncológico¹²⁸.

Las personas con ciertos tipos de cáncer que afectan a la médula ósea, como leucemias, mieloma múltiple o linfomas, deben vacunarse frente a la gripe¹²⁹. También deben hacerlo los pacientes que reciben

tratamientos antitumorales inmunosupresores, como quimioterapia, terapia biológica, radioterapia, tratamiento prolongado con esteroides o extirpación del bazo¹²⁹.

Por otro lado, es muy recomendable que el entorno familiar del paciente oncológico y el personal sanitario que lo atiende estén vacunados contra la gripe, dada la menor eficacia del proceso de inmunización en este grupo de pacientes.

5.2.13. Implante coclear o en espera de este

Aunque el implante coclear *per se* no es un factor de riesgo específico para la gripe, los pacientes implantados tienen un mayor riesgo de padecer infecciones graves, como meningitis y otitis media, que pueden ser secundarias a una infección por el virus de la gripe. Por ello, en estos individuos está especialmente recomendada, entre otras, la vacuna antigripal^{130,131}.

5.2.14. Cromosomopatías

El síndrome de Down conlleva una serie de anomalías inmunitarias en los compartimentos humoral y celular. Las personas afectadas presentan una elevada morbilidad por enfermedades infecciosas, sobre todo del tracto respiratorio y especialmente en los primeros 5 años de vida, aunque también en edades más avanzadas^{132,133}. Los estudios de vacunación contra la gripe en el síndrome de Down muestran, en comparación con los controles, respuestas humorales equivalentes en adultos¹³⁴ y solo ligeramente inferiores en niños y adolescentes¹³⁵. El *Down Syndrome Medical Interest Group* (DS-MIC), entidad de referencia para el cuidado de las personas con síndrome de Down, aboga por la vacunación contra la gripe con un grado de recomendación fuerte^{136,137}.

5.2.15. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las personas infectadas por el VIH presentan mayores tasas de hospitalización, enfermedades más prolongadas y mayor tasa de mortalidad debida a la gripe que la población general¹³⁸.

Las vacunas antigripales son efectivas en las personas infectadas por el VIH, aunque el beneficio es más reducido en los pacientes con enfermedad avanzada. En un estudio realizado entre consumidores de drogas por vía intravenosa, tanto infectados por el VIH como no infectados, se demostró que la vacunación frente a la gripe conseguía una respuesta inmunitaria en los que tenían el VIH de entre el 45,8% y el 70%, y superior al 80% en los individuos sin el VIH. El porcentaje de individuos con títulos protectores de anticuerpos ($\geq 1:40$) se incrementaba significativamente tras la vacunación, especialmente en personas no infectadas por el VIH^{138,139}. Generalmente, los títulos de anticuerpos protectores tras la vacunación son adecuados en pacientes con niveles normales o ligeramente reducidos de linfocitos CD4¹⁴⁰, pero pueden no ser tan efectivos en individuos con cifras bajas de este tipo de células¹⁴¹. La conclusión es que la vacunación frente a la gripe puede ser beneficiosa en las personas infectadas por el VIH^{138,139}.

5.3. Niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años) en tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico

En pacientes que reciben habitualmente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, se recomienda la vacunación antigripal anual a partir de los 6 meses de edad, para disminuir el riesgo de síndrome de

Reye. No deben recibir la vacuna antigripal atenuada intranasal, dado el hipotético riesgo de este síndrome. Por otro lado, en los pacientes que hayan recibido esta vacuna viva, se debe esperar 4 semanas para iniciar el tratamiento con salicilatos¹³¹.

5.4. Convivientes de pacientes con patologías de riesgo

La protección indirecta que proporciona la vacunación frente a la gripe es fundamental cuando se convive con pacientes con patologías de riesgo, especialmente vulnerables a las complicaciones de la enfermedad. A partir de los 6 meses de edad, todos los niños, adolescentes y adultos sanos que convivan con un paciente de riesgo deberían recibir todas las vacunas pertinentes recomendadas para su edad y su condición, así como la vacuna antigripal anual, según las pautas recomendadas^{131,142,143}.

5.5. Embarazadas

Los cambios fisiológicos que se producen en el sistema inmunitario, el corazón y los pulmones durante el embarazo y hasta 2 semanas después del parto hacen que las embarazadas sean más propensas a desarrollar complicaciones derivadas de la gripe, que pueden requerir hospitalización e incluso provocar la muerte. La infección por el virus de la gripe conlleva además riesgos para el desarrollo del feto, incluyendo el nacimiento prematuro, un bajo peso del recién nacido y un aumento del riesgo de morir^{52,61,144}.

Un estudio del año 2010, en el que se analizaron datos de mujeres hospitalizadas durante la primera

ola de la pandemia de gripe del año 2009 en California (EE.UU.), demostró que más del 42% de las mujeres en edad fértil hospitalizadas a causa de la gripe estaban embarazadas o en el periodo del posparto. De ellas, un 22% requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos y un 8% murieron como consecuencia de la enfermedad¹⁴⁵. La gravedad de la gripe en embarazadas publicada en este estudio también se ha observado en las temporadas de gripe estacional y en pandemias previas¹⁴⁶.

En un estudio similar en la ciudad de Nueva York (EE.UU.), también en el año 2009, se observó que la tasa de hospitalización en las embarazadas era 7,2 veces mayor que en las no embarazadas (55,3 frente a 7,7 por cada 100.000 habitantes). Las embarazadas representaron el 6,4% de los casos que requirieron hospitalización y el 4,3% de las muertes causadas por el virus de la gripe A(H1N1). Aunque la enfermedad se manifestó en todas las etapas del embarazo, la mayoría de las mujeres afectadas se encontraban en el tercer trimestre¹⁴⁷.

En otro estudio durante la misma pandemia, en Australia y Nueva Zelanda, se observó que entre las pacientes afectadas de gripe que ingresaron en unidades de cuidados intensivos el porcentaje de embarazadas fue nueve veces superior al de la población general⁹⁸.

Por otro lado, en un estudio de vigilancia de malformaciones congénitas en Hungría, llevado a cabo desde 1980 hasta 1996, se observó que había una mayor prevalencia de gripe durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en las madres de niños nacidos con enfermedades como espina bífida, labio leporino y malformaciones cardiovasculares, en comparación con el grupo de madres de niños sanos. Los autores del estudio asociaron los efectos teratogénicos de la gripe a la fiebre, más que al propio virus, ya que el riesgo de malformaciones en el feto se reduce con el uso de antipiréticos^{52,148}.

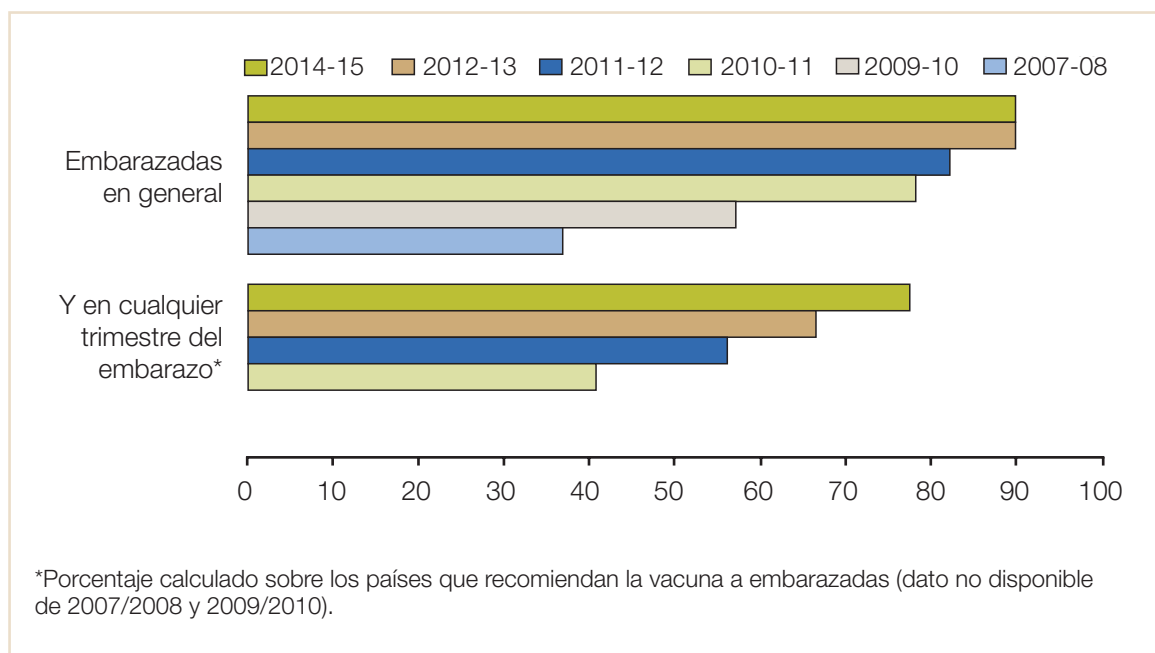
Está demostrado que la vacuna contra la gripe administrada durante el embarazo protege de la enfermedad tanto a la madre como al feto, durante varios meses posteriores al nacimiento⁵⁴. En un reciente metaanálisis, se halló una disminución del 48% (IC 95%: 33 a 59) de los casos de gripe confirmada y del 72% (IC 95%: 39 a 87) de las hospitalizaciones por gripe confirmada en los primeros 6 meses de vida¹⁴⁹. Adicionalmente, la vacunación antigripal durante el embarazo tuvo como resultado en un ensayo clínico reciente la reducción de hasta el 57,5% de todas las hospitalizaciones por cualquier infección respiratoria de vías bajas¹⁵⁰.

En consecuencia, todas las guías internacionales recomiendan vacunar contra la gripe a las embarazadas, como protección tanto para ellas como para el bebé durante sus seis primeros meses

de vida. La OMS reconoce a las embarazadas como el grupo de riesgo prioritario^{53,57-60}.

Actualmente se recomienda la vacuna contra la gripe en embarazadas en 27 países de la UE, incluida España. Bulgaria, Malta y Eslovaquia no la aconsejan oficialmente. Croacia y los Países Bajos la recomiendan en embarazadas con algún factor de riesgo añadido. Veintiún países, entre ellos España, recomiendan la vacuna en cualquier etapa del embarazo, mientras que siete lo hacen solo durante el segundo y tercer trimestre. En Alemania y Noruega, la vacuna se recomienda en cualquier etapa del embarazo en mujeres con alguna enfermedad crónica, y solo en el segundo y tercer trimestre en la mujeres sanas⁵⁸. La Figura 3 resume la tendencia de los países de la UE a recomendar la vacunación universal de las embarazadas.

Figura 3. Proporción de Estados de la Unión Europea que recomiendan vacunar contra la gripe estacional a las embarazadas. Progresión desde la temporada 2007/2008 hasta la temporada 2014/2015.



Gráfica traducida del *European Centre for Disease Prevention and Control*⁵⁸.

5.6. Personal sanitario

Bajo la denominación de trabajadores sanitarios o personal sanitario se engloba a aquellas personas cuyo trabajo, remunerado o no, se realiza en el ámbito de la atención sanitaria en contacto directo con los pacientes o con material potencialmente infeccioso. También a todos los demás trabajadores de centros sanitarios que, aunque con menor contacto con los pacientes, están potencialmente expuestos a los mismos agentes infecciosos, independientemente de la relación administrativa de cada uno de ellos con el centro sanitario¹³.

Por lo tanto, dentro de la consideración de personal sanitario se incluyen médicos; diplomados y auxiliares de enfermería; celadores; fisioterapeutas; terapeutas ocupacionales; farmacéuticos; personal técnico, de servicios dentales, de laboratorio, el que está a cargo de las autopsias y el que proporciona cuidados domiciliarios; estudiantes de medicina y enfermería en formación que realizan prácticas en centros sanitarios; y otro personal contratado por el establecimiento de salud.

Igualmente, entran dentro de esta categoría todos los trabajadores de centros sanitarios que no se encuentran expuestos de manera directa a los pacientes, pero que sí lo están a agentes infecciosos que pueden transmitirse desde y hacia los trabajadores de la salud y los pacientes, como pueden ser los directivos médicos y el personal de oficina, cocina, limpieza, lavandería, seguridad y mantenimiento, así como el personal administrativo y el voluntario.

Tres son las **razones por las que el personal sanitario debería vacunarse contra la gripe**:

1. Necesidad. El personal sanitario está más expuesto que cualquier otro colectivo al virus

de la gripe, por lo que el riesgo de sufrir la enfermedad y sus complicaciones es mayor. Además, la vacunación se asocia a un menor absentismo laboral. En los sanitarios vacunados la gripe puede reducirse un 68%-90% y los días de absentismo laboral un 28%-40%.

2. Ética. La transmisión del virus desde el personal sanitario puede originar numerosos casos de gripe entre los compañeros y los pacientes, así como brotes relacionados con la asistencia sanitaria, con tasas de ataque de hasta el 54,8% y una letalidad de hasta el 25%; los más vulnerables son los pacientes hospitalizados, los ancianos, los inmunodeprimidos, las embarazadas, los pacientes críticos y los niños. La transmisión nosocomial de la gripe acarrea mayor morbilidad y mortalidad en unidades críticas como geriatría, oncología, hematología, trasplantes, cuidados intensivos, pediatría, maternidad, unidades de neonatología, servicios de urgencias y atención primaria.

3. Ejemplaridad. Vacunándose, el ejemplo servirá a la población general para tomar conciencia sobre la importancia de la vacunación y aumentar la confianza en ella, así como en el propio personal sanitario. Los médicos vacunados contra la gripe son más proclives a recomendar a sus pacientes la vacunación.

Las personas que trabajan en el ámbito sanitario están más expuestas a enfermedades inmunoprevenibles y pueden transmitirlas a las personas vulnerables con las que contactan, por lo que su cobertura vacunal debe ser máxima^{53,57-60,151}. Estudios realizados en centros geriátricos demuestran una reducción del 40% de la tasa de mortalidad global en las personas mayores si la cobertura de

vacunación de los trabajadores del centro es superior al 60%. Además, se ha observado que la vacunación también disminuye la tasa de hospitalización en personas de riesgo^{152,153}. En cambio, paradójicamente, la cobertura vacunal entre el personal sanitario es baja: no supera el 20%-30%^{7,11,13,58}.

5.7. Otros grupos

Entre los colectivos susceptibles de sufrir las complicaciones de la gripe están los consumidores habituales de drogas. Son más vulnerables,

especialmente en temporadas pandémicas, porque padecen —o presentan más riesgo de padecer— infección por el VIH, tuberculosis o hepatitis viral crónica. Si bien no son en la actualidad un grupo considerado de riesgo por la Administración en nuestro país, el servicio de salud pública de los EE.UU. identifica a los consumidores de heroína como una población de riesgo entre la que la transmisión del virus de la gripe durante una pandemia es especialmente problemática^{138,154}.

También se deberá hacer énfasis, como grupo potencialmente vulnerable, en aquellas personas que precisen seguimiento médico o que hayan estado hospitalizadas en el año precedente.

6. Vacunación contra la gripe

6.1. Importancia de la vacunación

La vacunación anual contra la gripe se considera una de las medidas más eficaces para prevenir la infección por el virus, así como sus complicaciones^{31,32}. Las autoridades sanitarias recomiendan vacunarse especialmente a las personas con un mayor riesgo de presentar complicaciones. También a aquellas que pueden transmitir la enfermedad a otras con un gran riesgo de complicaciones y aquellas que, por su ocupación, proporcionan servicios esenciales a la comunidad^{17,53}.

La OMS recomienda alcanzar una cobertura de vacunación anual del 75% tanto en los mayores de 65 años como en la población con patología crónica de riesgo, así como aumentar la cobertura en profesionales sanitarios y otros grupos de riesgo. En España, los objetivos del MSSSI para la temporada 2017/2018 son lograr un 65% de cobertura en los mayores de 65 años y en la población con patología crónica de riesgo, y alcanzar un 40% de cobertura entre el personal sanitario⁵³. Los firmantes de este documento consideran que los objetivos de cobertura vacunal deberían ser más ambiciosos, como los que ha establecido la OMS, en especial entre el personal de servicios sanitarios.

