



ORIGINAL

Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de la gripe en personas mayores de 65 años

Francisco Miguel Escandell Rico^{a,*} y Lucía Pérez Fernández^b^a Departamento de Enfermería, Universidad de Alicante, Alicante, España^b Coordinación de Enfermería, Centro de Salud Almoradí. Departamento de Salud de Orihuela, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de octubre de 2022

Aceptado el 19 de octubre de 2022

On-line el 12 de noviembre de 2022

Palabras clave:

Personas mayores

Influenza

Vacunación repetida

Efectividad de la vacuna

Hospitalización

RESUMEN

Introducción: La gripe es una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y de máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios. La vacuna de la gripe puede tener una gran variabilidad cada temporada, por lo que nuestro objetivo fue conocer la efectividad de la vacuna de la gripe de la temporada 2017/2018 para la prevención de casos graves de gripe en mayores de 65 años en un hospital general de agudos de 385 camas.

Material y método: Estudio de casos y controles. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados con gripe mayores de 65 años confirmada por el laboratorio durante la temporada 2017/2018. Los que cumplieron criterios de caso grave de gripe se consideraron caso. Los que no cumplían criterios de gravedad se consideraron controles. Se calculó los factores asociados con el desarrollo de la gripe grave.

Resultados: La mediana de edad fue de 68 años (DE 91,87). La tasa de ataque fue de 0,23/100 habitantes y la efectividad vacunal de 38%. Los grupos de vacunados y no vacunados fueron diferentes en cuanto a edad ($p < 0,0481$). El estado de vacunación frente a la gripe grave resultó ser un factor protector independiente (OR = 0,840; 0,746-0,913).

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

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

Effectiveness of the influenza vaccine in the prevention of influenza in people over 65 years of age

ABSTRACT

Keywords:

Aged

Influenza

Repeated vaccination

Vaccine effectiveness

Hospitalization

Introduction: Influenza is one of the diseases with the greatest epidemiological impact and of maximum relevance in the management of health services. The flu vaccine can have great variability each season, so our objective was to find out the effectiveness of the flu vaccine for the 2017/2018 season for the prevention of severe cases of flu in people over 65 years of age in a 385-bed acute general hospital.

Material and method: Study of cases and controls. All hospitalized patients with laboratory-confirmed influenza older than 65 years during the 2017/2018 season were included. Those who met the criteria for a severe case of influenza were considered cases. Those who did not meet the severity criteria were considered controls. Factors associated with the development of severe influenza were calculated.

Results: The median age was 68 years (SD 91.87). The attack rate was 0.23 per hundred inhabitants and the vaccine effectiveness was 38%. The vaccinated and unvaccinated groups were different in terms of age ($p < 0.0481$). Vaccination status against severe influenza was found to be an independent protective factor (OR = 0.840; 0.746-0.913).

* Autor para correspondencia.

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

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

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

Introducción

La gripe se considera en España, uno de los principales problemas de salud pública, debido a su alta capacidad de transmisión, morbilidad y repercusión sobre la mortalidad, con una incidencia anual que se sitúa entre 10 y 20%¹. En términos epidemiológicos, la enfermedad se manifiesta en forma de brotes de intensidad variable durante los meses fríos. Puede afectar a cualquier grupo de edad, causar epidemias y brotes anuales que se presentan en diferentes patrones estacionales, dependiendo de la región del mundo². La duración de las epidemias dura aproximadamente cuatro meses, aunque el pico de incidencia se concentra en un periodo de uno a dos meses, desde la semana epidemiológica 40 de un año a semana 20 del año siguiente (de octubre a mayo). En los periodos estivales se mantiene habitualmente una vigilancia virológica intertemporada².

El virus de la gripe experimenta variaciones antigénicas frecuentes, lo que obliga a actualizar los antígenos contenidos en la vacuna para asegurar que las respuestas inmunitarias inducidas protejan frente a las cepas circulantes³. Existen tres tipos de virus de gripe estacional: A, B y C, siendo los de tipo A y B los más frecuentes y los que provocan brotes. Las enfermedades por gripe A o B que requirieron asistencia médica tanto en niños como adultos fueron similares en cuanto a sintomatología, gravedad y tasa de complicaciones relacionadas con la gripe^{4–6}.

