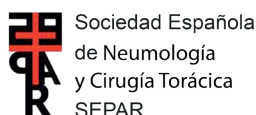




REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LAS EVALUACIONES PÚBLICAS DE ORGANISMOS INTERNACIONALES SOBRE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE LAS NUEVAS **VACUNAS ANTIGRIPALES**

Con el aval científico de:



Revisión y análisis de las evaluaciones publicas de organismos internacionales sobre los niveles de evidencia de las nuevas vacunas antigripales

© De los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª - 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

www.esmon.es

ISBN: 978-84-17394-87-5

Este documento ha sido elaborado por iniciativa de la Asociación Española de Vacunología (AEV), con la colaboración de la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). El proyecto y la publicación de este documento han sido financiados mediante patrocinio de 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 y responsabilidad del editor.

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

REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LAS EVALUACIONES PÚBLICAS DE ORGANISMOS INTERNACIONALES SOBRE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE LAS NUEVAS **VACUNAS ANTIGRIPALES**

**Javier Álvarez Aldeán¹, Amelia Carro Hevia², Manuel García Cenoz³,
Isabel Jimeno Sanz⁴, Esther Redondo Margüello⁵, Francisco Sanz Herrero⁶,
M^a Teresa Vidán Astiz⁷, Amós García Rojas⁸**

¹Asociación Española de Pediatría

²Sociedad Española de Cardiología

³Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene

⁴Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

⁵Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria


⁶Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

⁷Sociedad Española de Geriatria y Gerontología

⁸Asociación Española de Vacunología

Año de edición: **2021**

ÍNDICE



INTRODUCCIÓN	6
METODOLOGÍA Y RESULTADOS	10
Características metodológicas de las revisiones y guías del ECDC, NACI y STIKO para evaluar la calidad de la evidencia de las nuevas vacunas antigripales	12
Resumen de los resultados obtenidos en la revisiones y guías del ECDC, NACI y STIKO	14
Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades.....	14
Comité asesor nacional de inmunización de Canadá.....	19
Comité Permanente de Vacunación de Alemania	21
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	32

INTRODUCCIÓN





Introducción

La gripe es una enfermedad vírica que desencadena epidemias estacionales. En la actualidad, las variantes circulantes son habitualmente dos subtipos de virus A, el A (H1N1) y el A (H3N2), y los dos linajes de virus tipo B, B (Yamagata) y B (Victoria)¹. La sintomatología habitual suele ser leve, aunque en algunos casos la gripe puede complicarse y provocar una enfermedad grave, o incluso la muerte, sobre todo en los grupos de alto riesgo, como las personas de edad avanzada o con enfermedades de base¹. La gripe es una enfermedad que se puede prevenir y la forma más eficaz para ello es la vacunación¹⁻³.

El virus de la gripe tiene una alta tasa de mutación y, por ello, en España, se recomienda la vacunación anual, sobre todo en el caso de los trabajadores sociosanitarios y de la población de riesgo (embarazadas, personas con enfermedades crónicas y personas mayores de 65 años)^{1,2}. La vacuna se desarrolla específicamente para cada temporada de gripe según las recomendaciones actualizadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que indica la composición antigénica de la vacuna⁴ basándose en la información transmitida por los sistemas de vigilancia de la gripe. Estos sistemas se nutren de los análisis epidemiológicos que los centros nacionales de gripe y los centros colaboradores de la OMS hacen en cada temporada.

Las vacunas antigripales clásicas han demostrado tener una efectividad vacunal (EV) global estimada cercana al 65%, aunque puede variar en función de la concordancia de la cepa incluida en la vacuna y la circulante en la temporada en la que se realizó el estudio u otros factores, como el tipo de vacuna, la edad o las comorbilidades del individuo, así como la virulencia del virus circulante y su transmisibilidad⁵. Por grupos de edad, la EV global en niños llega a ser del 88% en temporadas sin discordancia entre cepas vacunales y circulantes, pero también es capaz de proteger con una EV de hasta un 60% frente a cepas diferentes de las vacunales^{5,6}. En adultos sanos, la EV frente a la gripe confirmada por laboratorio llega a ser de entre el 62 y el 75% en temporadas con buena concordancia entre cepas

vacunales y circulantes, y queda entre el 50 y el 51% en temporadas con discrepancia entre ellas^{5,7,8}. En cambio, para la población mayor de 65 años, la EV es inferior a los descritos en grupos de edad más jóvenes y se estima que está en torno al 49%^{5,9}. Aun así, el hecho de estar vacunado frente a la gripe es un dato independiente de buen pronóstico y previene su evolución a situaciones graves que conlleven necesidad de ingreso, unidad de cuidados intensivos o muerte en cualquier grupo de edad^{5,10}. Concretamente, para la población mayor de 65 años, la EV para prevenir la gravedad llega a ser del 85%^{5,10}. Además, la revisión sistemática de los estudios sobre EV en pacientes inmunodeprimidos, como personas con virus de la inmunodeficiencia humana y pacientes oncológicos, sugieren, aunque de forma preliminar, una EV similar a la de adultos sanos^{5,11,12}. Por lo que el uso de la vacuna clásica antigripal ha demostrado ser beneficiosa en todos los grupos de edad y parece que puede ser clave también en pacientes con inmunodeficiencias/inmunosupresión. Por ello, actualmente, la investigación sobre nuevas vacunas antigripales se centra en conseguir vacunas más efectivas que logren reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a gripe.

Para el desarrollo y evaluación de nuevas vacunas antigripales, la Agencia Europea del Medicamento establece una serie de requisitos metodológicos muy concretos¹³. Los ensayos deben ser aleatorizados y doble ciego; diseñados preferiblemente para demostrar superioridad, y la aleatorización debe realizarse de forma individual o por *cluster* o conglomerados¹³. En cuanto a la variable principal, deben considerar el síndrome gripal con confirmación de gripe en laboratorio. Además, para estudios en adultos mayores, se pueden considerar, entre los casos confirmados, la evaluación de eficacia frente a la neumonía asociada a gripe y frente a la hospitalización y mortalidad asociadas a gripe. Adicionalmente, las variables secundarias podrían incluir la hospitalización o mortalidad por todas las causas, el síndrome gripal, la neumonía por todas las causas y la otitis en niños¹³.