6.2. Tipos de vacunas antigripales

Las vacunas frente a la gripe se clasifican, de manera general, en dos grandes grupos: vacunas de virus inactivados y vacunas de virus vivos atenuados (Tabla 3). La mayoría de las vacunas que se emplean en los países europeos con programas específicos de vacunación, incluida España, son vacunas inactivadas en cualquiera de sus formulaciones: virus enteros, fraccionados o vacunas de subunidades. En general, todas ellas pueden utilizarse a partir de los 6 meses de edad^{20,155-158}.

6.2.1. Vacunas de virus inactivados

Las vacunas de virus inactivados se pueden clasificar en distintas categorías en función de su composición antigénica y del sistema de preparación empleado, los cuales, por orden cronológico, son los que se describen a continuación.

Vacunas de virus enteros. Están compuestas por suspensiones purificadas de viriones completos inactivados. Son más reactógenas y producen algunas reacciones adversas. En la mayoría de los países, las vacunas de virus enteros se han sustituido por las vacunas menos reactógenas preparadas con virus fraccionados o con subunidades de virus^{20,31}.

Tabla 3. Tipos de vacunas antigripales.

Tipo	Composición	Trivalente	Tetavalente	Propiedades
Inactivadas	Virus completos	•		Más reactógenas, algunas reacciones adversas
	Virus fraccionados	•	•	Menos reactógenas, escasas reacciones adversas
	Subunidades virales (HA y NA)	•	•	Muy purificadas
	Adyuvadas	•		Mayor respuesta antigénica y espectro de protección
	Virosomales	•		
	Intradérmicas	•	•	
	Producidas en cultivos celulares	•	•	– Sin conservantes ni antibióticos – Menor probabilidad de discordancia entre las cepas de la vacuna y las circulantes
Atenuadas	– Adaptadas al frío – No crecen a >37 °C – Solo se replican en el tracto respiratorio superior	•	•	

Tabla adaptada de Ortiz de Lejarazu y Tamames, 2015²⁰.

Vacunas de virus fraccionados. Están compuestas por suspensiones purificadas de viriones fraccionados. Contienen los componentes antigénicos HA y NA, y parte de la nucleoproteína y la proteína M.

Vacunas de subunidades o vacunas de antígenos superficiales. Se obtienen por fraccionamiento y purificación diferencial de los antígenos inmunizantes de superficie (HA y NA) exclusivamente; de su composición se ha eliminado el resto de los productos virales que contenían las anteriores vacunas. Destacan por ser las menos reactógenas de los tres tipos. Son también muy utilizadas en países de nuestro entorno.

Vacunas adyuvadas. Incorporan una sustancia (adyuvante) que potencia su inmunogenicidad. Inducen una respuesta inmunitaria de larga duración, con niveles elevados de anticuerpos protectores y un mayor grado de inmunización cruzada. Tienen un papel importante en la inmunización de las personas mayores de 65 años, cuya respuesta inmunitaria puede ser menos efectiva —o incluso completamente inefectiva— frente a las vacunas convencionales, debido al fenómeno de inmunosenescencia¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Vacunas virosomales. Utilizan compuestos fosfolipídicos para formar vesículas bilaminares de 150 nm de diámetro en las que se disponen las

proteínas antigénicas (HA y NA) del virus. Esta formulación permite obtener vacunas que simulan la estructura y disposición de los viriones enteros, lo cual aumenta la inmunogenicidad de la vacuna, pero con menos reactogenicidad, al no presentar ninguna de las proteínas internas del virus^{162,163}.

Vacuna intradérmica. La inyección intradérmica permite que el antígeno del virus contacte directamente con las células dendríticas de la piel y las células de Langerhans. Esto se traduce en una mayor inmunogenicidad, dado que estas células son las responsables de procesar y presentar los antígenos al sistema inmunitario. Son algo más reactógenas que las anteriores, y producen reacciones eritematosas en el lugar de inyección y fiebre durante más de 24 horas con más frecuencia que otras¹⁶⁴.

Vacunas producidas en cultivos celulares. Estas vacunas presentan ventajas importantes frente a las vacunas producidas en huevos embrionados; entre ellas, una menor variabilidad antigénica de los virus (más representativos del virus humano), una mayor flexibilidad y fiabilidad en la producción, y una mejor disponibilidad^{156,165,166}. La menor variabilidad antigénica de estas vacunas reduce la probabilidad de que exista discordancia entre la cepa vacunal y la del virus de la temporada epidémica para la que ha sido diseñada. Además, por las características del proceso de producción, no se necesita añadir antibióticos ni conservantes (tiomersal). Están aprobadas para personas mayores de 18 años, aunque actualmente no se comercializan en España. Se están realizando ensayos clínicos que incluyen a niños pertenecientes a los grupos de riesgo¹⁶⁷.

6.2.2. Vacunas de virus atenuados

Las vacunas de virus atenuados contienen virus vivos enteros que se han debilitado mediante

procesos de laboratorio para que no puedan causar la enfermedad, pero siguen manteniendo la capacidad inmunogénica. Para atenuarlos, los virus se someten a procesos mediante los cuales se adaptan al frío, se evita que crezcan a $>37^{\circ}\text{C}$ y se consigue que solo se repliquen en el tracto respiratorio superior. Los virus así obtenidos, administrados por instilación nasal, se multiplican activamente en el tracto respiratorio superior e inducen una buena respuesta inmunitaria en la mucosa, sin difundir al resto del organismo^{20,168}.

Los datos de efectividad de las vacunas de virus atenuados en los EE.UU. y en Europa han mostrado discrepancias importantes en los últimos 5 años^{169,170}. En los EE.UU., debido a la ineffectividad de la vacuna desde la temporada de gripe 2013/2014 hasta la 2015/2016¹⁷¹, no se recomendó en las temporadas 2016/2017 y 2017/2018⁵⁷. Sin embargo, en una reciente resolución del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), de febrero de 2018, se autorizan de nuevo las vacunas atenuadas de gripe para niños y adolescentes sanos que no presenten embarazo o condiciones de riesgo para sufrir complicaciones de la gripe¹⁷².

6.2.3. Otros tipos de vacunas antigripales

Vacuna tetravalente. En los últimos años se han desarrollado vacunas tetravalentes inactivadas, de virus fraccionados, que contienen dos cepas de virus B, una de cada linaje, con el fin de evitar discordancias entre la cepa B vacunal y la cepa B circulante en cada temporada. Las vacunas tetravalentes permiten aumentar el nivel de protección sin modificar el perfil de seguridad o inmunogenicidad, en comparación con las vacunas trivalentes. Estas ventajas podrían convertirlas, en un futuro próximo, en uno de los elementos clave en la prevención de la gripe^{4,173,174}.

Vacuna trivalente de dosis alta. La vacuna antigripal trivalente de dosis alta, de administración intramuscular, contiene una concentración de antígeno cuatro veces superior a la de la vacuna estándar inactivada (60 µg de HA por cepa en la vacuna de dosis alta frente a 15 µg de HA por cepa en la vacuna estándar). Esta vacuna se desarrolló para inmunizar a las personas que por cualquier circunstancia —por ejemplo, debido a la inmunosenescencia en personas mayores de 65 años— presentan una menor respuesta inmunitaria frente a las vacunas estándar^{159-161,175}. En esta población, diferentes estudios han demostrado que la vacuna de dosis alta es más efectiva que la vacuna estándar previniendo las complicaciones asociadas a la gripe, así como reduciendo las tasas de hospitalización y las visitas a urgencias^{175,176}. No hay estudios comparativos disponibles sobre la efectividad de la vacuna de dosis alta frente a la vacuna adyuvada en personas mayores. Actualmente, la vacuna está autorizada únicamente en Canadá y los EE.UU.^{57,59}.

Vacuna sin aguja (inyección a presión). Estas vacunas se administran mediante un dispositivo que descarga líquido a alta presión (usando gas a presión o resortes mecánicos), en lugar de usar una aguja hipodérmica convencional. Al no usar agujas, se elimina la posibilidad de que los pinchazos causen daños y, además, estas vacunas pueden utilizarse en personas con fobia a las inyecciones¹⁷⁷. La respuesta inmunitaria generada por los inyectores de presión es, por lo general, equivalente e incluso superior a la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas inyectables¹⁷⁸. Actualmente esta vacuna está aprobada en los EE.UU., tanto en su formulación trivalente como en la tetravalente, para inmunizar a las personas entre 18 y 64 años de edad¹⁷⁷.

6.2.4. Vacunas antigripales en desarrollo

Actualmente se están invirtiendo muchos esfuerzos en investigación y desarrollo para conseguir

vacunas más efectivas y procesos de producción más rápidos, eficientes y fiables^{156,179}. El conocimiento de nuevos conceptos relacionados con la inmunidad frente al virus de la gripe, junto con las posibilidades que ofrece la tecnología de ADN recombinante, han favorecido el desarrollo de nuevos tipos de antígenos, como proteínas recombinantes, vectores virales, péptidos sintéticos y ADN, todos ellos en diversas fases de investigación en la actualidad¹⁸⁰.

La posibilidad de fusionar proteínas transportadoras o de incorporar moléculas inmunopotenciadoras a los antígenos gripales durante el proceso de fabricación; el no tener que manipular virus patógenos; la aceleración del proceso de fabricación de nuevas vacunas cada temporada; e, idealmente, la posibilidad de conseguir vacunas universales con efecto a largo plazo son algunas de las ventajas que facilitarán el desarrollo de nuevas estrategias de producción de vacunas antigripales más efectivas y seguras^{156,179}.

6.2.4.1. Nuevos métodos de producción de antígenos

A continuación, se exponen los diferentes métodos de producción de antígenos que se están desarrollando.

Antígenos recombinantes. La tecnología recombinante permite la producción de una amplia variedad de nuevos antígenos del virus de la gripe capaces de inducir una respuesta inmunitaria. Entre ellos hay dominios específicos de la HA, como la región del tallo de la proteína, y ectodominios de la proteína M2. Ambos están muy conservados en los diferentes tipos de virus gripales y serían en principio capaces de producir reactividad cruzada y generar inmunidad frente a diferentes cepas del virus de la gripe¹⁸¹.

Vacunas basadas en antígenos peptídicos.

La diferencia fundamental entre los antígenos peptídicos y los antígenos proteicos actualmente en uso radica en el proceso de producción. Los péptidos de tamaño pequeño o medio que no necesitan un plegamiento tridimensional específico se pueden sintetizar químicamente, lo cual evita los inconvenientes asociados a los sistemas biológicos, como la presencia de agentes extraños o componentes celulares en el producto final. Los avances en las técnicas de síntesis química experimentados en las dos últimas décadas han permitido a la industria farmacéutica la manufactura masiva de péptidos a precios competitivos. Esto ha abierto el camino hacia la producción de vacunas peptídicas a gran escala y de forma mucho más rápida. Para ser inmunogénicos, la mayoría de los péptidos requieren una formulación adicional con adyuvantes o sistemas de presentación adecuados, un factor que puede añadir complejidad y tiempo al proceso de producción¹⁸².

Vacunas basadas en vectores virales. Se están evaluando diversos tipos de virus defectivos en cuanto a su capacidad de replicación y de causar enfermedad, como nuevos métodos para presentar proteínas del virus de la gripe al sistema inmunitario. En animales de experimentación, este tipo de vacunas ha mostrado su eficacia induciendo una respuesta inmunitaria protectora frente al virus de la gripe y otras cepas antigénicamente relacionadas^{179,183,184}. Asimismo, diversos estudios clínicos en humanos han investigado la seguridad y la inmunogenicidad de estas vacunas antigripales, con resultados prometedores^{179,185-187}.

Vacunas basadas en ADN. Al contrario que los antígenos basados en proteínas o péptidos, las vacunas basadas en ADN inducen por sí mismas la producción del antígeno en el huésped. Básicamente, un fragmento de ADN codificante para el antígeno viral de interés (obtenido por retrotrans-

cripción del ARN viral) se inserta en un plásmido de expresión, y este vector es el que se administra al sujeto a modo de vacuna. El plásmido permite la producción del antígeno viral en las células del huésped, lo cual induce la respuesta inmunitaria correspondiente^{156,179}. Los procesos de producción de vacunas de ADN han evolucionado rápidamente desde la aprobación de algunas vacunas de uso veterinario¹⁸⁸. La viabilidad de este concepto de vacuna en los humanos, en términos de eficacia y seguridad, se ha demostrado en diversos ensayos clínicos¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

Todos estos métodos de producción de antígenos son relativamente rápidos y flexibles si se comparan con los métodos de producción de vacunas antigripales basados en huevos embrionados. Aunque muchos de los nuevos antígenos gripales están aún en desarrollo, es indiscutible que presentan un gran potencial desde el punto de vista de la formulación y producción¹⁵⁶. Muchos de estos antígenos/conceptos aspiran a convertirse en vacunas antigripales universales, por lo que es fundamental que sean capaces de inducir respuestas inmunitarias de protección cruzada frente a los diferentes tipos de virus gripales.

6.2.4.2. Vacunas universales

La vacuna antigripal universal ideal sería aquella que fuera segura, capaz de generar una respuesta inmunitaria similar a la inducida por la infección natural del virus, que proporcionase protección duradera frente a diversas cepas del virus y que pudiera producirse a gran escala de manera rápida y en condiciones seguras. Las principales dianas candidatas a epítomos universales han sido el dominio externo altamente conservado de la proteína 2 de la matriz (M2) y los epítomos conservados de las proteínas NP, la proteína 1 de la matriz (M1) y la HA^{181,192,193}. Estudios preclínicos han mostrado que vacunas basadas en estos antígenos son capaces

de inducir una protección cruzada frente a diversas cepas del virus de la gripe, tanto en presencia como en ausencia de proteínas transportadoras. Algunas de ellas están en fase de ensayo clínico¹⁹⁴.

6.2.4.3. Nuevos sistemas de administración: vacunas en parches de microagujas

Aparte de estos conceptos de antígenos virales, se están investigando nuevos sistemas de administración de vacunas tradicionales, por ejemplo, las vacunas en parches de microagujas. Este dispositivo consiste en una tira o parche adhesivo que cuenta con microagujas que, en contacto con la piel, penetran y se disuelven, liberando la vacuna de forma indolora en las capas superficiales de la piel¹⁹⁵. En un reciente ensayo clínico de fase I, la vacunación con parches de microagujas ha resultado ser segura y tan efectiva como la vacunación por vía intramuscular¹⁹⁶. Estas vacunas en parche supondrían una alternativa viable a la inmunización intramuscular con jeringa. Además, no necesitan conservarse en frío y se pueden autoadministrar. Por su efectividad, su facilidad de uso y su coste más reducido, estas vacunas son especialmente interesantes para los países en desarrollo.

6.3. Efectividad

Debido a la deriva antigénica, la vacuna antigripal es, de hecho, una nueva vacuna cada temporada, con las incertidumbres consiguientes en términos de eficacia (estudios clínicos) y efectividad (práctica clínica habitual)²⁰.

La efectividad vacunal (EV) de la vacuna antigripal tiene una alta variabilidad en función de diversos aspectos relacionados con la vacuna, como la concordancia o la discordancia entre las cepas

presentes en la vacuna y las cepas circulantes, el tipo de vacuna (atenuada o inactivada) y la vía de administración. Además, existen también tres aspectos fundamentales no directamente relacionados con la vacuna en sí: el virus (transmisibilidad, virulencia, comportamiento epidemiológico), el individuo (edad, comorbilidad, riesgo de exposición) y el objetivo de prevención (diagnóstico confirmado, enfermedad clínica, complicaciones o fallecimientos)^{35,197}. La EV, globalmente considerada, se sitúa alrededor del 65%, aunque varía en función de los aspectos expuestos^{20,198}.