El diagnóstico de gripe es fundamentalmente clínico, sobre todo durante los picos de la gripe estacional o en brotes epidémicos. Se recomienda realizar un test diagnóstico a todos los pacientes con fiebre y cuadro gripal que requieran hospitalización. La muestra respiratoria (exudado nasal, faríngeo o muestra profunda en pacientes intubados) se debe obtener lo antes posible e iniciar inmediatamente tratamiento antiviral empírico⁷. Los métodos moleculares basados en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) son el «gold standard» para el diagnóstico de la gripe. En cambio, los métodos inmunocromatográficos y el cultivo clásico son poco sensibles, por lo cual un resultado negativo no excluye la infección activa^{7,8}.

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

La Organización Mundial la Salud (OMS) y el Consejo Europeo han señalado que la forma más eficaz de prevenir la enfermedad y sus consecuencias es la vacunación, siendo además una de las herramientas más coste-efectivas¹⁴. La OMS realiza consultas técnicas en febrero y septiembre de cada año para recomendar los virus a incluir en la vacuna antigripal de las siguientes temporadas en el hemisferio norte y sur, respectivamente^{15–17}. La vacunación debería ser prioritaria, siendo la gripe una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios¹⁸.

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

interés conocer cuál es la EV en cuanto a la prevención de casos de enfermedad grave. Aunque algunos estudios ponen en duda que la vacunación mitigue la gravedad y la carga de mortalidad por gripe¹⁹, los brotes de gripe incrementan la demanda asistencial con el consecuente aumento del coste económico, sanitario y social^{20,21}. De este modo, el objetivo de nuestro estudio fue conocer la efectividad de la vacuna de la gripe de la temporada 2017/2018 para la prevención de casos graves de gripe en mayores de 65 años en un hospital general de agudos de 385 camas.

Material y métodos

Diseño y sujetos de estudio

Se realizó un estudio observacional de casos y controles en un Departamento de Salud que abarca una población de 190.388 habitantes, de los cuales, 34.341 habitantes (18%) corresponden al grupo de edad mayores de 65 años. El periodo de estudio estuvo comprendido entre la semana epidemiológica 40 a la semana 20 de la temporada 2017/2018. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en el hospital al menos 24 h que tuvieron gripe confirmada por laboratorio, de ambos sexos y comprendidos entre el grupo de edad mayores de 65 años. Se consideraron casos aquellos que cumplieron los criterios de caso hospitalizado confirmado de gripe, definidos según el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España⁸:

- Criterio clínico. Personas que presentan un cuadro clínico compatible con gripe y que requieren ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico que presentan: neumonía, fallo multiorgánico, *shock* séptico o ingreso en UCI. Personas que desarrollan el cuadro anterior durante su ingreso hospitalario por otro motivo. Personas con gripe confirmada que fallecen durante su estancia hospitalaria y tiene confirmación de gripe, según alguno de los criterios de laboratorio.
- Criterio de laboratorio. Al menos uno de los cuatro siguientes:

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

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

La recogida de la información de los pacientes se llevó a cabo en el marco del Programa de Vigilancia Epidemiológica de la gripe que se realiza anualmente. La infección por el virus de la gripe se detectó mediante reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) en el laboratorio de microbiología a partir de una muestra clínica de frotis nasofaríngeo de pacientes con enfermedad similar a la gripe, según la definición de caso de la Unión Europea²². También se determinó el tipo de virus (A o B). La recogida de las variables se llevó a cabo de manera retrospectiva una vez finalizada la epidemia de gripe. El estado de vacunación frente