Existe una creciente variedad de vacunas antigripales que pueden constituir estrategias más efectivas que las vacunas tradicionales. Organismos independientes como el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*), el Comité Nacional de Asesoramiento en Prácticas de Inmunización de Canadá (NACI, *National Advisory Committee on Immunization*) y el Comité Permanente de Vacunación de Alemania (STIKO, *Ständige Impfkommission*), han llevado a cabo recientemente informes técnicos revisando los niveles de evidencia y la calidad de esta para las nuevas vacunas antigripales. El presente documento pretende sintetizar, aunar y facilitar la interpretación de dichas recomendaciones a la luz del contexto sanitario de nuestro país.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS



Resultados y metodología

Características metodológicas de las revisiones y guías del ECDC, NACI y STIKO para evaluar la calidad de la evidencia de las nuevas vacunas antigripales

En los informes emitidos por el ECDC y el STIKO, se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹⁴, y en el caso del NACI, una metodología propia, que es pública y está bien descrita¹⁵. GRADE ofrece un proceso exigente, transparente y estructurado para desarrollar y presentar resúmenes de evidencia y llevar a cabo los pasos involucrados en el desarrollo de recomendaciones, clasificando así la calidad de la evidencia en “alta”, “moderada”, “baja” y “muy baja”.

Mediante esta metodología, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) parten del nivel de evidencia más alto. En cambio, los estudios observacionales parten ya de un nivel de evidencia bajo. En la metodología GRADE, hay una serie de características de análisis crítico que reducen el nivel de evidencia de los estudios, mientras que otros pocos factores pueden favorecer el resultado (Tabla 1).

En el caso de la evaluación de las nuevas vacunas antigripales realizada por el ECDC, entre los posibles riesgos de sesgo, se incluyó la financiación de los estudios por parte de la industria, que fue clasificado como riesgo de sesgo incierto, lo cual a su vez influye en la penalización del nivel de evidencia. Cuando los estudios no eran aleatorizados, el ECDC utilizó para su evaluación la metodología ROBINS-I, que analiza el riesgo de sesgo de forma muy similar a la metodología utilizada para los estudios aleatorizados, pero basándose en cada resultado específico, analizando un conjunto fijo de dominios de sesgo, con preguntas de señalización que informan de los juicios de riesgo de sesgo y conducen a un juicio general del riesgo de sesgo del estudio. Según las respuestas a las preguntas de señalización, las publicaciones se clasifican, teniendo en cuenta su riesgo de sesgo, en: “bajo”, “moderado”, “grave” o “crítico”. Así pues, la lectura crítica de la evidencia y el análisis de sesgos por los

Tabla 1. El enfoque GRADE para calificar la calidad de la evidencia.

Clasificación de la calidad de la evidencia	Calidad de la evidencia inicial
Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real	ALTA
Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales	MODERADA
El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real	BAJA
Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real	MUY BAJA

Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia	Consecuencia
Limitaciones en el diseño del estudio o ejecución de los estudios (riesgo de sesgo)	↓ 1 o 2 niveles
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 o 2 niveles
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 o 2 niveles
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 o 2 niveles
Sesgo de publicación	↓ 1 o 2 niveles

Factores que pueden incrementar la calidad de la evidencia	Consecuencia
Magnitud del efecto importante	↑ 1 o 2 niveles
Impacto de las variables de confusión plausibles	↑ 1 nivel
Gradiente dosis-respuesta relevante	↑ 1 nivel

comités elaboradores de recomendaciones, así como el establecimiento de los criterios que pueden reducir o favorecer el nivel de la evidencia para cada criterio de resultado de los estudios, es un paso fundamental en la evaluación final.

Desde 1975, el NACI ha proporcionado al Ministerio de Salud de Canadá asesoramiento médico, científico y de salud pública en relación con la inmunización a través de un esquema consistente en la revisión de pruebas científicas disponibles y una recomendación no siempre declarada de forma explícita. Por ello, el NACI, desde 2009, implementa su propia metodología adaptada específicamente a la evaluación de estudios de vacunas¹⁵, basada igualmente en búsqueda sistemática, análisis de sesgos (validez interna) y evaluación de la calidad metodológica de cada estudio. El cuerpo de la evidencia es entonces revisado por un grupo de trabajo, el cual además tiene en cuenta los beneficios y daños asociados con la intervención y el propósito científico general que vincula la intervención con los resultados de interés para la revisión.

Resumen de los resultados obtenidos en la revisiones y guías del ECDC, NACI y STIKO

Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades

El ECDC emitió a fecha de octubre de 2020 un informe técnico sobre la eficacia, la efectividad y la seguridad de las nuevas vacunas disponibles para la prevención de la gripe confirmada por laboratorio en individuos ≥ 18 años y, concretamente, se evaluó su eficacia o efectividad vacunal relativa en comparación con las vacunas clásicas estacionales¹⁶.

El informe consistió en una revisión sistemática de la literatura disponible con los objetivos de evaluar la eficacia/efectividad de las siguientes vacunas frente a la gripe: adyuvada con MF59[®], vacuna producida en cultivo celular, vacuna de alta dosis y vacuna recombinante. La metodología que se siguió para la revisión sistemática se describe en el registro PROSPERO y se adhirió a los criterios PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)^{17,18} (Tabla 2).

Brevemente, los estudios incluidos debían tener como objetivo principal la evaluación de la eficacia o efectividad de las nuevas vacunas en casos de: gripe, gripe asociada a neumonía o enfermedad del tracto respiratorio inferior, gripe asociada a enfermedad cardiovascular, hospitalización relacionada con gripe; y mortalidad relacionada con gripe. Pero en todos los casos debía tratarse de un diagnóstico de gripe con confirmación por laboratorio (PCR, cultivo vírico o detección antigénica). Adicionalmente se podría estar evaluando la eficacia o efectividad de dichas vacunas mediante medidas indirectas, como su efectividad sobre la enfermedad pseudogripal (*influenza like illness*), o cualquier enfermedad respiratoria que cause mortalidad cardiovascular o exacerbaciones de condiciones respiratorias o cardíacas preexistentes que pueden estar causadas, aunque no haya confirmación en laboratorio, por la infección gripal.