Por grupos de edad, en las personas mayores de 65 años existe una gran variabilidad en los resultados publicados, que se explica en gran medida por el objetivo de prevención que se persiga en cada estudio. Algunas investigaciones han mostrado valores de EV muy bajos, lo que ha generado cierta controversia¹⁹⁹. Se estima que la EV real es superior al 60%²⁰. A pesar de esta dilución del efecto, cuando se analizan los casos hospitalizados por gripe, el hecho de estar vacunado es un signo independiente de buen pronóstico. La EV en cuanto a la prevención de casos de enfermedad grave (ingresos en la UCI o muerte) alcanza el 85% en los mayores de 65 años²⁰⁰. En relación con la prevención de la muerte por cualquier causa en personas mayores, los estudios son también muy variables, con resultados de EV desde muy optimistas (del 50%-70% —probablemente debidos al sesgo introducido por una mayor cobertura vacunal entre los individuos con mayor esperanza de vida—)²⁰¹ hasta los más conservadores, del 5%²⁰².

En adultos sanos, con edades entre 16-18 años y 59-65 años, según los estudios la EV oscila en función de si existe o no concordancia entre las cepas vacunales y las circulantes en cada temporada. La EV para prevenir la gripe confirmada por laboratorio se sitúa en el 62%-75% en temporadas con elevada concordancia, mientras que desciende

hasta el 50%-51% en temporadas con baja concordancia^{203,204}.

En niños, la información es más escasa²⁰⁵. En el Reino Unido, según datos publicados de las tres primeras temporadas desde el inicio del programa de vacunación infantil con vacunas atenuadas tetravalentes —de octubre de 2013 a mayo de 2016—, la EV ajustada en niños entre 2 y 17 años, muy similar en las tres temporadas, fue del 53,1% para cualquier tipo de gripe²⁰⁶. En Finlandia, los datos de efectividad durante la campaña 2015/2016 para la vacuna atenuada intranasal tetravalente fueron muy parecidos a los del Reino Unido, con una protección global frente a cualquier caso de gripe confirmada del 51%; al igual que en el Reino Unido, esta efectividad fue superior para la cepa B (58%) que para la cepa A(H1N1) (48%). En este caso, la efectividad de la vacuna inactivada trivalente fue algo superior, del 61%²⁰⁷. En los EE.UU., los datos disponibles son algo confusos. Recientemente, un estudio ha estimado que la vacunación antigripal previno durante el periodo 2010-2014 hasta un 65% de los fallecimientos en niños de 6 meses a 17 años; la efectividad bajó al 51% en niños de grupos de riesgo²⁰⁸.

Respecto a la efectividad comparada entre las vacunas de virus atenuados y las vacunas inactivadas, hay datos en ambos sentidos. En un metaanálisis publicado en el año 2012, se concluyó que, en niños entre 2 y 17 años, la vacuna de virus atenuados proporcionaba una mayor efectividad, tras dos dosis en el primer año y la revacunación en el segundo año, que la vacuna inactivada trivalente²⁰⁹. En Finlandia, por el contrario, datos de la campaña 2015/2016 indicaron que la efectividad de la vacuna inactivada trivalente era algo superior a la de la vacuna atenuada intranasal tetravalente, el 61% frente al 51%, respectivamente²⁰⁷. En los EE.UU., durante las temporadas previas a la pandemia de gripe del año 2009, diferentes estudios que comparaban la eficacia entre ambas vacunas demostraron

sistemáticamente una eficacia superior (65%-89%) de la vacuna atenuada trivalente frente a la vacuna inactivada²⁰⁹. Sin embargo, otros dos estudios adicionales de EV comparativa encontraron que la vacuna atenuada no funcionaba tan bien como la vacuna inactivada trivalente^{210,211}, lo que condujo, como ya se ha comentado, a no recomendar la vacuna atenuada durante las temporadas 2016/2017 y 2017/2018 en ese país^{57,170,171,212}.

En embarazadas, la EV tiene especial interés, ya que existe una clara indicación de vacunarse cuando el embarazo se desarrolla durante la temporada gripal. En este sentido, se ha estimado una efectividad para prevenir la gripe en la gestante del 24% y en el recién nacido, del 41%. Además, se ha visto una reducción del 39% en las hospitalizaciones secundarias al síndrome gripal en el neonato, así como una disminución de los abortos (40%) y las muertes fetales (45%) en las mujeres vacunadas²⁰³.

Un grupo prioritario y con peculiaridades evidentes respecto a la EV es el de las personas inmunodeprimidas. En adultos infectados por el VIH, la EV para prevenir la gripe confirmada por laboratorio se estima en el 85%, mientras que para prevenir el síndrome gripal se estima en el 60%²¹³, comparable a la de los adultos sanos y sin diferencias en la aparición de efectos adversos. En niños infectados por el VIH, los datos sobre el uso de vacunas inactivadas son escasos y generalmente muestran EV bajas. Respecto a los pacientes oncológicos inmunodeprimidos adultos, la EV en cuanto al síndrome gripal y a la mortalidad alcanza hasta el 58%, según algunos estudios²¹⁴, mientras que en niños no hay datos suficientes.

En España, en cinco de las últimas diez temporadas ha existido una discordancia entre las cepas de gripe contenidas en la vacuna y las circulantes (Tabla 4), lo que ha incidido en una disminución

Tabla 4.

Composición recomendada por la Organización Mundial de la Salud para las vacunas trivalente y tetravalente de las últimas diez temporadas y cepa/linaje de tipo B predominante en España en cada temporada.

Temporada	A(H1N1)pdm	A(H3N2)	B(Victoria)	B(Yamagata)	Linaje de la cepa B más prevalente en España	Discordancia entre la cepa vacunal y la cepa B más prevalente
2007/2008	A/Solomon Islands/3/2006	A/Wisconsin/67/2005	B/Malaysia/2506/2004		Yamagata	•
2008/2009	A/Brisbane/59/2007	A/Brisbane/10/2007		B/Florida/4/2006*	Victoria	•
2009/2010	A/Brisbane/59/2007	A/Brisbane/10/2007	B/Brisbane/60/2008*		Victoria	
2010/2011	A/California/7/2009	A/Perth/16/2009	B/Brisbane/60/2008*		Victoria	
2011/2012	A/California/7/2009	A/Perth/16/2009	B/Brisbane/60/2008*		Yamagata	•
2012/2013	A/California/7/2009	A/Victoria/361/2011		B/Wisconsin/1/2010*	Yamagata	
2013/2014	A/Christchurch/16/2010	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/33/2008	B/Massachusetts/2/2012*	Yamagata	• ^b
2014/2015	A/California/7/2009	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012*	Yamagata	
2015/2016	A/California/7/2009	A/Switzerland/9715293/2013	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013*	Victoria	•
2016/2017	A/California/7/2009	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008*	B/Phuket/3073/2013	Victoria	
2017/2018	A/Michigan/45/2015	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008*	B/Phuket/3073/2013	Yamagata ³	•

Tabla construida con los datos de las recomendaciones anuales de la Organización Mundial de la Salud²¹⁹, datos de los informes de temporada del Instituto de Salud Carlos III⁴⁰ y el informe preliminar de la temporada 2017/2018²¹⁵.

*En negrita, la cepa seleccionada para la vacuna trivalente de la temporada.

^aDatos de 2017/2018 antes de finalizar la temporada. Según Castilla *et al.*²¹⁵.

^bEn la temporada 2013/2014 circularon Yamagata y Victoria, por lo que hubo discordancia parcial.

de la efectividad de la vacuna. De hecho, ya existen informes preliminares de que en la temporada 2017/2018 ha ocurrido de nuevo una discordancia entre el linaje predominante de virus B y el de la

cepa contenida en la vacuna trivalente de la temporada^{215,216}. De las detecciones centinelas notificadas desde el inicio de dicha temporada hasta la semana 7 de 2018, el 65% han sido de tipo B y

el 35%, de tipo A. En lo que respecta al virus B, se han caracterizado 295 virus, 35 de ellos del linaje Victoria (presente en la vacuna trivalente de 2017/2018) y 260 del linaje Yamagata. Diversos autores han apuntado que la inclusión en la vacuna estacional tetravalente de dos cepas de gripe B (una de cada linaje), junto con las dos cepas A (una del subtipo H1 pospandémico y otra del subtipo H3), incrementaría la protección y disminuiría los problemas asociados a esto^{3,20,21,41,43,217,218}.

6.4. Seguridad

Las vacunas antigripales inactivadas presentan una seguridad excelente. Los efectos adversos, de aparecer, suelen ser locales (en el 5% de los casos hay eritema, induración o inflamación en el punto de inoculación durante 1-2 días) o sistémicos leves (fiebre, cefalea, malestar o mialgias). Las vacunas mantienen este excelente perfil de seguridad en las embarazadas, por lo que son seguras en este colectivo. La frecuencia de los efectos adversos dependerá del tipo de vacuna (son más habituales con las vacunas antigripales adyuvadas y con las vacunas atenuadas) y de la edad de administración (en general, se observan más en los niños que en los adultos). Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis de vacunas antigripales y los efectos adversos graves son extremadamente infrecuentes con cualquier tipo de vacuna antigripal³¹.

6.5. Contraindicaciones y precauciones

Un aspecto muy importante de la seguridad de las vacunas es conocer sus contraindicaciones

(condiciones de un paciente que incrementan el riesgo de sufrir una reacción adversa grave) y precauciones, con el fin de evitar situaciones que pongan en riesgo al paciente. Las contraindicaciones y precauciones, definidas en la ficha técnica de cada vacuna, pueden cambiar con el tiempo, por lo que deben revisarse las fichas actualizadas. El profesional que administra las vacunas es responsable de conocer tanto las contraindicaciones como las precauciones vigentes en el país en el que ejerce. Antes de vacunar debe comprobar si el paciente tiene contraindicaciones temporales o permanentes para ser vacunado^{5,131,220}.

6.5.1. Contraindicaciones permanentes

Aunque hasta hace muy poco la alergia al huevo se consideraba una contraindicación permanente de la vacuna antigripal, las últimas pruebas demuestran que las personas alérgicas al huevo pueden vacunarse contra la gripe de forma segura, tanto con vacunas inactivadas como atenuadas, y no presentan un riesgo mayor que el resto de la población. Por tanto, no es necesario realizar cuestionarios previos para conocer el historial de alergia al huevo ni tomar precauciones especiales para administrar la vacuna antigripal^{5,221}. Por otro lado, estudios prospectivos recientemente publicados han demostrado una excelente seguridad de la vacuna antigripal en niños mayores de 2 años con antecedentes de alergia al huevo^{168,222,223}.

6.5.2. Contraindicaciones temporales

Las contraindicaciones temporales son las siguientes:

- El embarazo contraindica la administración de cualquier vacuna atenuada, ya sea vírica o bacteriana.

- La inmunodepresión y el tratamiento inmunosupresor contraindican, con algunas excepciones, las vacunas atenuadas.
- Cualquier enfermedad moderada o grave (crisis asmática, cardiopatía descompensada, diarrea aguda, etc.), con o sin fiebre, es una contraindicación para vacunarse, salvo en situaciones de riesgo epidémico muy elevado. Una vez desaparecida la enfermedad, se podrán administrar las vacunas.
- La edad puede considerarse una contraindicación. La vacuna antigripal no debe administrarse a niños menores de 6 meses.

6.5.3. Precauciones

Deben tomarse las siguientes precauciones:

- Si se tiene una enfermedad aguda con fiebre alta, hay que esperar hasta que remita.
- Si existen antecedentes de un síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la administración de la vacuna, deberá valorarse con precaución la conveniencia de volver a administrarla en posteriores ocasiones.

En el caso de la vacuna intranasal de virus atenuados —que actualmente no está comercializada en nuestro país—, conviene tener en cuenta que también está contraindicada en inmunodeprimidos por enfermedades o por tratamientos inmunosupresores, así como en niños y adolescentes menores de 18 años que reciben tratamiento con salicilatos. Además, debe evitarse, como precaución, en niños y adolescentes con asma grave o sibilancias activas.

Por otro lado, debido a su potencial de transmisión, los receptores de esta vacuna concreta deben evitar el contacto con personas gravemente inmunodeprimidas durante 1-2 semanas después de vacunarse. La actual ficha técnica en Europa limita su uso a niños entre 2 y 18 años, por lo que el personal sanitario no es susceptible de recibirla, pero en caso de modificarse este rango etario en el futuro sería importante tener presente esta precaución²²⁴.

6.6. Composición actual de la vacuna antigripal

La composición actual de las vacunas antigripales trivalentes y tetravalentes, según la recomendación de la OMS para el hemisferio norte, se muestra en la Tabla 5^{21,85,219}. En las vacunas trivalentes se emplea una cepa del virus de tipo B de linaje Victoria y en las tetravalentes una cepa B adicional de linaje Yamagata.

Debido a que en las temporadas 2014/2015 a 2017/2018 las cepas del virus de tipo B incluidas en las vacunas trivalentes han sido discordantes con las cepas B circulantes (y lo mismo cabe decir para la temporada 2017/2018, como se ha señalado en el punto 6.3), los Estados miembros de la Unión Europea/Espacio Económico deberían considerar incrementar la disponibilidad y el uso de la vacuna tetravalente en sus respectivos países para la próxima temporada²²⁵. De hecho, se observa un cambio en la estructura de presentación de las recomendaciones de la OMS entre las temporadas 2017/2018 y 2018/2019. Mientras que en la primera se presenta la composición de la trivalente y se añade la información de la cepa B adicional para la tetravalente, para la temporada 2018/2019 la OMS presenta en primer lugar la composición recomendada de la vacuna tetravalente.

Tabla 5. Composición de la vacuna antigripal en el hemisferio norte^{21,85,219}.

Recomendaciones 2017/2018	
Vacuna trivalente	
A(H1N1)pdm09	Cepa análoga a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
A(H3N2)	Cepa análoga a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
B(Victoria)	Cepa análoga a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)
Las vacunas tetravalentes incluirán una cepa B adicional	
B(Yamagata)	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)
Recomendaciones 2018/2019	
Vacuna tetravalente	
(H1N1)pdm09	Cepa análoga a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
(H3N2)	Cepa análoga a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
B(Victoria)	Cepa análoga a B/Colorado/06/2017
B(Yamagata)	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013
Para las trivalentes, la cepa B recomendada es	
B(Victoria)	Cepa análoga a B/Colorado/06/2017

6.7. Vacunas disponibles en España

Actualmente, en España están disponibles tanto vacunas antigripales trivalentes, que son la mayoría, como vacunas tetravalentes (Tabla 6). To-

dos los preparados comerciales llevan las mismas cepas de los virus de la gripe que la OMS y la UE recomiendan cada año, de acuerdo con las tendencias registradas en la difusión de virus gripales circulantes en la red de vigilancia epidemiológica desplegada en más de 80 países^{21,85,219}.

Tabla 6. Vacunas antigripales autorizadas en España²²⁶.

Nombre	FF / Presentación	Laboratorio	Composición	Edad	Vía
Afluria	SI/JP	Seqirus	Trivalente / Fraccionado / Inactivado	≥5 años	IM/SCP
Chiroflu	SI/JP	Seqirus	Trivalente / Antígeno de superficie / Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Chiromas	SI/JP	Seqirus	Trivalente / Antígeno de superficie / Inactivado / Adyuvante MF59C.1	≥65 años	IM
Influvac	SI/JP	Mylan	Trivalente / Antígeno de superficie / Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Intanza	SI/JP	Sanofi Pasteur Europe	Trivalente / Fraccionado / Inactivado	≥60 años	ID
Mutagrip	SI/JP	Sanofi Pasteur Europe	Trivalente / Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Vaxigrip	SI/JP	Sanofi Pasteur Europe	Trivalente / Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Fluarix tetra	SI/JP	GlaxoSmithKline	Tetavalente / Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM
Vaxigrip tetra	SI/JP	Sanofi Pasteur Europe	Tetavalente / Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Fluenz tetra	S/I	AstraZeneca	Tetavalente / Viriones enteros / Atenuado	De 2 a 18 años	I

FF: forma farmacéutica; I: intranasal; ID: vía intradérmica; IM: vía intramuscular; JP: jeringa precargada; S: suspensión; SCP: vía subcutánea profunda; SI: suspensión inyectable.