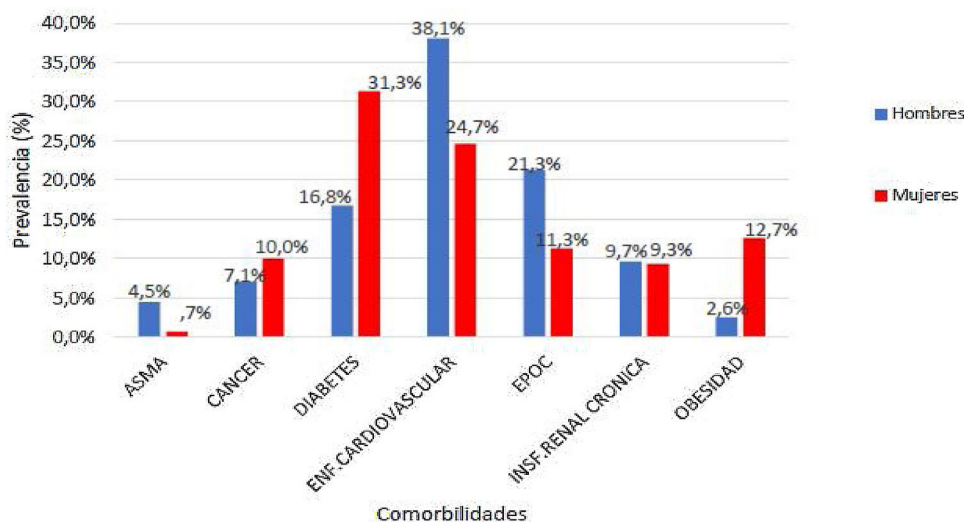


Figura 1. Prevalencia de factores de riesgo por sexo.

a la gripe en la temporada se obtuvo del Registro de Vacunas Nominal. Se consideró vacunadas a las personas que habían recibido una dosis de vacuna antigripal al menos 14 días antes del inicio de los síntomas. El resto de las variables clínico-epidemiológicas recogidas se obtuvieron de la historia clínica informatizada del hospital. Se consideró comorbilidad el presentar al menos una de las siguientes condiciones: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular (excepto hipertensión arterial), diabetes mellitus, obesidad mórbida, insuficiencia renal crónica y cáncer.

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario con el código GRD 1.0. Se consideraron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, dispuestas por la Declaración de Helsinki como modo de participación en el estudio. En todo momento, los participantes estuvieron identificados con un código propio del estudio de forma que todos llevaron las siglas GRDM y a continuación tres números de forma correlativa (GRDM001, GRDM002, etc.). En el procesamiento de los datos y estrategias de análisis se respetó la confidencialidad de los participantes.

Análisis de datos

Se realizó un estudio descriptivo de todos los pacientes incluidos según el estado de vacunación, y se comparó si había diferencias entre ellos/ellas utilizando la prueba de χ^2 . Para estudiar la asociación entre el desarrollo de gripe grave y los distintos posibles factores asociados (vacunación frente a la gripe, sexo, edad) se calculó la *odds ratio* (OR) cruda mediante regresión logística. En el modelo de regresión logística se introdujeron aquellas características que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de personas vacunadas y no vacunadas, y aquellas que se asociaron de forma significativa al desarrollo de gripe. La efectividad vacunal se calculó según la fórmula²¹: $EV = (TANV - TAV) / TAV \times 100$. Donde EV: efectividad vacunal; TANV: tasa de ataque en no vacunados y TAV: tasa de ataque en vacunados. El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0,05$. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics v. 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

Resultados

Durante la temporada 2017/2018, la cobertura vacunal alcanzada en todo el departamento de salud, en personas mayores de 65 años, fue de 52%. La tasa de ataque fue de 0,23 por cien habitantes y la efectividad vacunal de 38%.

Del total de la población del departamento de salud, se incluyeron en el estudio 426 pacientes, 215 hombres y 211 mujeres, que ingresaron con sospecha de gripe en el centro durante la temporada 2017/2018, de los cuales solo 305 pacientes fueron gripe confirmada por el laboratorio.

La población de estudio estuvo formada por una muestra de 305 pacientes. La mediana de edad fue de 68 años (DE 91,87). Se determinó en todos los casos el tipo de gripe y en 100% fue tipo A. El tiempo medio de ingreso en las unidades médicas fue de 5,26 días. En la temporada 2017/2018 tenían indicación de vacunación 233 (55%) pacientes.

A continuación, en la figura 1, se muestran los factores de riesgo por sexo de la población incluida en el estudio. Destacan en los hombres las enfermedades cardiovasculares (38%) y en las mujeres la diabetes (31%).

Las características de los pacientes incluidos, según el estado de vacunación, se muestran en la tabla 1. Los grupos de vacunados y no vacunados fueron diferentes en cuanto a edad ($p < 0,0481$). No hubo diferencias significativas con respecto al sexo ($p = 0,504$).

De los casos confirmados, 79 (26%) fueron casos graves de gripe (casos) y precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 226 (74%) fueron casos no graves (controles).