Las medidas consideradas para determinar la eficacia o efectividad derivadas de la vacuna fueron el riesgo relativo, la *odds ratio* (razón de posibilidades) y el *hazard ratio* (cociente de riesgo), según los estudios incluidos. Si se disponía de más de un estimador de efectos para un criterio de valoración y la heterogeneidad de los resultados del estudio no era demasiado grande, se llevaban a cabo un metaanálisis con modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios. La calidad de la evidencia se evaluó utilizando la metodología GRADE¹⁴. En el caso de los estudios de intervenciones no aleatorizados (*non-randomized studies of interventions*), se evaluaron mediante ROBINS-I para no penalizar los resultados por el diseño¹⁹ (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de la metodología empleada en los análisis de los distintos organismos independientes sobre eficacia y efectividad de las vacunas antigripales.

	ECDC¹⁶	NACI^{46,48}	STIKO⁵⁴
Metodología	<p>Revisión sistemática de la literatura.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Preguntas: <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es la eficacia, efectividad y seguridad de las nuevas y mejoradas vacunas antigripales por tipo, subtipo (y clado si está disponible), edad y grupo de riesgo? - ¿Cuál es la eficacia/ efectividad relativa de dichas nuevas y mejoradas vacunas cuando se comparan con las vacunas clásicas estacionales? <p>Criterios PRISMA. Análisis de la evidencia GRADE.</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pregunta: <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es la eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad de Flucelvax® Quad (vacuna tetravalente de dosis estándar) en ≥4 años. <p>Análisis de la evidencia, metodología NACI.</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pregunta: <ul style="list-style-type: none"> - ¿Debería usarse frente a la gripe la vacuna adyuvada/de alta dosis/de cultivo celular/recombinante frente a la vacuna convencional frente a la gripe inactivada en personas de edad avanzada? <p>Análisis de la evidencia, criterios PRISMA. Análisis de la evidencia GRADE.</p>
Población	≥18 años.	≥4 años.	≥18 años.
Variable principal	Gripe confirmada en el laboratorio.	Variables de los estudios analizados (incluye tanto la gripe confirmada en laboratorio como el síndrome gripal no confirmado en el laboratorio).	Gripe confirmada en el laboratorio.

ECDC: Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades; **GRADE:** *grading of recommendations assessment, development, and evaluation*; **NACI:** Comité Nacional de Asesoramiento en Prácticas de Inmunización de Canadá; **PRISMA:** *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*; **STIKO:** Comité Permanente de Vacunación de Alemania.

De los 110 estudios incluidos en el análisis cualitativo, 51 se incluyeron en el metaanálisis. El análisis del riesgo de sesgo para ensayos clínicos aleatorizados se realizó incluyendo, como uno de los dominios principales en la herramienta de Cochrane, la financiación privada como un “riesgo de sesgo incierto” y, por ello, ninguno de los estudios alcanzó el valor más elevado de evaluación en cuanto a la calidad de la evidencia. Teniendo en cuenta este punto, algunos de los resultados más relevantes y las conclusiones generales de esta revisión sistemática se mencionan brevemente a continuación:

- Para revisar la efectividad de la vacuna adyuvada con MF59 comparada con la no vacunación en la prevención de gripe confirmada por laboratorio en adultos ≥ 65 años, se incluyeron 22 estudios observacionales²⁰⁻⁴¹. En ocho de ellos, se observó una EV de 10,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%, -24,5-35,7) para el virus A (H3N2) en las temporadas de 2014-2015 hasta 2018-2019, sin significación estadística y con un grado de evidencia “muy bajo”. El nivel de la evidencia fue rebajado, debido al riesgo de sesgo por financiación privada del proyecto, algún grado de imprecisión y la inconsistencia de los resultados. Además, se incluyeron cinco estudios con EV del 44,9% (IC del 95%, 22,7-60,8) para cualquier virus de la gripe en las temporadas de 2011-2012, 2017-2018 y 2018-2019; cuatro estudios con una EV del 61,2% (IC del 95%, 43,7-73,3) para el virus A (H1N1) en las temporadas 2017-2018 a 2018-2019; y cinco estudios con una EV del 28,5% (IC del 95%, 5,4-46,0) para la cepa B. Todos ellos obtuvieron un grado de evidencia “bajo”. La conclusión en cuanto a la vacuna adyuvada fue que no existe evidencia de alta calidad sobre su eficacia en la prevención de gripe confirmada por laboratorio, aunque es más efectiva que la no vacunación o el placebo, pero no hay datos fehacientes y de calidad para afirmar su mayor efectividad con respecto a las vacunas tradicionales.
- La revisión de la evidencia disponible que investigaba la eficacia de la vacuna producida en cultivo celular para la prevención de la gripe confirmada por laboratorio comparada con placebo fue evaluada en adultos de 18 a 49 años, mediante dos ECA que incluían en conjunto 14.855 participantes^{42,43}. Se obtuvo una EV del 70% (IC del 95%, 61-77) frente a cualquier cepa de virus de la gripe en las temporadas 2007-2008 y 2008-2009, y logró una gradación del nivel de evidencia de moderado. Con relación a las vacunas producidas en cultivo celular, concluyeron que son efectivas en comparación a la no vacunación. Sin embargo, los datos para evaluar su efectividad en comparación con las vacunas generadas en huevo son limitados y no se establecieron conclusiones de superioridad.