7. Recomendaciones de vacunación

La vacunación anual contra la gripe es la medida más efectiva para prevenir la enfermedad y limitar su difusión entre los colectivos con riesgo de complicaciones. La mayoría de los países desarrollados cuentan con programas de vacunación anual y recomendaciones parecidas, todas ellas basadas en las de la OMS.

Durante las últimas décadas, los esfuerzos para controlar la enfermedad se han centrado en los grupos de riesgo —principalmente en las personas con enfermedades crónicas y las mayores de 65 años—, en los que la aparición de complicaciones asociadas a la infección gripal pueden ser graves o incluso mortales. El límite de edad se ha ido reduciendo paulatinamente en muchos países, acercándose a los 50 años. La vacunación contra la gripe se asocia con una disminución de las enfermedades respiratorias relacionadas, del número de visitas a las consultas médicas, del número de hospitalizaciones y muertes en las personas de elevado riesgo, de la otitis media en los niños y del absentismo laboral en los adultos²⁰.

La OMS recomienda la vacunación en niños de entre 6 meses y 5 años, ≥ 65 años, embarazadas, enfermos crónicos o inmunodeprimidos y personas (incluidos los profesionales sanitarios) que están en contacto con otras personas susceptibles de desarrollar complicaciones graves debidas a la

gripe. Además, hace mención especial a los viajeros internacionales con riesgo de gripe grave y a las poblaciones indígenas³¹.

En los EE.UU. se recomienda la vacunación anual rutinaria contra la gripe de forma universal a los mayores de 6 meses de edad que no presenten contraindicaciones⁵⁷. En caso de que el suministro de vacunas esté limitado, se recomienda dar prioridad a aquellas personas con mayor riesgo de complicaciones derivadas de la gripe y que no tengan contraindicaciones; embarazadas o mujeres que vayan a quedarse embarazadas durante la temporada de gripe; niños y adolescentes (entre 6 meses y 18 años) que estén medicados con aspirina o medicamentos que contengan salicilatos, por el riesgo de sufrir un síndrome de Reye tras una infección viral; residentes en asilos y otras instituciones similares; indios americanos y nativos de Alaska; y personas con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)⁵⁷.

En Canadá, se recomienda la vacunación en niños de entre 6 meses y 5 años; ≥ 65 años; embarazadas; niños y adultos con enfermedades crónicas; personas de cualquier edad internadas en asilos o instalaciones similares; indigentes; personas capaces de transmitir la gripe a otras personas con factores de riesgo, como el personal sanitario y de otras ocupaciones similares; perso-

nas que conviven con otras personas de riesgo (independientemente de que estas últimas hayan sido vacunadas); personas que conviven con niños menores de 6 meses de edad (que no pueden ser vacunados); miembros de familias que están esperando el nacimiento de un bebé durante la temporada de gripe; cuidadores (tanto dentro como fuera del hogar) de niños de ≤ 59 meses de edad; personas que prestan servicios en comunidades cerradas o semicerradas donde conviven personas con riesgo de complicaciones (como tripulaciones embarcadas); personas que prestan servicios esenciales a la comunidad; y personas que tienen contacto directo con aves de granja infectadas por el virus de la gripe aviar⁵⁹.

En Australia, se recomienda la vacunación de todos los individuos a partir de los 6 meses de edad que quieran disminuir la probabilidad de enfermar por gripe. El Sistema Nacional de Salud la administra de manera gratuita a los siguientes grupos: niños aborígenes e isleños del estrecho de Torres de entre 6 meses y 5 años; niños aborígenes e isleños del estrecho de Torres ≥ 15 años; todas las personas ≥ 65 años; embarazadas (en cualquier estadio del embarazo); y todas las personas mayores de 6 meses con alguna condición médica que aumente el riesgo de complicaciones derivadas de la gripe. Por otro lado, se hace mención especial a las personas que pueden transmitir la gripe a niños y adultos con factores de riesgo de complicaciones graves, incluidos los profesionales sanitarios; residentes en asilos y otras instituciones similares; indigentes; trabajadores de granjas o explotaciones avícolas y porcinas en periodos de gripe aviar o porcina confirmada; personas que trabajan en servicios públicos básicos o esenciales; y personas que viajan durante la temporada de gripe, especialmente si saben previamente que hay virus de la gripe circulando en la región de destino²²⁷.

En Europa, para elaborar periódicamente las recomendaciones sobre vacunación antigripal se utilizan dos criterios principales para definir las poblaciones diana: (1) la existencia de enfermedades crónicas o de afecciones o estados que hagan más vulnerable al individuo ante una gripe y (2) la edad, con recomendaciones específicas, distintas para cada país, a partir de determinadas edades⁵⁸.

En el Reino Unido, se recomienda vacunar a los niños de entre 2 y 8 años; ≥ 65 años; embarazadas; enfermos crónicos o inmunodeprimidos; y personas que están en contacto con otras personas que son susceptibles de desarrollar complicaciones graves debidas a la gripe, incluidos los profesionales sanitarios. Además, se hace mención especial a las personas con obesidad ($\text{IMC} \geq 40$) y a los cuidadores informales²²⁸.

En Alemania, se recomienda vacunar a los ≥ 60 años; embarazadas; enfermos crónicos o inmunodeprimidos; y personas que están en contacto con otras personas que son susceptibles de desarrollar complicaciones graves debidas a la gripe, incluidos los profesionales sanitarios. Además, se hace una mención especial a los profesionales con un trato cercano con el público y a los profesionales en contacto con aves de granja o salvajes²²⁹.

En Francia, se recomienda vacunar a los ≥ 65 años; embarazadas; enfermos crónicos o inmunodeprimidos; personas que están en contacto con otras personas que son susceptibles de desarrollar complicaciones graves debidas a la gripe, incluidos los profesionales sanitarios. Además, se hace mención especial a las personas con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40$), a las tripulaciones de cruceros y aviones y a los guías turísticos²³⁰.

7.1. Recomendaciones actuales de la vacunación contra la gripe en España

En España, las recomendaciones actuales de la vacunación frente a la gripe se exponen a continuación⁵³.

1. Personas mayores, preferentemente a partir de los 65 años. Se hará especial énfasis en aquellas que conviven en instituciones cerradas.

2. Personas menores de 65 años que presentan un elevado riesgo de complicaciones derivadas de la gripe. Entre ellas se incluyen las siguientes:

- Niños mayores de 6 meses y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares (excluida la hipertensión arterial aislada), neurológicas o pulmonares (incluyendo la displasia broncopulmonar, la fibrosis quística y el asma).
- Niños mayores de 6 meses y adultos con los siguientes trastornos:
 - Enfermedades metabólicas, incluida la diabetes *mellitus*.
 - Obesidad mórbida (IMC ≥ 40 en los adultos, ≥ 35 en los adolescentes o ≥ 3 DS en los niños).
 - Insuficiencia renal.
 - Hemoglobinopatías y anemias.
 - Asplenia.
 - Enfermedad hepática crónica.
 - Enfermedades neuromusculares graves.
- Inmunodepresión (incluida la debida a la infección por el VIH, a fármacos o a la recepción de un trasplante).
- Cáncer.
- Enfermedades reumáticas.
- Implante coclear (o personas en espera de recibir uno).
- Trastornos y enfermedades que conlleven una disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras.
- Niños menores de 5 años institucionalizados o tutelados por la Administración.

En este grupo se hará énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico o que hayan estado hospitalizadas en el año precedente. Se debe considerar también a los menores de 65 años que convivan en instituciones cerradas.

- Niños y adolescentes, de 6 meses a 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe.
- Embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

3. Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un gran riesgo de presentar complicaciones. Pertenecen a este grupo las siguientes personas:

- Trabajadores de los centros, servicios y establecimientos sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria, pública y privada. Se hará especial énfasis en aquellos profesionales que atienden a pacientes de algunos de los grupos de elevado riesgo anteriormente descritos.

- Personas que trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente las que tienen contacto continuo con personas vulnerables.
- Estudiantes en prácticas en centros sanitarios.
- Personas que proporcionan cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o a personas mayores.
- Personas mayores de 6 meses que conviven en el hogar con otras que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo elevado, por su condición clínica especial (citados en el punto 2).

4. Otros grupos en los que se recomienda la vacunación.

- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
 - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.
 - Bomberos.
 - Servicios de protección civil.
 - Personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias.
 - Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.
- Trabajadores expuestos directamente a aves o a cerdos en granjas o explotaciones avícolas o porcinas, y también a aves silvestres. La finalidad es reducir la oportunidad de una infección concomitante de virus humano y aviar o porcino, y disminuir la po-

sibilidad de que exista recombinación o intercambio genético entre ambos virus.

En la Tabla 7 se muestra un resumen de las recomendaciones de vacunación antigripal de la OMS y de diversos países de referencia.

7.2. Nuevas recomendaciones/indicaciones de la vacunación contra la gripe en España

Respecto a las recomendaciones actuales de vacunación frente a la gripe publicadas por el MSSSI⁶³, en el presente documento se propone modificar o añadir las siguientes indicaciones:

- Recomendar la vacunación antigripal, de forma homogénea en todo el territorio nacional, a todas las personas ≥ 60 años, como medida conservadora para reducir el riesgo de complicaciones derivadas de la gripe. Aunque en el consenso general vigente actualmente en España se recomienda vacunar a las personas ≥ 65 años, en más de la mitad de las comunidades autónomas la recomendación es, en la práctica, a partir de los 60 años.
- Incluir en el grupo de riesgo del personal que presta servicios públicos básicos o esenciales a todo el personal docente, sea cual sea el nivel educativo en el que ejerza su actividad.
- Incluir a los toxicómanos como grupo de riesgo de sufrir complicaciones derivadas de la gripe, especialmente a los consumidores de drogas por vía intravenosa, por el mayor riesgo de infecciones por el virus de

Tabla 7. Resumen de las recomendaciones de vacunación antigripal de la Organización Mundial de la Salud y diversos países.

	Edad	Embara- zadas	Personas suscep- tibles de gripe grave ¹	Personas en contacto con sus- ceptibles de gripe grave ²	Menciones especiales
OMS	6 meses - 5 años	•	•	•	• Viajeros internacionales con riesgo de gripe grave
	≥65 años				• Poblaciones indígenas
España	≥65 años	•	•	•	• Niños entre 6 meses y 18 años en trata- miento crónico con ácido acetilsalicílico
					• Servicios esenciales para la comunidad
Francia	≥65 años	•	•	•	• Personas con obesidad (IMC ≥40)
					• Tripulaciones de cruceros y aviones
					• Guías turísticos
Alemania	≥60 años	•	•	•	• Profesionales con trato cercano con el público
					• Profesionales en contacto con aves de granja o salvajes
Reino Unido	6 meses - 6 años	•	•	•	• Personas con obesidad (IMC ≥40)
	≥65 años				• Cuidadores informales
Australia	≥6 meses	•	•	•	• Universal
Canadá	6 meses - 5 años	•	•	•	• Personas indigentes
					• Personas que conviven con otras personas en riesgo (vacunadas o no)
					• Miembros de familias que están esperando el nacimiento de un bebé durante la temporada de gripe
					• Cuidadores de niños ≤5 años (tanto dentro como fuera del hogar)
	≥65 años				• Personas que prestan servicios en comunidades cerradas o semicerradas donde conviven personas con riesgo de complicaciones
					• Personas que prestan servicios esenciales a la comunidad
					• Personas que tienen contacto directo con aves de granja infectadas por el virus de la gripe aviar
EE.UU.	≥6 meses	•	•	•	• Universal

Adaptado de Ortiz de Lejarazu y Tamames, 2015²⁰.

¹Inmunodeprimidos y enfermos crónicos; ²Incluye trabajadores sanitarios.

la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el VIH, así como de inmunodepresión.

- Incluir al personal que trabaja en contacto directo con grandes colectivos, como tripulaciones de cruceros, tripulaciones aéreas, guías turísticos, etcétera.
- Incluir a aquellas personas que conviven en grupos numerosos en entornos cerrados o semicerrados, como internados, residencias, colegios mayores, tripulaciones navales, etcétera.
- Incluir a los viajeros que deseen reducir el riesgo de contraer el virus de la gripe. En particular, deberían considerar la vacunación antigripal —preferentemente 2 semanas antes de la salida— aquellas personas que viajen a destinos en temporada de gripe (noviembre-marzo en el hemisferio norte y abril-septiembre en el hemisferio sur) o que tengan algún factor de riesgo de complicaciones derivadas de la gripe y no se hayan vacunado en la temporada anterior. Asimismo, aquellas personas que pretendan viajar en grupos organizados o en cruceros.
- Establecer un registro oficial de la cobertura vacunal contra la gripe en embarazadas que permita tener datos en nuestro país.

7.3. Otras consideraciones sobre la vacunación antigripal en España

7.3.1. Consideraciones generales

- La vacunación del personal sanitario debería figurar entre las medidas exigibles de

seguridad y protección del paciente, particularmente en áreas de especial riesgo, como oncología, hematología y unidades de cuidados críticos, tanto infantiles como de adultos.

- Es necesario insistir en la importancia de vacunar a los adultos menores de 65 años pertenecientes a grupos de riesgo, entre los cuales las tasas de vacunación son sustancialmente inferiores a las de los mayores de 65 años con factores de riesgo.
- Es preciso transmitir a todos los colectivos el mensaje de que la gripe es una enfermedad potencialmente grave e incluso mortal.
- Es urgente cambiar la percepción que tienen tanto los profesionales sanitarios como los pacientes sobre la efectividad y la seguridad de la vacuna antigripal. Hay que informar sobre la existencia de la vacuna tetravalente y sus recomendaciones.

7.3.2. Consideraciones sobre la vacunación en la población infantil

Las recomendaciones de la vacunación de niños sanos sin contraindicaciones son muy dispares en los diferentes países. En Europa, en la temporada 2014/2015, nueve países de la UE aconsejaron la vacunación contra la gripe estacional a todos los niños y adolescentes menores de 18 años⁵⁸. En los EE.UU. existen recomendaciones oficiales de vacunación universal a partir de los 6 meses de edad⁵. En Canadá las recomendaciones son tan amplias que abarcan prácticamente a toda la población⁵⁹, y en Australia la vacuna se recomienda a todos los niños entre 6 meses y 5 años⁶⁰.

En España, el Comité Asesor de Vacunación de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP), en su último documento de recomendaciones para

la campaña antigripal 2017/2018, recomienda vacunar a los niños a partir de los 6 meses de edad que convivan con pacientes de riesgo. Los expertos están de acuerdo en que se necesitan más estudios de coste-efectividad y coste-beneficio previos a la implantación de una vacunación antigripal infantil universal en el sistema de salud pública. Sin embargo, el CAV-AEP considera que la vacunación antigripal de los niños mayores de 6 meses no incluidos en grupos de riesgo es una medida recomendable, siempre que los padres lo soliciten y no haya ninguna contraindicación por parte del pediatra¹⁴². El CAV-AEP aconseja emplear, de forma preferente y siempre que estén disponibles, vacunas antigripales tetravalentes, tanto inactivadas (por vía intramuscular) como atenuadas (por vía intranasal). En caso de no disponerse de ellas, la recomendación es emplear las vacunas trivalentes¹⁴².

En Finlandia se recomienda, desde el año 2007, la vacunación antigripal universal de los niños de entre 6 y 35 meses de edad, con la vacuna inactivada; también se ofrece la opción de la vacuna intranasal de los 24 a los 35 meses²⁰⁷. Los datos disponibles de la temporada 2015/2016 con la vacuna atenuada intranasal son equivalentes a los descritos para el Reino Unido, con una efectividad ajustada para cualquier tipo de gripe del 51%, y algo superior para la gripe B que para la gripe A(H1N1)²⁰⁷. De nuevo, debido a las bajas coberturas alcanzadas en estos estudios y a la amplitud de los intervalos de confianza, estos datos, aunque alentadores, deben analizarse con cautela.