En la tabla 2 observamos los factores asociados con el desarrollo de la gripe. Se observó la vacunación, como un factor protector frente a la hospitalización por gripe OR = 0,840 (0,746-0,913).

Discusión

En este estudio se ha estimado que la efectividad vacunal ajustada por grupo de edad y género para prevenir casos confirmados de gripe grave en pacientes hospitalizados mayores de 65 años en la temporada 2017/2018 fue de 26% (17-31). Cuando analizamos los factores asociados con el desarrollo de gripe, observamos que el estado de vacunación frente a la gripe grave resultó ser un factor protector independiente. Este efecto protector de la vacuna, también se puede observar en otros estudios²³⁻²⁵, donde independientemente del estado de vacunación de un paciente para la temporada anterior, la vacunación de la temporada actual se asocia

Tabla 1
Características de vacunación

	Total n (%)	Vacunados n (%)	No vacunados n (%)	p*
Sexo				
Hombre	155 (51)	65 (41,9)	90 (58,1)	0,504
Mujer	150 (49)	62 (41,3)	88 (58,7)	
Edad				
65–74	180 (59)	68 (53,5)	112 (62,9)	0,0481
≥ 75	125 (41)	59 (46,5)	66 (37,1)	

* Test χ^2 .
p ≤ 0,05.

Tabla 2
Factores asociados con el desarrollo de la gripe grave

	Gripe grave ^a n = 79 n (%)	Gripe no grave ^b n = 226 n (%)	ORc (IC 95%) ^c	p*	ORa (IC 95%) ^d	p**
Edad						
65–74	48 (60,8)	132 (58,4)	1		1	
≥ 75	31 (39,2)	94 (41,6)	0,907 (0,853–1,115)	0,474	1,075 (0,728–1,531)	0,596
Sexo						
Hombre	52 (65,8)	103 (45,6)	0,915 (0,803–1,044)	0,194	1,300 (0,870–1,940)	0,245
Mujer	27 (34,2)	123 (54,4)	1		1	
Vacunados						
Sí	28 (35,4)	99 (43,8)	0,840 (0,746–0,913)	0,019	0,711 (0,624–0,810)	0,017
No	51 (64,6)	127 (57,6)	1		1	

^a Núm: número de pacientes con gripe grave (casos).

^b Núm: número de pacientes con gripe no grave (control).

^c ORc: odds ratio cruda.

^d ORa: odds ratio ajustada por vacunación, grupo de edad y sexo.

* p: nivel de significación estadística.

** p: nivel de significación estadística ajustada.

con una reducción de la gravedad²³ y mayor protección contra la infección²⁴.

En España, según datos de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la cobertura vacunal alcanzada en personas mayores de 65 años fue de 54,2%²², y en nuestro departamento, fue de 52%. Así pues, debería ser prioritario aunar esfuerzos para aumentar la cobertura de vacunación en el grupo de 65 años o más de edad, con la finalidad de ir acercándose al objetivo establecido por la OMS de lograr coberturas de al menos el 75% en el grupo de mayores²⁶.

Al igual que otros estudios^{22–27}, aumentar la cobertura vacunal en los grupos de riesgo podría reducir la gravedad de la enfermedad, si tenemos en cuenta que en nuestro estudio, 60% de los casos de gripe grave se dieron en el grupo de edad de 65 a 74 años y presentaban factores de riesgo de complicaciones de gripe.

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

Las limitaciones vienen dadas fundamentalmente porque, aunque en el estudio multivariante se incluyeron los principales factores de confusión, podrían existir otras variables confusoras que influyeran en el estado de vacunación y en el desarrollo de gripe grave, que no se hayan tenido en cuenta, como recibir o no tratamiento antiviral, el calendario vacunal, el tiempo desde el inicio

de los síntomas hasta el ingreso hospitalario o el estado de vacunación frente al neumococo. También podría haber influido en la efectividad vacunal: el momento, la duración, la intensidad de las temporadas de gripe y los virus circulantes predominantes.

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

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2269–77. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1182275>.
- World Health Organization. International travel and death. Influenza seasonal [consultado Ene 2020]. Disponible en: http://www.who.int/ith/diseases/influenza_seasonal/en/
- Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol*. 2018;31:174–83. <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2017.0141>.
- Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004–2005 through 2007–2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:37–43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00263.x>.

5. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One*. 2015;10:e0136186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136186>.
6. de Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ullsch B, Dolk FCK, Crépey P, et al. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17:249–65. <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1343145>.
7. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1166–9. <http://dx.doi.org/10.1086/317425>.
8. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019–2020. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España [consultado Ene 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-anuales.aspx>
9. World Health Organization. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. 2017 [consultado Mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
10. Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:13–8.
11. Delgado-Sanz C, Mazagatos-Ateca C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. Illness Severity in Hospitalized Influenza Patients by Virus Type and Subtype, Spain, 2010–2017. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:220–8. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2602.181732>.
12. 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;66:1–20. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6602a1>.
13. Commission of the European Communities. Proposal for a council recommendation on seasonal influenza vaccination. Brussels. July 13, 2009 [consultado May 2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/Influenza/docs/seasonflu_rec2009_en.pdf
14. Ryan J, Zoellner Y, Grادل B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. 2006;24(47–48):6812–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.042>.
15. McLean HQ, Meece JK, Belongia EA. Influenza vaccination and risk of hospitalization among adults with laboratory confirmed influenza illness. *Vaccine*. 2014;32:453–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.060>.
16. Council of the European Union. Council conclusions on vaccinations as an effective tool in public health. Employment, Social policy, Health and Consumer Affairs Council meeting. Bruselas: Council of the European Union; 2014.
17. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season. 2012 [consultado Mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2012-2013-northern-hemisphere-influenza-season>
18. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro [Influenza vaccination. Effectiveness of current vaccines and future challenges]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:480–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.011>.
19. Baum U, Kulathinal S, Auranen K. Spotlight influenza: Estimation of influenza vaccine effectiveness in elderly people with assessment of residual confounding by negative control outcomes, Finland, 2012/13 to 2019/20. *Euro Surveill*. 2021;26:2100054. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.20212636.2100054>.
20. Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A. Spanish Influenza Surveillance System Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010–2016. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:161–70. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12499>.
21. Orestein WA, Bernier RM, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO*. 1985;63:1055–68.
22. Coberturas de vacunación frente a gripe en ≥ 65 años, personas de 60–64 años, embarazadas y personal sanitario. Comunidades autónomas. Campaña 2018–2019. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública (Consultado el 12/10/2019). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>
23. Gras-Valentí P, Chico-Sánchez P, Algado-Sellés N, Gimeno-Gascón MA, Gabriel Mora-Muriel J, Sánchez-Payá J. Efectividad de la vacuna de la gripe para prevenir casos graves. Temporada 2018/2019. *Gac Sanit*. 2021;35:339–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.02.008>.
24. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17:9. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1239-8>.
25. Kissling E, Nunes B, Robertson C. Estudio de casos y controles multicéntrico I-MOVE 2010/11 a 2014/15: ¿hay una disminución dentro de la temporada de la efectividad de la vacuna de tipo /subtipo de influenza con el aumento del tiempo desde la vacunación? *Euro Surveill*. 2016;21:pii=30201 [consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21448>.
26. World Health Organization. Methods for assessing influenza vaccination coverage in target groups. Geneva. WHO (consultado 12 Oct 2020). Disponible en: https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/317344/Methods-assessing-influenza-vaccination-coverage-target-groups.pdf
27. European Commission. Commission Regulation (EC) No. 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. OJEU. 2018 (consultado 11 May 2020). Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945>
28. Sullivan SG, Arriola CS, Bocacao J, Burgos P, Bustos P, Carville KS, et al. Heterogeneity in influenza seasonality and vaccine effectiveness in Australia, Chile New Zealand and South Africa: early estimates of the 2019 influenza season. *Euro Surveill*. 2019;24:1900645. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.20192445.1900645>.
29. Valenciano M, Kissling E, Larrauri A, Nunes B, Pitigoi D, O'Donnell J, et al. Exploración del efecto de la vacunación antigripal inactivada anterior sobre la eficacia de la vacuna antigripal estacional contra la gripe atendida por un médico: Resultados del estudio europeo de casos y controles con prueba negativa multicéntrica I-MOVE, 2011 /2012–2016/2017. *Influenza Other Respi Viruses*. 2018;12:567–81. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12562>.