- En la revisión, la eficacia de la vacuna recombinante para la prevención de la enfermedad gripal confirmada por laboratorio comparada con la vacuna de dosis estándar fue evaluada en adultos ≥ 50 años mediante un ECA que incluía 8.604 participantes⁴⁴. El ECA obtuvo una EV relativa frente a la vacuna de dosis estándar, producida en huevos, del 30% (IC del 95%, 10-47) frente a cualquier cepa de virus de la gripe en la temporada 2014-2015, y alcanzó una gradación del nivel de evidencia de moderado, rebajado un grado con una penalización debido al riesgo de sesgo por financiación privada del proyecto⁴⁴. En consecuencia, respecto a las vacunas recombinantes, concluyeron que ofrecen una mejor protección que las vacunas tradicionales frente a la gripe (o que la no vacunación), con alguna posible protección cruzada para las variantes de deriva.
- La revisión de la evidencia sobre la eficacia de la vacuna de alta dosis comparada con la de dosis estándar para la prevención de la gripe confirmada en laboratorio en población ≥ 65 años fue evaluada mediante un ECA que incluía 31.983 participantes⁴⁵. La EV relativa (es decir, EV comparada con la vacuna antigripal de dosis estándar) fue del 24,2% (IC del 95%, 9,7-36,5) frente a cualquier cepa de virus de la gripe en las temporadas 2011-2012 y 2012-2013, y obtuvo una gradación del nivel de evidencia moderado, rebajado un grado con una penalización debido al riesgo de sesgo por financiación privada del proyecto. Respecto a las vacunas de alta dosis, la conclusión emitida fue que brindan una mejor protección que las vacunas de dosis estándar frente a la gripe confirmada en laboratorio y en las medidas de resultado indirectas (hospitalización relacionada con la gripe, hospitalización relacionada con la gripe y/o neumonía, ingreso hospitalario por gripe, consultas médicas por gripe y enfermedades similares a la gripe) (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de conclusiones de los análisis de los organismos independientes con respecto a la eficacia y efectividad de las nuevas vacunas antigripales en comparación a la no vacunación o placebo.

	ECDC ^{a,16}	NACI ^{b,46,48}	STIKO ^{a,54}
	METODOLOGÍA UTILIZADA: GRADE Fecha de publicación: Oct 2020	METODOLOGÍA UTILIZADA: metodología NACI Fecha de publicación: May 2018, Ago 2020	METODOLOGÍA UTILIZADA: GRADE Fecha de publicación: Ene 2021
Adyuvada	NIVEL DE EVIDENCIA: ++/bajo. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. Los datos de eficacia analizados indican que la vacuna adyuvada es eficaz frente a la gripe en comparación con la no vacunación.	NIVEL DE EVIDENCIA: B. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. La evidencia disponible (grado B) indica cierta protección frente a las hospitalizaciones causadas por gripe o síndrome gripal comparado con individuos no vacunados.	Sin análisis.
Cultivo celular	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/moderado* POBLACIÓN: personas 18-49 años. ECA: sí. Los datos de eficacia analizados indican que las vacunas producidas en cultivo celular son eficaces frente a la gripe en comparación con placebo o no vacunación.	Sin análisis. No hay estudios que evalúen la eficacia de la vacuna de cultivo celular investigada en esta revisión (Flucelvax® Quad) y no procedía el análisis de los estudios que evalúan la eficacia de la vacuna predecesora (Flucelvax®).	Sin análisis.

Población: población analizada en los estudios incluidos. **ECA:** incluye al menos un estudio clínico aleatorizado; **GRADE:** *grading of recommendations assessment, development, and evaluation*; **NACI:** Comité Nacional de Asesoramiento en Prácticas de Inmunización de Canadá; **STIKO:** Comité Permanente de Vacunación de Alemania.

^aNiveles de la evidencia según GRADE: **Alta/+++:** Se puede asegurar con alta certeza que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto; **Moderada/++:** El nivel de confianza es moderado en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente; **Baja/++:** La confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto; **Muy baja/+:** La confianza en la estimación del efecto es baja: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

^bNiveles de evidencia según NACI:

- **A:** buena evidencia para recomendar la inmunización.
- **B:** evidencia suficiente para recomendar la inmunización.
- **I:** evidencia insuficiente (en calidad o cantidad) para recomendar la inmunización.

* Rebajado un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo por financiación privada.

Comité asesor nacional de inmunización de Canadá

Por su parte, el NACI publicó en 2018 una revisión narrativa actualizada, para mantener actualizadas las recomendaciones de la guía de inmunización de Canadá, sobre la eficacia y efectividad de las vacunas trivalentes inactivadas: de alta dosis y adyuvada con MF59⁴⁶. La metodología utilizada fue una síntesis cualitativa de los datos extraídos (diseño del estudio, población y resultados de interés, cualquier información sobre la determinación del estado de vacunación frente a la gripe, el método de comprobación de la infección por el virus de la gripe, la formulación de la vacuna frente a la gripe y la temporada de gripe). La evaluación de la calidad metodológica la realizaron mediante una calificación de validez interna de estudios individuales⁴⁷ y la gradación de la evidencia utilizada habitualmente por el NACI para emitir sus recomendaciones¹⁵ (Tabla 1):

- En su revisión, sobre el análisis de efectividad de la vacuna adyuvada con MF59, adicionalmente a sus informes anteriores, incluyeron cuatro estudios observacionales que incluían población ≥ 65 años. Dos de ellos investigaban la EV de la vacuna adyuvada con MF59 frente a la gripe confirmada por laboratorio. En uno de ellos, pudieron demostrar que recibir una vacuna adyuvada se asociaba con una reducción del riesgo de hospitalización por gripe en comparación con individuos no vacunados²³. Teniendo en cuenta los resultados revisados, consideraron que existe evidencia de que la vacuna adyuvada con MF59 es eficaz para reducir el riesgo de hospitalización por gripe y complicaciones de la gripe en población ≥ 65 años en comparación con las personas no vacunadas. Sin embargo, no hay pruebas suficientes de que esta vacuna sea eficaz para reducir el riesgo de hospitalización por gripe y sus complicaciones en población ≥ 65 años en comparación con aquellos que recibieron una vacuna trivalente de dosis estándar. Finalmente, concluyeron que no había evidencia suficiente comparando directamente el efecto de la vacuna trivalente de alta dosis con el de la vacuna adyuvada con MF59.
- Recientemente, el NACI emitió una declaración suplementaria a la guía canadiense de inmunización, con el objetivo de proporcionar una orientación sobre el uso de la vacuna tetravalente inactivada frente a la de gripe basada en cultivos celulares de mamíferos en Canadá^{46,48}. Dicha vacuna de dosis estándar, está aprobada para su uso desde 2019 y se ha empezado a comercializar en la temporada 2020-2021, motivo por el cual publican una revisión de la evidencia científica disponible a nivel de eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad⁴⁸. En este caso, se ha tratado de una revisión sistemática según los criterios PRISMA. La gradación de la evidencia está basada en la metodología habitual del NACI¹⁵ y, en este caso, se incluyeron estudios que evaluaban la eficacia, la efectividad, la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna tetravalente de cultivo celular. Los