En los EE.UU. (el primer país en establecer una vacunación antigripal universal infantil)^{5,231} se estima que se redujeron los fallecimientos debidos a la gripe en niños entre los 6 meses y los 17 años hasta en un 65% en el periodo 2010-2104. En niños de grupos de riesgo, esta protección fue del 51%²⁰⁸.

Sin embargo, en las últimas temporadas, las estimaciones de la efectividad de las vacunas vivas han sido controvertidas, lo que ha originado un ligero descenso en las coberturas vacunales. En las últimas tres temporadas, en particular, se ha observado una bajada en la efectividad de la vacuna atenuada tetravalente en este país, sin que se conozcan aún las causas²³². Por dicho motivo, las dos últimas temporadas en los EE.UU se ha recomendado la vacuna antigripal inactivada^{5,231}.

En Canadá, en un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo entre los años 2012 y 2015, no se observaron diferencias de efectividad entre la vacuna atenuada y la inactivada. Estos resultados han sido la base para las siguientes recomendaciones de vacunación en los niños y adolescentes entre 2 y 17 años en la temporada 2017/2018: (1) en niños sin contraindicaciones, se puede utilizar cualquiera de las siguientes vacunas antigripales: vacuna atenuada tetravalente, vacuna inactivada tetravalente o vacuna inactivada trivalente; (2) la evidencia actual no apoya la recomendación de emplear preferentemente la atenuada tetravalente en niños de 2 a 17 años; (3) se recomienda el uso prioritario de vacunas tetravalentes⁵⁹.

En el Reino Unido, los datos conjuntos de los estudios llevados a cabo durante las últimas cuatro temporadas (2013-2017), utilizando la vacuna atenuada intranasal tetravalente (solo se usó la vacuna inactivada inyectable en sujetos con contraindicaciones a la vacuna atenuada), muestran un nivel de protección catalogado como de moderado a bueno en niños entre 2 y 17 años. En las tres primeras temporadas (2013-2016), la efectividad ajustada calculada para cualquier tipo de gripe fue del 53,1%²⁰⁶. Los datos provisionales de la última temporada (2016/2017), cuando la cepa predominante fue la A(H3N2), muestran una efectividad ajustada para cualquier tipo de gripe del 65,8%, algo mayor para la gripe B²³³. Debido a las coberturas relativamente

bajas alcanzadas durante estos estudios y a la amplitud de los intervalos de confianza, estos datos, aunque alentadores, hay que analizarlos con cautela.

En relación con las coberturas vacunales, las cifras correspondientes a la temporada 2014/2015 de siete países de la UE (de los nueve que recomendaban la vacunación en niños y adolescentes) fueron muy variables y, con la excepción del Reino Unido, muy bajas. En Finlandia, el porcentaje de cobertura (niños de 6 a 36 meses) fue algo superior al 15%, mientras que en el resto de los países fueron muy inferiores al 5%. En el Reino Unido, las tasas de cobertura variaron, según la edad y la zona, entre el 40% y el 80%, aproximadamente⁵⁸.

En los EE.UU., datos recientes correspondientes a la temporada 2016/2017 muestran una cobertura vacunal del 59% en los niños desde 6 meses hasta 17 años, similar a la de la temporada anterior. Además, la cobertura disminuye según aumenta la edad: del 76,3% en los niños de 6 a 23 meses pasa al 48,8% en los adolescentes de 13 a 17 años⁵⁸. En Canadá, en la temporada 2015/2016, la cobertura entre los 6 meses y los 17 años se situó en el 21,7% y alcanzó casi el 31% en el grupo de los 6 meses a los 4 años²³⁴.

Los datos reportados por los países que tienen programas de vacunación universal apoyan que se inicie un debate sobre la conveniencia de la vacunación antigripal en la población infantil desde dos puntos de vista principalmente: (1) como medida de protección directa del niño y (2) como medida de protección indirecta del resto de la comunidad¹⁷⁰.

7.3.2.1. Vacunación infantil como medida de prevención individual

A nivel global, las mayores tasas de incidencia de la gripe se registran anualmente en las personas menores de 15 años^{1,3,36-38,235}.

En España, en la pasada temporada 2016/2017 las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se registraron en niños hasta los 4 años (3.361 casos por cada 100.000 habitantes), seguidos del grupo de 5 a 14 años (2.827 casos por cada 100.000 habitantes)^{3,235}. Por su parte, la tasa de hospitalización en estos mismos grupos de edad (niños menores de 14 años) se situó en el 6% del total de hospitalizaciones debidas a la gripe, mientras que la tasa en menores de 5 años alcanzó el 4%^{3,235}. De los niños hospitalizados o fallecidos anualmente por complicaciones de la gripe en España, casi la mitad no tiene ningún factor de riesgo conocido^{3,75,235}. Como se mencionó anteriormente y según datos de los EE.UU., la vacunación antigripal no solo previene la enfermedad y sus complicaciones, sino que puede llegar a reducir la mortalidad asociada en los niños hasta un 65%²⁰⁸.

7.3.2.2. Vacunación infantil como medida preventiva en la población adulta

Los niños en edad preescolar y escolar son los más afectados por las epidemias de gripe y juegan, por tanto, un papel fundamental en la diseminación del virus entre la población y puede que incluso en el inicio de las epidemias²³⁶⁻²³⁸. El hecho de que un porcentaje importante (casi el 50%) de las infecciones por gripe sean asintomáticas o cursen con síntomas leves, unido a que los niños transmiten el virus durante un periodo más prolongado, facilita la diseminación indiscriminada de la infección²³⁹.

En este sentido, hay estudios cuyos resultados sugieren que la vacunación antigripal de los niños en edad escolar —un colectivo en permanente contacto con otros individuos de su edad y con adultos— no solo se limita a proteger a los niños vacunados, sino que reduce la exposición al virus de las personas del entorno familiar y otros miembros de su comunidad^{237,240,241}. En Japón, se de-

mostró que vacunar a los niños en edad escolar se asociaba a una disminución importante de la tasa de mortalidad ajustada causada por la gripe entre las personas ≥ 65 años (reducción del 36%), lo que se traduciría en unas 1.000 muertes anuales evitadas en este grupo de edad²⁴⁰.

El impacto clínico de la vacunación antigripal en los niños se ha estudiado también mediante modelos matemáticos. Uno de estos modelos estimó que, asumiendo una cobertura vacunal entre la población del 50%, el mayor impacto en la salud pública lo tendría la práctica de vacunar a los niños entre 2 y 18 años de edad²⁴². Quizá este es el motivo por el que los programas de vacunación centrados principalmente en ancianos y grupos de riesgo han fracasado parcialmente, entre otros motivos por no alcanzar una cobertura vacunal suficiente²⁴³. Conociendo estos datos, tanto epidemiológicos como de modelos matemáticos, parece razonable abordar la protección de los ancianos y los grupos de riesgo a través de políticas de vacunación infantil.

Teniendo en cuenta estos resultados, se debería iniciar un debate, de forma más o menos urgente, acerca de la conveniencia de vacunar contra la gripe a los niños sanos mayores de 6 meses que no presenten contraindicaciones. En este sentido, se reconoce la necesidad de implementar estudios piloto de vacunación antigripal en los niños para establecer, entre otros aspectos, el rango de edades en los cuales estaría indicada o el tipo de vacuna que sería mejor utilizar. También es preciso realizar análisis de coste-efectividad y coste-beneficio de la propuesta. A pesar de las pruebas a favor, es posible que haya que superar algunas reticencias éticas (por ejemplo, por la indecisión de los padres debida a las diferentes formas de entender el beneficio para los niños), políticas o económicas, entre otras, antes de implementarla de forma generalizada.

7.3.2.3. Vacunas disponibles para menores de 18 años autorizadas actualmente en España para la temporada 2017/2018

En España, de las ocho vacunas antigripales disponibles para la temporada 2017/2018, únicamente seis están autorizadas para uso infantil (menores de 18 años). En el momento actual, las vacunas más empleadas en esta población son las trivalentes inactivadas procedentes de cultivos en huevos embrionados, de administración intramuscular. En esta temporada, la vacuna atenuada intranasal tetravalente en envases individuales (unidosis) no ha estado disponible en las farmacias comunitarias.

En la Tabla 8 se detallan todas las vacunas antigripales disponibles en España autorizadas para menores de 18 años durante la temporada 2017/2018. Todas estas vacunas cumplen con las recomendaciones de la OMS.

7.4. Cobertura vacunal en grupos de riesgo

A pesar de la efectividad de la vacunación contra el virus de la gripe para reducir la incidencia y la gravedad de la enfermedad y del hecho de que en España las vacunas están cubiertas por la sanidad pública, la cobertura vacunal continúa siendo inaceptable, incluso entre los grupos de riesgo⁷.

7.4.1. Personas mayores de 65 años

La OMS y la Comisión Europea han establecido el objetivo de alcanzar en la temporada 2017/2018 una cobertura de, al menos, el 75% en las personas mayores de 65 años. En España, el MSSSI ha establecido para la temporada 2017/2018 unos

Tabla 8. Vacunas antigripales autorizadas actualmente en España para menores de 18 años¹³¹.

Nombre	FF / Presentación	Laboratorio	Composición	Edad	Vía
Afluria	SI/JP	Seqirus	Trivalente / Fraccionado / Inactivado	≥5 años	IM/SCP
Chiroflu	SI/JP	Seqirus	Trivalente / Antígeno de superficie/ Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Influvac	SI/JP	Mylan	Trivalente / Antígeno de superficie / Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Mutagrip	SI/JP	Sanofi Pasteur Europe	Trivalente / Fraccionado/ Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Vaxigrip	SI/JP	Sanofi Pasteur Europe	Trivalente / Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Fluarix tetra	SI/JP	GlaxoSmithKline	Tetavalente / Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM
Vaxigrip tetra	SI/JP	Sanofi Pasteur Europe	Tetavalente / Fraccionado/ Inactivado	≥6 meses	IM/SCP
Fluenz tetra	S/I	AstraZeneca	Tetavalente / Viriones enteros / Atenuado	De 2 a 18 años	I

FF: forma farmacéutica; I: intranasal; ID: vía intradérmica; IM: vía intramuscular; JP: jeringa precargada; S: suspensión; SCP: vía subcutánea profunda; SI: suspensión inyectable.

objetivos mucho menos ambiciosos que los marcados por la OMS, ya que ha fijado en un 65% el objetivo mínimo de cobertura vacunal en este colectivo⁵³.

Analizando los datos de las diez últimas temporadas de gripe estacional, proporcionados por el MSSSI, se observa que la cobertura vacunal en las personas mayores de 65 años ha ido descendiendo progresivamente desde la pandemia del 2009, en que se alcanzó una cobertura del 65,7%, hasta la última temporada de la que se disponen datos (2016/2017), en la cual la cobertura se situó en el 55,5%. Esto representa más de un 15% de descenso (Tabla 9)²⁴⁴.

Es importante destacar que en España existen diferencias notables en los porcentajes de co-

bertura vacunal entre las distintas comunidades autónomas. En la temporada 2016/2017, La Rioja se situó en cabeza, con un 64%, mientras que el menor porcentaje se registró en Ceuta, con un 26,5% (Tabla 10). Estas diferencias tan importantes pueden ser el reflejo de las distintas estrategias empleadas en cada comunidad y se deberían analizar en detalle para implementar aquellas que mejor funcionan en nuestra población²⁴⁴.

En la UE, la cobertura vacunal entre las personas mayores varía mucho entre los diferentes países, desde el 1,1% hasta el 76,3%, con una mediana del 41,8%. La mayor tasa de cobertura vacunal fue la de la temporada 2014/2015 en el Reino Unido, donde en algunos territorios se llegó al objetivo del 75%⁵⁸.

Tabla 9.**Evolución de la cobertura de vacunación antigripal en personas ≥ 65 años en España. Temporadas 2007/2008 a 2016/2017.**

Temporada	Cobertura (%)
2007/2008	62,3%
2008/2009	65,4%
2009/2010	65,7%
2010/2011	56,9%
2011/2012	57,7%
2012/2013	57%
2013/2014	56,2%
2014/2015	56,2%
2015/2016	56,1%
2016/2017	55,5%

Fuente: Instituto de Salud Carlos III.

En los EE.UU., según datos de la temporada 2016/2017, la cobertura vacunal en personas mayores de 65 años fue muy superior a la de Europa y se acercó más al objetivo global, pues alcanzó el 65,3%²⁴⁵.

7.4.2. Personal sanitario

En la temporada 2104/2015, la cobertura vacunal frente a la gripe en el personal sanitario de la UE varió entre el 5% de Polonia y el 54,9% del Reino Unido, según datos correspondientes a 17 países miembros; la mediana fue del 25,7%. Las tasas de cobertura más altas se alcanzaron esa temporada: tras el Reino Unido, las mejores cifras fueron las de Hungría (30,7%) y Rumanía (29,4%)^{11,58}. Según esta misma fuente de información, la cobertura en España se situó en el 27,5%. En los EE.UU., en la temporada 2013/2014 la tasa fue del 68,9% (personal con contacto directo con pacientes) y el 67,9% (personal sin contacto directo)²⁴⁶.

En España, según los datos disponibles, en las temporadas 2007/2008 a 2009/2010 y 2012/2013 a 2014/2015, la cobertura de vacunación entre los profesionales sanitarios se situó alrededor del 30%. En las temporadas 2010/2011 a 2012/2013 fue sensiblemente inferior, entre el 21% y el 25%. Según los datos correspondientes a ocho comunidades autónomas, la cobertura alcanzó el 31,5% en la temporada 2015/2016^{7,13,244}. Estos porcentajes están aún muy lejos de las recomendaciones de la OMS y la UE para los grupos de riesgo⁵³, así como del objetivo propuesto en 2016 por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de superar una cobertura del 40% en este colectivo en la temporada 2017/2018⁵³.

En una encuesta realizada recientemente entre el personal sanitario de Navarra, se ha observado que, incluso entre los profesionales que reconocen que la gripe puede ser una enfermedad grave (59,6%) y que la vacuna es efectiva para prevenir la

Tabla 10. Cobertura de vacunación antigripal en personas ≥ 65 años en España, por comunidades autónomas. Temporada vacunal 2016/2017.

Comunidad autónoma	Población	Vacunados	Cobertura (%)
Andalucía	1.319.417	745.242	56,5%
Aragón*	269.488	154.877	57,5%
Asturias	251.887	138.517	55,0%
Baleares**	162.126	76.673	47,3%
Canarias	296.772	170.562	57,5%
Cantabria	121.590	70.665	58,1%
Castilla y León	597.392	366.541	61,4%
Castilla-La Mancha	367.147	211.003	57,5%
Cataluña	1.379.277	748.258	54,3%
Comunidad Valenciana	917.799	457.163	49,8%
Extremadura	220.553	121.420	55,1%
Galicia	661.310	370.540	56,0%
Madrid	1.079.912	616.476	57,1%
Murcia	219.634	103.426	47,1%
Navarra	120.701	68.745	57,0%
País Vasco	478.971	277.374	57,9%
La Rioja	63.219	40.471	64,0%
Ceuta	9.526	2.526	26,5%
Melilla	8.545	2.857	33,4%

*Aragón: cobertura 2014; **Baleares: cobertura 2015.

gripe y sus complicaciones (86,4%), la vacunación no es sistemática²⁴⁷.

Entre las razones de los sanitarios para no vacunarse figuran el no considerarse persona de riesgo, la falta de preocupación, la falta de tiempo, el miedo a los efectos adversos o las dudas sobre la efectividad de la vacuna²⁴⁸⁻²⁵².