estudios que investigaban la efectividad de la vacuna tetravalente de cultivo celular comparada con vacunas de dosis estándar producidas en huevo, en individuos desde 6 meses hasta 94 años de edad correspondieron a la temporada de gripe 2017-2018 en los Estados Unidos^{49,50}. Ninguno de ellos obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre las EV de la vacuna producida en huevo y en cultivo celular, aunque la EV absoluta fue de 30,2% (IC del 95%, 17,1-41,3; $p < 0,0001$) y 17,9% (IC del 95%, 12,1-23,3%; $p < 0,0001$) en individuos vacunados con la vacuna producida en cultivo celular y vacunados con vacuna producida en huevo, respectivamente⁴⁹. Además, destacaron que la vacuna producida en cultivo celular ha demostrado no inferioridad en cuanto a inmunogenicidad sobre su predecesora trivalente producida también en cultivo celular, tanto en adultos de 18 a 64 años como en población ≥ 65 años y en niños de 4 a 17 años. De esta revisión concluyeron que la vacuna producida en cultivo celular es efectiva, segura, y no es inferior en inmunogenicidad a otras vacunas, según la evidencia disponible sobre adultos y niños ≥ 9 años. Por otro lado, indicaron que, aunque ciertos resultados sugieren que pudiera ser más efectiva que la vacuna de dosis estándar producida en huevo frente a la gripe causada por A (H3N2), no hay resultados consistentes ni estadísticamente significativos para confirmarlo. Finalmente, el NACI declaró su intención de monitorizar los resultados que vayan surgiendo sobre la efectividad, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna producida en cultivo celular en las siguientes temporadas. La sociedad canadiense concluyó que existe evidencia razonable para considerar la vacunación de adultos y niños de ≥ 9 años con la vacuna tetravalente producida en cultivo celular, aprobada en Canadá (Tabla 2). Las recomendaciones y evidencia obtenidas de esta revisión fueron analizadas y aprobadas tanto por el grupo de trabajo de la gripe como por el grupo de trabajo de seguridad de las vacunas del NACI en 2019.

- De su informe previo⁵¹, el comité canadiense destacó, de su revisión para el análisis de la eficacia de la vacuna de alta dosis, dos ECA que analizaban la eficacia de la vacuna de alta dosis en comparación a la de dosis estándar en las temporadas 2009-2010 con una EV relativa de 12,5% (IC del 95%, -140,9-65,7%), y en las temporadas 2011-2012 y 2012-2013, una EV relativa de 24,2% (IC del 95%, 9,7-36,5%). En la nueva revisión de la efectividad de la vacuna de alta dosis, el comité canadiense incluyó cinco estudios adicionales que analizaban la efectividad de la vacuna de alta dosis en adultos de ≥ 65 años^{46,52}. De los resultados analizados, destacaron que la vacuna de alta dosis administrada en la segunda temporada de dos consecutivas tiene una EV relativa del 28,3% (IC del 95%, 1,0-47,8), mayor que la vacuna de dosis estándar, con independencia de la vacuna recibida en la primera temporada^{46,53}. Considerando todos los datos revisados, concluyeron que había suficiente evidencia de que la vacuna de alta dosis proporciona una protección superior

frente a la gripe en comparación con la vacuna trivalente de dosis estándar en población ≥ 65 años (Tabla 2).

Comité Permanente de Vacunación de Alemania

Por otro lado, el STIKO actualizó recientemente sus recomendaciones sobre la vacunación de la gripe⁵⁴. Para evaluar la eficacia y seguridad de las nuevas vacunas disponibles frente a la gripe, el STIKO utilizó la revisión sistemática realizada por la Autoridad de Calidad e Información de Salud de Irlanda en nombre del ECDC, más arriba analizado¹⁶. A fecha de mayo de 2020, el STIKO realizó una búsqueda bibliográfica con el fin de complementar el análisis con publicaciones con fecha 8 de febrero de 2020 o posterior. La calidad de la evidencia se evaluó mediante el método GRADE¹⁴ (Tabla 2):

- La revisión de la evidencia de la efectividad de la vacuna adyuvada con MF59 frente a la gripe confirmada por laboratorio en población ≥ 65 años en comparación con la vacuna trivalente de dosis estándar incluyó cinco estudios de test negativo. Se obtuvo una EV relativa en un rango de 0 (IC del 95%, 0-86) hasta 88 (IC del 95%, 51-100). La calidad de la evidencia se calificó como baja^{28,37,38,40,55}.
- La revisión de la evidencia de la vacuna producida en cultivo celular no incluyó ningún estudio que obtuviera resultados significativos en comparación a la producida en huevo para la prevención de la gripe confirmada por laboratorio. Un estudio de cohortes en la temporada 2017-2018 con 13 millones de participantes (adultos ≥ 65 años) mostró una efectividad relativa de la vacuna producida en cultivo celular en comparación con vacunas tradicionales del 10% (IC del 95%, 7-13) para prevenir hospitalizaciones y calificó la evidencia de calidad moderada²⁶.
- La revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia de la vacuna recombinante mostró una EV relativa para el grupo de adultos ≥ 65 años del 17% (IC del 95%, -20-43) en comparación con la vacuna trivalente de dosis estándar y una EV relativa en el grupo de edad ≥ 50 años de un 30% (IC del 95%, 10-47). Estos datos se obtuvieron de un ECA de la temporada 2014-2015 y la calidad de la evidencia se consideró moderada⁴⁴.
- La revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia de la vacuna de alta dosis incluyó un ECA con más de 31.000 participantes en las temporadas 2010-2011 y 2012-2013, que obtuvo una EV relativa del 24% (IC del 95%, 9,7-36,5)⁵². Además, en la revisión llevada a cabo por el STIKO, se incluyeron cinco estudios adicionales publicados entre el 8 de febrero y el 27 de mayo de 2020. Entre ellos, un estudio

mostró que la vacuna de alta dosis tenía una EV relativa del 27% (IC del 95%, -1-48) en comparación con la vacuna de dosis estándar en la prevención de la gripe confirmada por laboratorio en adultos ≥ 65 años en las temporadas 2015-2016 y 2016-2017⁵⁶. La evidencia disponible fue calificada de grado de calidad alto y mostró que la vacuna de alta dosis tenía mayor eficacia en comparación con la vacuna de dosis estándar para prevenir la gripe confirmada por laboratorio.

El STIKO concluyó que la calidad de la evidencia para la prevención de la gripe confirmada en laboratorio tras el uso de la vacuna de alta dosis podía clasificarse como alta (Tabla 4). Asimismo, concluyó que la vacuna de alta dosis es superior a las vacunas antigripales de dosis estándar y, por lo tanto, es probable que provoque una mejor protección en la población ≥ 60 años, además de reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la gripe (Tabla 4). Según el STIKO, las vacunas adyuvadas y la producida en cultivo celular presentan una calidad de la evidencia actual de baja a moderada, por lo que no las incluye en las actuales recomendaciones.

En base a estos datos, en el documento del STIKO, se recomienda la vacunación anual frente a la gripe estacional en población ≥ 60 años con la vacuna tetravalente de alta dosis, en otoño de 2021, con la composición actualizada de antígenos recomendada por la OMS.

Tabla 4. Resumen de conclusiones de los análisis de los organismos independientes con respecto a la eficacia y efectividad de las nuevas vacunas antigripales en comparación a las vacunas antigripales tradicionales.

	ECDC ^{a,16}	NACI ^{b,46,48}	STIKO ^{a,54}
	METODOLOGÍA UTILIZADA: GRADE Fecha de publicación: Oct 2020	METODOLOGÍA UTILIZADA: Metodología NACI Fecha de publicación: May 2018, Ago 2020	METODOLOGÍA UTILIZADA: GRADE Fecha de publicación: Ene 2021
Adyuvada	NIVEL DE EVIDENCIA: sin análisis. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. Su efectividad comparada con vacunas tradicionales es incierta y se basa en datos limitados.	NIVEL DE EVIDENCIA: insuficiente (I). POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer diferencias en la efectividad en la reducción del riesgo de hospitalizaciones por gripe y complicaciones de la gripe con respecto a las vacunas tradicionales.	NIVEL DE EVIDENCIA: sin evidencia. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer una mayor efectividad con respecto a las vacunas tradicionales.
Cultivo celular	NIVEL DE EVIDENCIA: sin análisis. POBLACIÓN: - ECA: - Los datos son limitados como para poder evaluar su efectividad comparada con sus equivalentes basadas en huevo.	NIVEL DE EVIDENCIA: insuficiente (I). POBLACIÓN: personas ≥9 años. ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer diferencias en la efectividad con respecto a las vacunas tradicionales frente a la gripe confirmada por laboratorio. Hay alguna evidencia frente a variables sin confirmación por laboratorio.	NIVEL DE EVIDENCIA: bajo. POBLACIÓN: ≥ 18 años (población estudios incluidos ≥65 años) [¶] . ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer diferencias en la efectividad con respecto a las vacunas tradicionales frente a la gripe confirmada por laboratorio. Nivel moderado frente a hospitalizaciones.
Alta dosis	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/moderada*. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: sí. Pueden ofrecer una mejor protección frente a la gripe confirmada en laboratorio y en las medidas de resultado indirectas que las vacunas tradicionales.	NIVEL DE EVIDENCIA: A/buena. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: sí. Hay suficiente evidencia de que la vacuna de alta dosis proporciona una protección superior frente a la gripe en comparación con la dosis estándar en personas ≥65 años.	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/alta. POBLACIÓN: personas ≥60 años. ECA: sí. La calidad de la evidencia disponible indica que la vacuna de alta dosis puede ofrecer mejor protección frente a la gripe en personas ≥60 años, además de reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la gripe.

(continúa)

(continuación)

	ECDC ^{a,16}	NACI ^{b,46,48}	STIKO ^{a,54}
	NIVEL DE EVIDENCIA: GRADE Fecha de publicación: Oct 2020	NIVEL DE EVIDENCIA: metodología NACI Fecha de publicación: May 2018, Ago 2020	NIVEL DE EVIDENCIA: GRADE Fecha de publicación: May 2018, Ago 2020
Recombinante	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/moderada* POBLACIÓN: personas ≥50 años. ECA: sí. Pueden ofrecer una mejor protección que las vacunas tradicionales con alguna posible protección cruzada para las variantes de deriva antigénica.	Sin análisis.	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/moderada. POBLACIÓN: personas ≥50 años. ECA: sí. La calidad de la evidencia de la mejor protección frente a gripe confirmada y hospitalizaciones por gripe o neumonía es moderada y baja para la prevención frente a hospitalización por gripe.

Población: población analizada en los estudios incluidos. **ECA:** incluye al menos un ensayo clínico aleatorizado; **ECDC:** Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades; **GRADE:** *grading of recommendations assessment, development, and evaluation*; **NACI:** Comité Nacional de Asesoramiento en Prácticas de Inmunización de Canadá; **STIKO:** Comité Permanente de Vacunación de Alemania.

^aNiveles de la evidencia según GRADE: **Alta/+++:** Se puede asegurar con alta certeza que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto; **Moderada/+++:** El nivel de confianza es moderado en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente; **Baja/++:** La confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente; **Muy baja/+:** la confianza en la estimación del efecto es baja: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación de este.