Para conseguir el objetivo de cobertura propuesto es fundamental continuar con las campañas informativas e implementar estrategias específicas más efectivas en este colectivo²⁴⁷, si bien en un reciente metaanálisis se halló que esta no era la estrategia más efectiva²⁵³. La más efectiva de todas las experiencias recabadas resultó ser hacer obligatoria la vacunación antigripal del personal que

atendía a los pacientes más vulnerables y solicitar una declaración de declinación a los profesionales sanitarios que se negaban (o, incluso, reubicarlos)²⁵⁴. Sin embargo, esto puede ser complejo y legalmente problemático en algunos países²⁵³. En este sentido, hay que mencionar la experiencia puesta en marcha en el Reino Unido durante la última campaña de gripe 2017/2018, en la cual se exigían explicaciones a los profesionales del National Health Service (Servicio Nacional de Salud) británico sobre los motivos para rechazar la vacunación y se requería a los centros sanitarios que facilitasen y registrasen esta información²⁵⁵. Algunos autores han llegado a proponer y probar experiencias de incentivación, como realizar un sorteo de premios entre todos los profesionales que accedieron a vacunarse en una temporada concreta²⁵⁶.

7.4.3. Personas con enfermedades crónicas e inmunodeprimidas

A pesar de la sólida recomendación de vacunar a este grupo de riesgo, los datos referentes a la cobertura vacunal en personas con enfermedades crónicas o inmunodepresión son escasos y sugieren que es insuficiente a nivel global, incluso en países con sistemas sanitarios eficientes^{63,64,257,258}. Aunque la respuesta serológica tras la vacunación es menor en este tipo de pacientes comparada con la de los individuos sanos, la protección de la vacuna es significativa²⁵⁹. En la UE, las tasas de cobertura en los pacientes con enfermedades crónicas, disponibles únicamente para nueve países miembros (Alemania, Bélgica, Francia, Holanda, Irlanda, Noruega, Portugal, el Reino Unido y la República Checa), varían entre el 24,9% y el 71,8%, con una mediana del 50,3%. Las mayores tasas de cobertura se reportaron desde el Reino Unido, sobre todo, Irlanda. Irlanda alcanzó el objetivo del 75%, propuesto por la UE, en las temporadas 2009/2010 a

2013/2014, aunque lo perdió, por poco margen, en la temporada 2014/2015. Según este documento, los restantes 23 países de la UE no pudieron facilitar datos de seguimiento en este grupo de riesgo⁵⁸.

Sin embargo, en nuestro país, un estudio reciente mostró que la tasa de vacunación entre individuos con alguna enfermedad crónica era tres veces superior a la tasa en individuos sanos: 41,66% y 12,19%, respectivamente. Estos datos, correspondientes a una encuesta del año 2014, son similares a los obtenidos en la temporada 2011/2012⁷. Aunque baja, la tasa de cobertura vacunal frente a la gripe en pacientes con enfermedades crónicas en España estaría en el mismo rango que la reportada en otros países de nuestro entorno, como Francia o Alemania⁵⁸.

7.4.4. Embarazadas

Los datos de cobertura vacunal en embarazadas son escasos⁶¹. En la UE, según un informe reciente del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), los datos proporcionados por siete países miembros (Alemania, Hungría, Irlanda, Lituania, el Reino Unido, Rumanía y Eslovenia) revelan que la cobertura vacunal frente a la gripe entre las embarazadas en la temporada 2014/2015 osciló entre el 0,3% y el 56,1%, con una mediana del 23,6%⁵⁸. Es importante destacar que, según este documento, el resto de los países donde la vacuna de la gripe está recomendada en las embarazadas, incluida España, reconocieron que no hacían un seguimiento de la vacunación en este grupo de riesgo. La mayor cobertura vacunal se registró en el Reino Unido, donde en la temporada 2014/2015 varió entre el 44,1% en Inglaterra hasta el 56,1% en Irlanda. La cobertura registrada en la temporada 2014/2015 fue sensiblemente inferior a la registrada en la temporada 2010/2011⁵⁸.

En un estudio descriptivo transversal publicado en España en el año 2009²⁶⁰ se demostró que la cobertura vacunal entre las mujeres puérperas era muy baja, un 4,1%; incluso entre aquellas que presentaban alguna comorbilidad, que eran el 20% aproximadamente, la cobertura vacunal alcanzaba tan solo el 3,3%. El estudio reflejó que los profesionales que recomendaban más frecuentemente la vacuna durante el embarazo eran las matronas (28,9%) y las enfermeras (18,4%). Solo el 20% de los obstetras conocía la indicación de la vacunación antigripal en gestantes durante el primer trimestre de embarazo y el 65,1%, en el segundo o tercer trimestre. Solo el 7% manifestó prescribir la vacuna en el primer trimestre y el 20,9%, en el segundo o tercer trimestre. Las conclusiones de este estudio fueron claras: en España, la cobertura vacunal en las gestantes es muy baja; los especialistas conocen poco las recomendaciones vigentes, en especial la inmunización durante el primer trimestre del embarazo; y muy pocos prescriben la vacuna.

En otro estudio observacional retrospectivo reciente, también realizado en España, en el que se investigó la aceptación, los motivos de rechazo y la implicación del personal sanitario en relación con la vacuna antigripal en un grupo de 200 embarazadas (100 vacunadas y 100 no vacunadas), se concluyó que casi el 90% de las mujeres habían recibido información de la vacuna a través de las matronas. El 23% de las mujeres rechazaba vacunarse debido a la percepción de bajo riesgo de la enfermedad; el 19%, por falta de información; el 16%, por considerar que la vacunación era algo superfluo; el 13%, por la proximidad del parto; y el 12%, por miedo a los efectos secundarios. Estos datos —incluso teniendo en cuenta que es posible que no puedan extrapolarse a otros grupos socioculturales— indican claramente que en los programas dirigidos a mejorar la cobertura vacunal frente a la gripe es fundamental incluir información sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas actuales, así como formar y motivar a los profesionales sanitarios²⁶¹.

8. Estrategias para aumentar la cobertura vacunal

Como se ha comentado anteriormente, a pesar de que las vacunas antigripales son seguras y efectivas —además de que en España están cubiertas por la sanidad pública—, la cobertura vacunal frente a la gripe continúa siendo inaceptable en nuestro país, incluso entre los grupos de riesgo⁷.

Es necesario hacer un esfuerzo global, a todos los niveles, para intentar alcanzar las tasas de cobertura vacunal propuestas por la OMS (75%), especialmente en las personas con mayor riesgo de sufrir complicaciones por la enfermedad y también en aquellas que conviven con pacientes de alto riesgo. Otro objetivo muy importante es aumentar las tasas de cobertura vacunal entre las embarazadas. En cuanto a los profesionales sanitarios, se debe enfatizar la importancia de vacunarse no solo por la protección directa que proporciona la vacuna, sino también para evitar transmitir la infección a pacientes de riesgo y, además, como comportamiento ejemplar ante los pacientes^{20,253}. En este sentido, y para complementar de forma efectiva las recomendaciones de vacunación en grupos estratégicos, sería conveniente disponer de normas de cumplimiento obligatorio para exigir a los centros sanitarios un registro de las coberturas vacunales y la correspondiente remisión periódica de informes con los datos.

Entre las estrategias para aumentar las coberturas vacunales se incluirían las que se describen a continuación^{11,253}, algunas para conseguir un objetivo global en la población y otras dirigidas a grupos concretos.

8.1. Estrategias generales

- Implementar campañas de información y formación sobre la gripe, sus complicaciones (no subestimar la enfermedad) y la efectividad y seguridad vacunal, dirigidas tanto a la población general (especialmente a los grupos de riesgo) como a los profesionales sanitarios. Contar con el apoyo de las asociaciones de pacientes.
- Diseñar las campañas de vacunación tomando en cuenta las recomendaciones de los profesionales sanitarios e incorporándolos de forma proactiva como piezas fundamentales de las mismas.
- Garantizar un fácil acceso a la vacunación: asegurar la disponibilidad de las vacunas;

vacunar en las consultas a demanda y oportunista; vacunar a los profesionales sanitarios en el propio centro laboral, como un aspecto más de la seguridad y salud en el trabajo; y estudiar la posibilidad de vacunar contra la gripe en oficinas de farmacia autorizadas.

- Facilitar a los profesionales sanitarios el acceso a la información para cualquier tipo de consulta o duda de los pacientes vacunados (página web, correo electrónico, línea de teléfono, etcétera).
- Utilizar los medios de comunicación y las nuevas tecnologías, en especial las redes sociales, para difundir las indicaciones oficiales y dar a conocer la importancia de la vacunación en función de los grupos de riesgo y las situaciones especiales.
- Comunicar de manera eficaz el interés de las Consejerías de Sanidad de adquirir nuevas y mejores vacunas contra la gripe, con el fin de mejorar la percepción por parte de la población general sobre la efectividad de la vacunación antigripal.
- Implicar a las asociaciones de pacientes y a las asociaciones de personas mayores para mejorar la divulgación y las coberturas vacunales.
- Aprovechar toda la información que aparece en las publicaciones de las sociedades científicas españolas y de los autores de nuestro entorno para favorecer su divulgación.
- Establecer estrategias para medir la cobertura en los grupos de alto riesgo de complicaciones y aprovechar cualquier contacto

con el sistema sanitario para recomendar la vacunación.

8.2. Estrategias dirigidas a grupos concretos

8.2.1. Embarazadas

- Generar un registro de vacunación de las embarazadas, aprovechando también la comunicación que deben recibir sobre otras vacunas.
- Impulsar campañas de divulgación y concienciación sobre la protección que la vacuna brinda al feto y al neonato, para alcanzar el objetivo de cobertura.

8.2.2. Personal sanitario

- Impartir formación reglada y cíclica a los trabajadores sanitarios sobre la gripe y la importancia de vacunarse durante la campaña. Incluir el concepto de que la vacunación es un aspecto más de la seguridad y salud en el trabajo. Esta estrategia es especialmente importante en las unidades hospitalarias con pacientes de muy alto riesgo (UCI, maternidad, pediatría-neonatología, oncología, inmunodeprimidos, etcétera).
- Establecer un acceso fácil a la vacunación en el centro sanitario. Programar la vacunación durante varios días en una misma unidad, con un buen sistema de comunicación y citación.

- Instaurar fórmulas de incentivos, como premios o menciones al servicio u hospital con mayor cobertura. Estas fórmulas están cobrando gran relevancia en las nuevas políticas de salud pública.
- Insistir en las tres razones para vacunarse (punto 5.6).
- Visibilizar actitudes positivas hacia la vacunación contra la gripe en los sanitarios vacunados (por ejemplo, una chapa en la solapa que indique su apoyo: «Vacunación contra la gripe... ¡Sí!»).
- Utilizar las nuevas tecnologías de comunicación para informar de manera personalizada a los trabajadores sobre la conveniencia de vacunarse.
- Intentar que la vacunación antigripal del personal que atiende a los pacientes más vulnerables sea obligatoria y solicitar una declaración escrita a los profesionales sanitarios que la rechacen.

9. Conclusiones

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda de las vías respiratorias causada por el virus de la gripe, que puede afectar a personas de todas las edades y causar epidemias. Aunque la sintomatología de la enfermedad es habitualmente leve, puede originar complicaciones que requieran ingreso hospitalario e incluso causen la muerte. La gripe afecta anualmente a un 5%-15% de la población a nivel global y puede superar el 50% en grupos de población cerrados.

La vacunación antigripal es la forma más efectiva de prevenir la enfermedad y sus complicaciones y de reducir de forma significativa el número de hospitalizaciones y muertes, especialmente entre los más vulnerables, como personas mayores y otros grupos con factores de riesgo.

En general, existe una baja percepción del riesgo de infección por el virus de la gripe y la gravedad de la enfermedad, así como una falta de información precisa sobre la efectividad de las vacunas, particularmente entre los profesionales sanitarios. Es necesario y urgente concienciar e implicar a este colectivo, incluyendo también a los farmacéuticos como agentes de información, para que se vacunen y recomienden la vacunación. En este sentido, el desarrollo de programas de incentivación entre el personal sanitario sería de gran ayuda. Asimismo, se considera importante optimizar la participación de los medios de comunicación, así como explorar y aprovechar el potencial de las nuevas tecnologías para transmitir información veraz y contrastada a

toda la población. Las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes y de personas mayores pueden jugar un papel importante y habría que potenciar el que participen en los programas formativos y en la transmisión de la información.

Actualmente disponemos de nuevas vacunas cada vez más seguras y efectivas. Además de las vacunas trivalentes habituales y de las vacunas adyuvadas, en los últimos años se han desarrollado vacunas tetravalentes que permiten aumentar la protección sin modificar el perfil de seguridad e inmunogenicidad, por lo que pueden convertirse en uno de los elementos clave en la prevención de la gripe^{4,173,174}. También existen en el mercado vacunas de dosis alta, especialmente diseñadas para las personas con una respuesta inmunitaria reducida. Las nuevas formas de administración, como las vacunas sin agujas, presentan claras ventajas para las personas con fobia a las inyecciones; en algunos casos, además, son fácilmente autoadministrables. Por otro lado, se están investigando y desarrollando nuevos antígenos y formas de producción de antígenos para la vacuna antigripal, entre los que se encuentran nuevos antígenos recombinantes (dominios), antígenos peptídicos, vacunas de ADN viral y vacunas de vectores virales. Muchos de estos antígenos o conceptos de antígeno aspiran a convertirse en vacunas antigripales universales, que proporcionarían una protección cruzada duradera frente a diversas cepas del virus.

Respecto a las recomendaciones de la vacunación antigripal, se propone incluir (o modificar)

los siguientes grupos de riesgo: (1) personas mayores, a partir de los 60 años; (2) personas que convivan en instituciones cerradas o semicerradas (por ejemplo, residencias o colegios mayores); (3) personal a cargo de grupos numerosos en entornos cerrados o semicerrados (por ejemplo, tripulaciones aéreas o tripulaciones marítimas); (4) personal docente de cualquier nivel educativo; (5) toxicómanos, especialmente consumidores por vía intravenosa; (6) viajeros. Por otro lado, las pruebas proporcionadas por los programas de vacunación infantil en otros países justifican que consideremos vacunar a los niños sanos sin contraindicaciones, a partir de los 6 meses de edad; es preciso iniciar un debate y generar propuestas de investigación para determinar la conveniencia de esta medida. En este sentido, se reconoce la necesidad de disponer de estudios específicos en centros nacionales, así como de analizar el coste-efectividad y el coste-beneficio.

Por último, en este documento se recogen estrategias para aumentar las coberturas de vacunación antigripal en los grupos de riesgo y, por extensión, en la población en general. Entre ellas, es importante informar y formar a los profesionales sanitarios, incluidos los farmacéuticos, sobre la gripe y sus complicaciones y sobre la manera de prevenirlas mediante la vacuna. En este sentido, sería útil implementar programas de incentivos entre estos profesionales para que se vacunaran y recomendaran la vacunación. Sería deseable que la vacunación antigripal fuera obligatoria entre el personal que está al cuidado de pacientes especialmente vulnerables. Asimismo, sería recomendable facilitar el acceso a la vacuna a toda la población, utilizar los medios de comunicación —en especial, las nuevas tecnologías— e implicar a las asociaciones de pacientes y de personas mayores. Finalmente, sería interesante estudiar la posibilidad de incrementar la oferta de vacunación antigripal para la población general en oficinas de farmacia autorizadas.

10. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional) [Internet]. 2016 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La Gripe [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/home.htm>.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2016-2017 (Desde la semana 40/2016 hasta la semana 20/2017) [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/fd-informes-semanales-vigilancia-gripe/pdfs_2016_2017/Informe_Vigilancia_GRIPE_2016-2017_v.27septiembre2017.pdf.
4. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R, *et al*. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2269-77.
5. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee 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(2):1-20.
6. Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Delgado-Sanz C, Pozo F, Casas I, García-Cenoz M, *et al*. Estimating influenza vaccine effectiveness in Spain using sentinel surveillance data. *Euro Surveill*. 2015; 20(28):pii=21187.
7. Astray-Mochales J, López de Andres A, Hernández-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, Carrasco Garrido P, Esteban-Vasallo MD, *et al*. Influenza vaccination coverages among high risk subjects and health care workers in Spain. Results of two consecutive National Health Surveys (2011-2014). *Vaccine*. 2016;34(41):4898-904.
8. Lenglet AD, Hernando V, Rodrigo P, Larrauri A, Donado JD, de Mateo S. Impact of flu on hospital admissions during 4 flu seasons in Spain, 2000-2004. *BMC Public Health*. 2007;7:197.
9. Puig-Barberà J, Márquez-Calderón S, Masoliver-Fores A, F Lloria-Paes F, A Ortega-Dicha, M Gil-Martín, *et al*. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(5):526-30.
10. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Ansa-Echeverría X, Gómez-Sorribes A, Espelt-Aluja P, Pascual-Morón I, *et al*. Vacunación antigripal y mortalidad general en población mayor de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(18):689-91.
11. Blank PR, Schwenkglenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect*. 2009;58(6):446-58.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe – Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2013–14 and 2014–15 influenza seasons [Internet]. 2016 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-europe.pdf>.
13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Vacunación en trabajadores sanitarios. Abril 2017 [Internet]. 2017 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_sanitarios.pdf.
14. World Health Organization. Methods for assessing influenza vaccination coverage in target groups [Internet]. 2016 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/

- pdf_file/0004/317344/Methods-assessing-influenza-vaccination-coverage-target-groups.pdf?ua=1.
15. Livni G, Wainstein A, Birk E, Chodick G, Levy I. Influenza Vaccination Rate and Reasons for Nonvaccination in Children With Cardiac Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(11):e268-e71.
 16. Ducatez MF, Pelletier C, Meyer G. Influenza D virus in cattle, France, 2011-2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):368-71.
 17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet about seasonal influenza [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>.
 18. Wahlgren J. Influenza A viruses: an ecology review. *Infect Ecol Epidemiol*. 2011;1.
 19. Taubenberger JK, Morens DM. Pandemic influenza—including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):187-202.
 20. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):480-90.
 21. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):81-8.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ECfDPaC. Influenza virus characterisation, Summary Europe, Jun 2017 [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-virus-characterisation-jun-2017.pdf>.
 23. Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol Biol Evol*. 2006;23(12):2336-41.
 24. Dugan VG, Chen R, Spiro DJ, Sengamalay N, Zaborisky J, Ghedin E, *et al*. The evolutionary genetics and emergence of avian influenza viruses in wild birds. *PLoS Pathog*. 2008;4(5):e1000076.
 25. Holmes EC, Ghedin E, Miller N, Taylor J, Bao Y, St George K, *et al*. Whole-genome analysis of human influenza A virus reveals multiple persistent lineages and reassortment among recent H3N2 viruses. *PLoS Biol*. 2005;3(9):e300.
 26. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, *et al*. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325(5937):197-201.
 27. Yan J, Grantham M, Pantelic J, Bueno de Mesquita PJ, Albert B, Liu F, *et al*. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(5):1081-6.
 28. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia de gripe en España. Información adicional. Temporada 2017-2018 [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/home/Informacion_adicional_SVGE_temporada_2017-2018.pdf.
 29. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, *et al*. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):445-54.
 30. Low D. Reducing antibiotic use in influenza: challenges and rewards. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):298-306.
 31. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(47):461-76.
 32. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999;354(9186):1277-82.
 33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria (Sistema MoMo) [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/planAltas-Temp/2017/sistemaMoMo.htm>.
 34. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, *et al*. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2017.
 35. Organización Mundial de la Salud. Evaluation of influenza vaccine effectiveness. A guide to the design and interpretation of observational studies [Internet]. Ginebra: OMS; 2017 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255203/1/9789241512121-eng.pdf>.
 36. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmund WJ, Fleming D, Miller E, *et al*. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect*. 2014;68(4):363-71.

37. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, *et al.* Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3(1):37-49.
38. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, *et al.* Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917-30.
39. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, MD, Cheng PY, *et al.* Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687-95.
40. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informes de Vigilancia de la Gripe en España [Internet]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>.
41. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28 (Suppl 4):D45-53.
42. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1519-24.
43. Eiros-Bouza JM, Pérez-Rubio A. Impacto del virus gripal tipo B y divergencia con la cepa B incluida en la vacuna antigripal en España. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):39-46.
44. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, *et al.* Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
45. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
46. Mato Chaín G, Mariano Lázaro A, Alcudia Pérez F, Verdejo Bravo C. Vacunación antigripal en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46 (2):89-95.
47. Badia Llach X, Roset Gamisans M, Frances Tudel JM, Álvarez Sanz C, Rubio Terres C. Estudio de costes de la gripe. *Aten Primaria*. 2006;38(5):260-7.
48. Salleras L, Domínguez A. Impacto sanitario y económico de la vacunación antigripal inactivada. *Vacun*. 2002;3 (Suppl 1):38-46.
49. Galante M, Garin O, Sicuri E, Cots F, García-Altés A, Ferrer M, *et al.* Health services utilization, work absenteeism and costs of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in Spain: a multicenter-longitudinal study. *PLoS One*. 2012;7(2):e31696.
50. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance priority risk groups for influenza vaccination [Internet]. 2008 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0808_GUI_Priority_Risk_Groups_for_Influenza_Vaccination.pdf.
51. Clark NM, Lynch JP, 3rd. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(4):373-92.
52. 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(1):E13-8.
53. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2017-2018 [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf.
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People at High Risk of Developing Flu-Related Complications [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm.
55. Instituto Nacional de Estadística (INE). Notas de Prensa. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Año 2014 [Internet]. 2015 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np942.pdf>.
56. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas. Datos y cifras España [Internet]. 2016 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInf-SanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf.
57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season

- [Internet]. Recommendations and Reports [Internet]. 2017;66(2) [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/pdfs/rr6602.pdf>.
58. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination in Europe - Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons 2007-2008 to 2014-2015 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-vaccination-2007%E2%80%932014%E2%80%932015.pdf>.
 59. National Advisory Committee of Immunization (NACI). Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2017-2018 [Internet]. 2017 [Último acceso: 6 Octubre]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2017-2018.html>.
 60. National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). Influenza -Influenza vaccines for australians: Information for immunisation providers [Internet]. 2017 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: http://www.ncirs.edu.au/assets/provider_resources/fact-sheets/influenza-fact-sheet.pdf.
 61. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, *et al.* Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016;34(52):6681-90.
 62. Miller MA, Rathore MH. Immunization in special populations. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):95-136.
 63. Chaudrey K, Salvaggio M, Ahmed A, Mahmood S, Ali T. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3184-96.
 64. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(8):431.
 65. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18.
 66. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):148-58.
 67. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knoop C, Lang AB, *et al.* Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2005;4(2):77-87.
 68. Douglas R Jr. Influenza in man. En: Kilbourne ED, editor. *The Influenza Viruses and Influenza*. Nueva York: Academic Press, Inc; 1975; p. 395-418.
 69. Gurevich VS, Pleskov VM, Levaya MV. Autoimmune nature of influenza atherogenicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:410-6.
 70. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601-10.
 71. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H, Meier CR, *et al.* Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*. 1998;351(9114):1467-71.
 72. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-8.
 73. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-8):1-40.
 74. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, Herrera G, Watson BM, Wheeler AB, *et al.* Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA*. 2005;294(17):2188-94.
 75. Wong KK, Jain S, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Fry AM, *et al.* Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics*. 2013;132(5):796-804.
 76. Blanton L, Peacock G, Cox C, Jhung M, Finelli L, Moore C. Neurologic disorders among pediatric deaths associated with the 2009 pandemic influenza. *Pediatrics*. 2012;130(3):390-6.
 77. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas [Internet]. 2014 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf.
 78. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2016-2017

- (Desde la semana 40/2016 hasta la semana 20/2017) [Internet]. 2017 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>.
79. Hutchinson AF, Ghimire AK, Thompson MA, Black JF, Brand CA, Lowe AJ, *et al.* A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2007;101(12):2472-81.
 80. Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(11):834-42.
 81. Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract.* 2001;18(6):629-34.
 82. Renk H, Regamey N, Hartl D. Influenza A(H1N1) pdm09 and cystic fibrosis lung disease: a systematic meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e78583.
 83. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med.* 1999;130(5):397-403.
 84. Sumitani M, Tochino Y, Kamimori T, Fujiwara H, Fujikawa T. Additive inoculation of influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to prevent lower respiratory tract infections in chronic respiratory disease patients. *Intern Med.* 2008;47(13):1189-97.
 85. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). WHO recommendations on the composition of the 2017/18 influenza virus vaccines in the northern hemisphere [Internet]. 2017;22(10) [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.10.30479>.
 86. Fleming DM, Elliot AJ. Estimating the risk population in relation to influenza vaccination policy. *Vaccine.* 2006;24(20):4378-85.
 87. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health.* 1999;89(11):1715-21.
 88. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93.
 89. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2005;25(7):963-76.
 90. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):492-502.
 91. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1491-3.
 92. Rodríguez-Blanco T, Vila-Córcoles A, de Diego C, Ochoa-Gondar O, Valdivieso E, Bobe F, *et al.* Relationship between annual influenza vaccination and winter mortality in diabetic people over 65 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(3):363-70.
 93. Schade CP, McCombs MA. Influenza immunization and mortality among diabetic Medicare beneficiaries in West Virginia. *W V Med J.* 2000;96(3):444-8.
 94. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect.* 1997;119(3):335-41.
 95. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1771-6.
 96. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012;13(4):388-92.
 97. Segaloff HE, Evans R, Arshad S, Zervos MJ, Archer C, Kaye KS, *et al.* The impact of obesity and timely antiviral administration on severe influenza outcomes among hospitalized adults. *J Med Virol.* 2018;90(2):212-218.
 98. Webb SA, Pettila V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, *et al.* Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1925-34.
 99. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1935-44.

100. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(5):413-21.
101. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(2):298-306.
102. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, *et al*. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(8):1072-7.
103. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(1):1-24.
104. Siegrist CA, Ambrosioni J, Bel M, Combescure C, Hadaya K, Martin PY, *et al*. Responses of solid organ transplant recipients to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Antivir Ther*. 2012;17(5):893-903.
105. Birdwell KA, Ikizler MR, Sannella EC, Wang L, Byrne DW, Ikizler TA, *et al*. Decreased antibody response to influenza vaccination in kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(1):112-21.
106. López-Medrano F, Cordero E, Gavalda J, Cruzado JM, Marcos MÁ, Pérez-Romero P, *et al*. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(8):526 e1- e20.
107. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS [Internet]. 2015 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad_Renal_Cronica_2015.pdf.
108. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, Amoako M, Cancio M, Han RN, *et al*. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2010;116(18):3431-4.
109. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Guía de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica [Internet]. 2010 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: http://www.fpct.es/pdf/DP-SEHOP_2010.pdf.
110. Organización Mundial de la Salud. Anemia falciforme [Internet]. 2006 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-sp.pdf.
111. Bundy DG, Strouse JJ, Casella JF, Miller MR. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2010;125(2):234-43.
112. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Graevenstein S, Hayclen FG, *et al*. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1003-32.
113. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, *et al*. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(2):359-68.
114. Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):551-65.
115. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001;43(3):182-6.
116. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014;371(4):349-56.
117. Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(5):531-42.
118. Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry RM, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med*. 2000;160(1):113-5.
119. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis*. 1997;17(4):323-33.
120. Cheong HJ, Song JY, Park JW, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, *et al*. Humoral and cellular immune responses to influenza vaccine in patients with advanced cirrhosis. *Vaccine*. 2006;24(13):2417-22.
121. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zanetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with

- decompensated cirrhosis. *Vaccine*. 2002;20 (Suppl 5):B33-5.
122. Ohfuji S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai O, Kioka K, *et al*. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients. *Liver Int*. 2014;34(5):700-6.
 123. Su FH, Huang YL, Sung FC, Su CT, Hsu WH, Chang SN, *et al*. Annual influenza vaccination reduces total hospitalization in patients with chronic hepatitis B virus infection: A population-based analysis. *Vaccine*. 2016;34(1):120-7.
 124. Federación Española de Enfermedades Neuromusculares. Tipos de Enfermedades Neuromusculares. Clasificación [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://www.asem-esp.org/index.php/tipos-de-enm>.
 125. Esposito S, Passera S. Vaccination in patients with disorders of the muscle and neuromuscular junction. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(11):1341-9.
 126. Esposito S, Bruno C, Berardinelli A, Filosto M, Mongini T, Morandi L, *et al*. Vaccination recommendations for patients with neuromuscular disease. *Vaccine*. 2014;32(45):5893-900.
 127. Pollyea DA, Brown JM, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2481-90.
 128. Loulergue P, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Goldwasser F, Launay O. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1658.
 129. Cancer Research UK. Flu vaccine and cancer treatment [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/flu-vaccine>.
 130. Rubin LG. Prevention and treatment of meningitis and acute otitis media in children with cochlear implants. *Otol Neurotol*. 2010;31(8):1331-3.
 131. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>.
 132. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R. Immunological features of Down's syndrome: a review. *J Intellect Disabil Res*. 1993;37 (Pt 6):543-51.
 133. Martín Mateos A. Inmunidad en el síndrome de Down. En: Corretger JM, Serés A, Csaldálga J, Trías K, editores. *Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales*. Barcelona: Masson; 2005; p. 109-17.
 134. Hawkes RA, Boughton CR, Schroeter DR. The antibody response of institutionalized Down's syndrome patients to seven microbial antigens. *Clin Exp Immunol*. 1978;31(2):298-304.
 135. Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, Boyce TG. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine*. 2011;29(31):5040-6.
 136. Watts R, Vyas H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 2013;98(10):812-7.
 137. Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406.
 138. Heffelfinger JD, Patel P, Brooks JT, Calvet H, Daley CL, Dean HD, *et al*. Pandemic influenza: implications for programs controlling for HIV infection, tuberculosis, and chronic viral hepatitis. *Am J Public Health*. 2009;99 (Suppl 2):S333-9.
 139. Amendola A, Boschini A, Colzani D, Anselmi G, Oltolina A, Zucconi R, *et al*. Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users. *J Med Virol*. 2001;65(4):644-8.
 140. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine*. 2000;18(26):3040-9.
 141. Huang KL, Ruben FL, Rinaldo CR, Jr., Kingsley L, Lyter DW, Ho M. Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA*. 1987;257(15):2047-50.
 142. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Recomendaciones de vacunación frente a la gripe 2017-2018 [Internet]. 2017 [Último acceso: Marzo 2018]; 2018(Octubre). Disponible en: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/recomendaciones-cav-aep-vacunacion-gripe-2017-18-v2.pdf>.
 143. Comisión de Salud Pública (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). Recomendaciones de vacunación frente a la gripe 2017-2018 [Internet]. 2017 [Último acceso: Marzo 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf.

144. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):10-8.
145. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010;362(1):27-35.
146. Thompson MG, Li DK, Shifflett P, Sokolow LZ, Ferber JR, Kurosky S, *et al.* Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):449-57.
147. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, *et al.* Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):717-26.
148. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(12):989-96.
149. Nunes MC, Madhi SA. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;1-9.
150. Nunes MC, Madhi SA. Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy. *F1000Res.* 2018;7:122.
151. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine.* 2011;29(49):9159-70.
152. Campins M, Torres M, Bayas JM, Serra C, Bruguera M. La vacunación del personal sanitario. *Med Clin (Barc).* 1999;113(15):583-91.
153. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV, *et al.* Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis.* 1997;175(1):1-6.
154. Moroz E, Albrecht RA, Aden B, Beeder AB, Yuan J, García-Sastre A, *et al.* Active opioid use does not attenuate the humoral responses to inactivated influenza vaccine. *Vaccine.* 2016;34(11):1363-9.
155. Huber VC. Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant protein technology. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(1):31-42.
156. Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GFA. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;94:251-63.
157. Tosh PK, Jacobson RM, Poland GA. Influenza vaccines: from surveillance through production to protection. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3):257-73.
158. Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):476-92.
159. Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, *et al.* Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas.* 2015;82(1):50-5.
160. Sambhara S, McElhaney JE. Immunosenescence and influenza vaccine efficacy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;333:413-29.
161. Dorrington MG, Bowdish DM. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front Immunol.* 2013;4:171.
162. Babai I, Barenholz Y, Zakay-Rones Z, Greenbaum E, Samira S, Hayonet I, *et al.* A novel liposomal influenza vaccine (INFLUSOME-VAC) containing hemagglutinin-neuraminidase and IL-2 or GM-CSF induces protective anti-neuraminidase antibodies cross-reacting with a wide spectrum of influenza A viral strains. *Vaccine.* 2001;20(3-4):505-15.
163. Watanabe T, Watanabe S, Neumann G, Kida H, Kawaoka Y. Immunogenicity and protective efficacy of replication-incompetent influenza virus-like particles. *J Virol.* 2002;76(2):767-73.
164. Holland D, Booy R, De Looze F, Eizenberg P, McDonald J, Karrasch J, *et al.* Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis.* 2008;198(5):650-8.
165. Hess RD, Weber F, Watson K, Schmitt S. Regulatory, biosafety and safety challenges for novel cells as substrates for human vaccines. *Vaccine.* 2012;30(17):2715-27.
166. Tree JA, Richardson C, Fooks AR, Clegg JC, Looby D. Comparison of large-scale mammalian cell culture systems with egg culture for the production of influenza virus A vaccine strains. *Vaccine.* 2001;19(25-26):3444-50.

167. Diez-Domingo J, de Martino M, López JG, Zuccotti GV, Icardi G, Villani A, *et al.* Safety and tolerability of cell culture-derived and egg-derived trivalent influenza vaccines in 3 to <18-year-old children and adolescents at risk of influenza-related complications. *Int J Infect Dis.* 2016;49:171-8.
168. Des Roches A, Samaan K, Graham F, Lacombe-Barrios J, Paradis J, Paradis L, *et al.* Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):138-9.
169. Mohn KG, Smith I, Sjursen H, Cox RJ. Immune responses after live attenuated influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2017:1-8.
170. Singanayagam A, Zambon M, Lalvani A, Barclay W. Urgent challenges in implementing live attenuated influenza vaccine. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):e25-e32.
171. Caspard H, Gaglani M, Clipper L, Belongia E, McLean H, Griffin M, *et al.* Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine.* 2016;34(1):77-82.
172. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Vaccines for children program- Vaccines to prevent influenza Resolution No. 2/18-1 [Internet]. 2018 [Último acceso: Marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/flu-02-18-1.pdf>.
173. Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, *et al.* Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra™). *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(1):1-11.
174. Uharta M, Bricoutb H, Clayc E, Largerona N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2259-68.
175. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635-45.
176. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(3):293-300.
177. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Flu Vaccination by Jet Injector [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/jet-injector.htm>.
178. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR [Internet].* 2011;60(RR-2):1-60 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>.
179. Lambert LC, Fauci AS. Influenza Vaccines for the Future. *N Engl J Med.* 2010;363:2036-44.
180. Amorij JP, Kersten GF, Saluja V, Tonniss WF, Hinrichs WL, Slütter B, *et al.* Towards tailored vaccine delivery: needs, challenges and perspectives. *J Control Release.* 2012;161(2):363-76.
181. Steel J, Lowen AC, Wang TT, Yondola M, Gao Q, Haye K, *et al.* Influenza virus vaccine based on the conserved hemagglutinin stalk domain. *MBio.* 2010;1(1).
182. Bray BL. Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(7):587-93.
183. Hoelscher MA, Garg S, Bangari DS, Belser JA, Lu X, Stephenson I, *et al.* Development of adenoviral-vector-based pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strains in mice. *Lancet.* 2006;367(9509):475-81.
184. DiNapoli JM, Nayak B, Yang L, Finneyfrock BW, Cook A, Andersen H, *et al.* Newcastle disease virus-vectored vaccines expressing the hemagglutinin or neuraminidase protein of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus protect against virus challenge in monkeys. *J Virol.* 2010;84(3):1489-503.
185. Van Kampen KR, Shi Z, Gao P, Zhang J, Foster KW, Chen DT, *et al.* Safety and immunogenicity of adenovirus-vectored nasal and epicutaneous influenza vaccines in humans. *Vaccine.* 2005;23(8):1029-36.
186. ClinicalTrials.gov. US National Library of Medicine. Identifier NCT00755703. Safety and immunogenicity study of adenovirus-vectored, intranasal pandemic influenza vaccine [Internet]. 2016 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00755703>.
187. ClinicalTrials.gov. US National Library of Medicine. Identifier NCT01006798. Safety and

- immunogenicity of replication-competent adenovirus 4-vectored vaccine for avian influenza H5N1 [Internet]. 2013 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006798>.
188. Cai Y, Rodríguez S, Hebel H. DNA vaccine manufacture: scale and quality. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(9):1277-91.
 189. Drape RJ, Macklin MD, Barr LJ, Jones S, Haynes JR, Dean HJ, *et al*. Epidermal DNA vaccine for influenza is immunogenic in humans. *Vaccine*. 2006;24(21):4475-81.
 190. Jones S, Evans K, McElwaine-Johnn H, Sharpe M, Oxford J, Lambkin-Williams R, *et al*. DNA vaccination protects against an influenza challenge in a double-blind randomised placebo-controlled phase 1b clinical trial. *Vaccine*. 2009;27(18):2506-12.
 191. Smith LR, Wloch MK, Ye M, Reyes LR, Boutsabouloy S, Dunne CE, *et al*. Phase 1 clinical trials of the safety and immunogenicity of adjuvanted plasmid DNA vaccines encoding influenza A virus H5 hemagglutinin. *Vaccine*. 2010;28(13):2565-72.
 192. Du L, Zhou Y, Jiang S. Research and development of universal influenza vaccines. *Microbes Infect*. 2010;12(4):280-6.
 193. Sui J, Hwang WC, Perez S, Wei G, Aird D, Chen LM, *et al*. Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses. *Nat Struct Mol Biol*. 2009;16(3):265-73.
 194. Wei CJ, Boyington JC, McTamney PM, Kong WP, Pearce MB, Xu L, *et al*. Induction of broadly neutralizing H1N1 influenza antibodies by vaccination. *Science*. 2010;329(5995):1060-4.
 195. Norman JJ, Arya JM, McClain MA, Frew PM, Meltzer MI, Prausnitz MR. Microneedle patches: usability and acceptability for self-vaccination against influenza. *Vaccine*. 2014;32(16):1856-62.
 196. Roupheal NG, Paine M, Mosley R, Henry S, McAllister DV, Kalluri H, *et al*. The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2017;390(10095):649-58.
 197. Nichol KL. Challenges in evaluating influenza vaccine effectiveness and the mortality benefits controversy. *Vaccine*. 2009;27(45):6305-11.
 198. Diaz-Granados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31(1):49-57.
 199. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, *et al*. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(2):CD004876.
 200. Castilla J, Godoy P, Domínguez A, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, *et al*. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):167-75.
 201. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(10):658-66.
 202. Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R, *et al*. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):650-6.
 203. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E, *et al*. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD001269.
 204. Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus AD, *et al*. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine*. 2013;31(50):6030-3.
 205. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD004879.
 206. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, *et al*. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill*. 2016;21(38).
 207. Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill*. 2016;21(38).
 208. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, *et al*. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017;139(5).

209. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine*. 2012;30(5):886-92.
210. Caspard H, Belongia E, Bernatoniene J, Clipper L, Congeni B, Faust SN, *et al.* Multicenter study of the effectiveness of live attenuated Influenza vaccine and inactivated Influenza vaccine in children from 2015-2016 in the United States and the United Kingdom - Interim Results [Internet]. Chicago, 24-28 Agosto 2016 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://2016.isrv.org/sites/default/files/docs/2016/isrv-16-fp-web.pdf>.
211. Flannery B, Chung J. Influenza vaccine effectiveness, including LAIV vs IIV in children and adolescents. US Flu VE Network, 2015-16 Influenza Division, CDC. 22 Junio, 2016 [Internet]. 2016 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf>.
212. Pebody R, McMenamin J, Nohynek H. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Arch Dis Child*. 2018;103(1):101-5.
213. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine*. 2014;32(43):5585-92.
214. Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(10):CD008983.
215. Castilla J, Navascués A, Casado I, Pérez-García A, Aguinaga A, Ezpeleta G, *et al.* Interim effectiveness of trivalent influenza vaccine in a season dominated by lineage mismatched influenza B, northern Spain, 2017/18. *Eurosurveillance*. 2018;23(7):18-00057.
216. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Efectividad de la vacuna antigripal 2017-18 en España. Estimaciones preliminares sem 44/2017-sem 03/2018 [Internet]. 2018 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2018/CNE_ISCIII_Efectividad_vacuna_antigripal_2017_18_Estimaciones_Preliminares_9_Febrero2018.pdf.
217. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vacuna tetravalente contra la influenza [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm?mobile=nocontent>.
218. Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model. *PLoS One*. 2014;9(6):e98437.
219. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines [Internet]. 2018 [Último acceso: Marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>.
220. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>.
221. Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):49-52.
222. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):376-81.
223. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351:h6291.
224. European Medicines Agency. Fluenz, influenza vaccine (intranasal, live attenuated) [Internet]. 2014 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001101/WC500103712.pdf.
225. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment for seasonal influenza, EU/EEA, 2017-2018 [Internet]. Rapid risk assessment. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA%20seasonal%20influenza%20EU%20EEA%202017-2018-rev_0.pdf.
226. CIMA. Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>.

227. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) advice for immunisation providers regarding the administration of seasonal influenza vaccines in 2017 [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: [http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/DA045106A3499384CA257E-2D001A1FA3/\\$File/ATAGI-Providers-Influenza-Statement.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/DA045106A3499384CA257E-2D001A1FA3/$File/ATAGI-Providers-Influenza-Statement.pdf).
228. NHS England. The national flu immunisation programme 2017/18 [Internet]. 2017 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/635921/Inactivated_influenza_vaccine_information_for_healthcare_practitioners.pdf
229. Epidemiologisches Institut Robert Koch. Statement of the German Standing Committee on Vaccination at the RKI Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2016/2017 [Internet]. 2016 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: http://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34_2016_engl.pdf?__blob=publicationFile.
230. Ministère des Affaires sociales et de la Santé; Direction générale de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 [Internet]. Paris; 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2017.pdf.
231. Byington CL, Maldonado YA, Barnett ED, Campbell JD, Davies HD, Edwards KM, *et al*; Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017-2018. *Pediatrics*. 2017;140(4).
232. Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, *et al*. 2015-2016 Vaccine Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(5):665-72.
233. Public Health England (PHE). Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of-season results 2016-17 [Internet]. 2017 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-vaccine-effectiveness-2016-to-2017-estimates>.
234. Public Health Agency of Canada. Influenza vaccine uptake: Results from the 2015/16 national influenza immunization coverage survey in Canada [Internet]. 2017 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/vaccine-up-take-results-2015-16-national-influenza-immunization-coverage-survey.html>.
235. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):e24-8.
236. Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Using data on social contacts to estimate age-specific transmission parameters for respiratory-spread infectious agents. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):936-44.
237. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T, Jr. Effect of vaccination of a school-age population upon the course of an A2-Hong Kong influenza epidemic. *Bull World Health Organ*. 1969;41(3):537-42.
238. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(11):1065-8.
239. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A, *et al*. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis*. 1981;144(5):433-41.
240. Charu V, Viboud C, Simonsen L, Sturm-Ramirez K, Shinjoh M, Chowell G, *et al*. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PLoS One*. 2011;6(11):e26282.
241. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, *et al*. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303(10):943-50.
242. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine*. 2013;31(6):927-42.
243. Aguilar I, Reyes M, Martínez-Baz I, Guevara M, Albéniz E, Belza MJ, *et al*. Use of the vaccination register to evaluate influenza vaccine coverage in seniors in the 2010/11 influenza season, Navarre, Spain. *Euro Surveill*. 2012;17(17).
244. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos [Internet]. 2017 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>.

245. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Flu Vaccination Coverage, United States, 2016-17 Influenza Season [Internet]. 2017 [Último acceso: Enero 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1617estimates.htm>.
246. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, *et al.* Surveillance of Vaccination Coverage among Adult Populations - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017;66(11):1-28.
247. Martínez-Baz I, Díaz-González J, Guevara M, Toledo D, Zabala A, Domínguez A, *et al.* Actitudes, percepciones y factores asociados a la vacunación antigripal en los profesionales de atención primaria de Navarra, 2011-2012. *An Sist Sanit Navar.* 2013;36(2):263-73.
248. Sánchez-Paya J, Hernández-García I, García-Roman V, Camargo-Ángeles R, Barrenengoa-Sañudo J, Villanueva-Ruiz CO, *et al.* Influenza vaccination among healthcare personnel after pandemic influenza H1N1. *Vaccine.* 2012;30(5):911-5.
249. Wicker S, Rabenau HF, Doerr HW, Allwinn R. Influenza vaccination compliance among health care workers in a German university hospital. *Infection.* 2009;37(3):197-202.
250. Norton SP, Scheifele DW, Bettinger JA, West RM. Influenza vaccination in paediatric nurses: cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. *Vaccine.* 2008;26(23):2942-8.
251. Picazo JJ, González-Romo F, Salleras-Sanmartí L, Bayas-Rodríguez JM, Álvarez-Pasquín MJ. Encuesta sobre la vacunación de adultos en España. Gripe y neumococo. *Vacunas.* 2012;13(3):100-11.
252. Vírveda S, Restrepo MA, Arranz E, Magán-Tapia P, Fernández-Ruiz M, de la Cámara AG, *et al.* Seasonal and Pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccination coverage and attitudes among health-care workers in a Spanish University Hospital. *Vaccine.* 2010;28(30):4751-7.
253. Lytras T, Kopsachilis F, Mouratidou E, Papamichail D, Bonovas S. Interventions to increase seasonal influenza vaccine coverage in healthcare workers: A systematic review and meta-regression analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(3):671-81.
254. McLennan S, Wicker S. Reflections on the influenza vaccination of healthcare workers. *Vaccine.* 2010;28(51):8061-4.
255. Los sanitarios que no se vacunen contra la gripe tendrán que decir por qué [Internet]. Redacción Médica. 2017 [Último acceso: Febrero 2018]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/los-sanitarios-que-no-se-vacunen-contra-la-gripe-tendran-que-decir-por-que-1981>.
256. Llupia A, García-Basteiro AL, Olive V, Costas L, Ríos J, Quesada S, *et al.* New interventions to increase influenza vaccination rates in health care workers. *Am J Infect Control.* 2010;38(6):476-81.
257. Masson A, Launay O, Delaisi B, Bassinet L, Remus N, Lebourgeois M, *et al.* Vaccine coverage in CF children: A French multicenter study. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):615-20.
258. Alcusky MJ, Pawasauskas J. Adherence to Guidelines for Hepatitis B, Pneumococcal, and Influenza Vaccination in Patients With Diabetes. *Clin Diabetes.* 2015;33(3):116-22.
259. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Zanuzdana A, Agboado G, Orton E, *et al.* Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7 (Suppl 2):72-5.
260. Vilca Yengle LM, Campins Martí M, Cabero Roura L, Rodrigo Pendás JA, Martínez Gómez X, Hermosilla Pérez E, *et al.* Vacunación antigripal en gestantes. Cobertura vacunal y conocimientos y prácticas de los obstetras. *Med Clin (Barc).* 2010;134(4):146-51.
261. Vila-Candel R, Navarro-Illana P, Navarro-Illana E, Castro-Sánchez E, Duke K, Soriano-Vidal FJ, *et al.* Determinants of seasonal influenza vaccination in pregnant women in Valencia, Spain. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1173.