^bNiveles de evidencia según NACI:

A: buena evidencia para recomendar la inmunización.

B: evidencia suficiente para recomendar la inmunización.

I: evidencia insuficiente (en calidad o cantidad) para recomendar la inmunización.

[¥]Aunque la metodología preveía incluir estudios con población ≥18 años, únicamente se encontraron estudios donde la población analizada eran personas ≥65 años.

* Rebajado un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo por financiación privada.

A blurred background image showing several people in white lab coats, likely scientists or medical professionals, in a laboratory setting. One person on the right is wearing blue gloves and holding a pipette. The overall scene is out of focus, emphasizing the text overlay.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES



La gripe es una patología infecciosa que puede exacerbar otras condiciones de salud que requieren hospitalización e incluso provocar la muerte⁵⁷. Afortunadamente, es una enfermedad prevenible y hay disponibles una gran variedad de vacunas antigripales eficaces, por lo que las campañas anuales de vacunación antigripal resultan prioritarias. Aunque las vacunas antigripales tradicionales son efectivas frente a la gripe, hay nuevas vacunas antigripales dirigidas a aumentar la protección, sobre todo en personas con inmunosenescencia o inmunodeficiencia.

A modo de resumen, en la Tabla 4, se presenta un compendio de las evaluaciones de la eficacia y la efectividad de las nuevas vacunas antigripales (adyuvada, producida en cultivo celular, de alta dosis y recombinante) en comparación a la no vacunación o placebo, emitidas por el ECDC, el NACI y el STIKO, donde se reconoce que existe evidencia suficiente para afirmar que son más eficaces frente a la gripe que la no vacunación o el placebo. Tanto la vacuna adyuvada como la vacuna producida en cultivo celular cuentan con evidencia que indica que son eficaces frente a la gripe y que protegen frente a las hospitalizaciones causadas por gripe, o síndrome gripal, en comparación a la no vacunación o el placebo. En el caso de la vacuna de alta dosis y la vacuna recombinante, son las únicas que sí han demostrado su superioridad frente a las vacunas clásicas³.

En la Tabla 4, se recogen las valoraciones de la evidencia disponible para la eficacia y efectividad de las nuevas vacunas antigripales (adyuvada, producida en cultivo celular, de alta dosis y recombinante) en comparación a las vacunas antigripales tradicionales. A diferencia de las vacunas adyuvada y de cultivo celular, las nuevas vacunas antigripales de alta dosis y recombinante cuentan con evidencia suficiente para que el ECDC, el NACI y el STIKO, reconozcan su superioridad en eficacia, comparadas con las vacunas antigripales tradicionales, y su mayor protección frente a la morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe. Además, en el caso de la vacuna antigripal recombinante hay indicios de que puede existir protección cruzada para las variantes de deriva antigénica y, en el caso de la vacuna antigripal de alta dosis, es la única que posee un grueso de evidencia con calidad suficiente dentro del alto nivel de exigencia del método GRADE para demostrar su efectividad en población de ≥ 60 años, un colectivo especialmente vulnerable. Por ello el STIKO de Alemania emitió en su boletín epidemiológico una muy pronta recomendación respecto al uso de la vacuna de alta dosis con el fin de garantizar su disponibilidad para la temporada 2021-2022. Esta recomendación es fruto del análisis de los resultados del informe técnico emitido por el ECDC, pero además, incluyendo los nuevos estudios publicados durante el 2020. Por ello, esta es la revisión con la evidencia más actualizada sobre la efectividad e inmunogenicidad de las nuevas vacunas antigripales disponibles.

Estos análisis llevados a cabo por los organismos internacionales independientes antes citados, además de reforzar el hecho de la necesidad de vacunar frente a la gripe, pueden ser de utilidad para la toma de decisiones en salud pública a la hora de diseñar las estrategias de vacunación antigripal.

En plena pandemia de enfermedad por coronavirus del 2019, también conocida como síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus de tipo 2, se han centrado los esfuerzos en aumentar las coberturas vacunales para hacer frente a la gripe en la temporada 2020-2021. El objetivo no solo ha sido proteger a la población frente a una posible coinfección^{58,59}, sino también reducir la carga hospitalaria que provoca cada año la gripe, con cerca de 30.000 casos hospitalizados con gripe confirmada en la temporada de 2019-2020 en España⁶⁰. La evolución de las tasas de cobertura de vacunación antigripal de los últimos diez años no ha experimentado cambios notables; en las últimas diez temporadas, las tasas de cobertura vacunal se sitúan cerca del 55% en personas mayores de 65 años, siendo el 75% lo recomendado por la OMS para los grupos de mayor riesgo (Tabla 4)⁶¹.

Gracias al Gripómetro, instrumento que permite obtener datos sobre las coberturas de vacunación antigripal en tiempo real, mediante una metodología de encuestas telefónicas⁶², se conocen datos actuales de la temporada 2020-2021, que indican que las coberturas de vacunación antigripal han mejorado, y se sitúan por encima del 68% en personas mayores de 65 años y por encima del 25% en el total de la población (Tabla 5)⁶⁰. Este incremento de las coberturas vacunales (10% superior en mayores de 65 años respecto a la temporada anterior, Tabla 5) es posiblemente debido a una mejor campaña de divulgación de la importancia de la vacunación frente a la gripe⁶³. Los avances conseguidos esta temporada deberían mantenerse en campañas próximas para llegar a alcanzar las tasas de vacunación recomendadas por la OMS⁶¹.

Los autores del presente documento apoyan la vacunación como la mejor estrategia de prevención de la enfermedad gripal y sus consecuencias, así como el uso de la medicina basada en la evidencia para la toma de decisiones en salud pública.

Tabla 5. Evolución de cobertura de vacunación antigripal en la temporada 2020-2021 y las diez previas en la población ≥ 65 años en España.

Temporada	Cobertura
2010-2011	56,9
2011-2012	57,7
2012-2013	57,7
2013-2014	56,2
2014-2015	56,2
2015-2016	56,1
2016-2017	55,5
2017-2018	55,7
2018-2019	54,3
2019-2020	54,7
2020-2021	68,2*

*Datos Provisionales. Última actualización junio 2021.

A photograph of medical professionals in a clinical setting. In the foreground, a doctor in a white lab coat is seated at a desk, typing on a laptop. A stethoscope is visible around their neck. In the background, another person in a light blue lab coat is standing and holding a clipboard with a pen, appearing to be reviewing documents. The scene is brightly lit, suggesting a clean and professional environment.

BIBLIOGRAFÍA



1. World Health Organization. Gripe (estacional). [Internet]. WHO; 2018. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunas y Programa de vacunación. Vacunación frente a la gripe. [Internet]. MSCBS; 2020. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programas-DeVacunacion/gripe/home.htm>
3. Díaz 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.
4. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines WHO. [Internet]. WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/202002_recommendation.pdf
5. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Influenza vaccination. Effectiveness of current vaccines and future challenges. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):480-90.
6. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356(7):685-96.
7. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):Cd001269.
8. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153.
9. Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus AD. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine*. 2013;31(50):6030-3.
10. 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.
11. Renschmidt 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.
12. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):Cd008983.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Influenza Vaccines. European Medicines Agency; 2016.
14. Cuyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
15. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Evidence-based recommendations for immunization--methods of the National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2009;35(ACS-1):1-10.

16. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2020. Disponibile en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>
17. National Institute for Health Research. PROSPERO. International Prospective Register of Systematic Reviews. [Internet]. NIHR; 2020. Disponibile en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020156800
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Int Med.* 2009; 151(4):264-9, W64.
19. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2019;111:105-14.
20. Bella A, Gesualdo F, Orsi A, Arcuri C, Chironna M, Loconsole D, et al. Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1)pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017-2018 season. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(6):671-9.
21. Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(11):1201-9.
22. Bellino S, Piovesan C, Bella A, Rizzo C, Pezzotti P, Ramigni M. Determinants of vaccination uptake, and influenza vaccine effectiveness in preventing deaths and hospital admissions in the elderly population; Treviso, Italy, 2014/2015-2016/2017 seasons. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(2):301-12.
23. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Fluad®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):144-52.
24. Gilca R, Skowronski DM, Douville-Fradet M, Amini R, Boulianne N, Rouleau I, et al. Mid-Season Estimates of Influenza Vaccine Effectiveness against Influenza A(H3N2) Hospitalization in the Elderly in Quebec, Canada, January 2015. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0132195.
25. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect.* 2005;133(4):687-93.
26. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis.* 2019;220(8):1255-64.
27. Kissling E, Pozo F, Buda S, Vilcu AM, Rizzo C, Gherasim A, et al. Effectiveness of influenza vaccine against influenza A in Europe in seasons of different A(H1N1)pdm09 and the same A(H3N2) vaccine components (2016-17 and 2017-18). *Vaccine X.* 2019;3:100042.

28. Kissling E, Rondy M, I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill.* 2017;22(7):30464.
29. Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):527-33.
30. Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Baselga-Moreno V, Tortajada-Girbés M, Mollar-Maseres J, Carballido-Fernández M, et al. Influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in hospitalised adults aged 60 years or older, Valencia Region, Spain, 2017/18 influenza season. *Euro Surveill.* 2019;24(31):1800461.
31. Pebody R, Whitaker H, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, et al. Protection provided by influenza vaccine against influenza-related hospitalisation in ≥65 year olds: Early experience of introduction of a newly licensed adjuvanted vaccine in England in 2018/19. *Vaccine.* 2020;38(2):173-9.
32. Pebody RG, Whitaker H, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S, et al. End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine.* 2020;38(3):489-97.
33. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguer Varea A, González Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine.* 2004;23(3):283-9.
34. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine.* 2007;25(42):7313-21.
35. Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E, Martínez-Úbeda S, et al. MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine.* 2013;31(37):3995-4002.
36. Rizzo C, Bella A, Alfonsi V, Puzelli S, Palmieri AP, Chironna M, et al. Influenza vaccine effectiveness in Italy: Age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season. *Vaccine.* 2016;34(27):3102-8.
37. Rondy M, Gherasim A, Casado I, Launay O, Rizzo C, Pitigoi D, et al. Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season. *Euro Surveill.* 2017;22(41):17-00645.
38. Rondy M, Larrauri A, Casado I, Alfonsi V, Pitigoi D, Launay O, et al. 2015/16 seasonal vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza A(H1N1)pdm09 and B among elderly people in Europe: results from the I-MOVE+ project. *Euro Surveill.* 2017;22(30):30580.
39. Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, et al. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine.* 2014;32(41):5290-4.
40. Valenciano M, Kissling E, Reuss A, Rizzo C, Gherasim A, Horváth JK, et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09, B and drifted A(H3N2), I-MOVE Multicentre Case-Control Study, Europe 2014/15. *Euro Surveill.* 2016;21(7):pii=30139.

41. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, *et al.* The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122-8.
42. Barrett PN, Berezuk G, Fritsch S, Aichinger G, Hart MK, El-Amin W, *et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of a Vero-cell-culture-derived trivalent influenza vaccine: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9767):751-9.
43. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Groth N, *et al.* Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2010;51(9):997-1004.
44. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, *et al.* Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *New Engl J Med*. 2017;376(25):2427-36.
45. Díaz Granados 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. *New Engl J Med*. 2014;371(7):635-45.
46. National Advisory Committee on Immunization. Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older. Public Health Agency of Canada; 2018.
47. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, *et al.* Current Methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A Review of the Process. *Am J Prev Med*. 2017;58(3):316-31.
48. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020–2021. Public Health Agency of Canada; 2020.
49. Klein N, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, *et al.* LB15. Vaccine Effectiveness of Flucelvax Relative to Inactivated Influenza Vaccine During the 2017–18 Influenza Season in Northern California. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(1):S764.
50. DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017-2018 influenza season. *Vaccine*. 2019;37(30):4015-21.
51. National Advisory Committee on Immunization. A Review of the Literature of High Dose Seasonal Influenza Vaccine for Adults 65 Years and Older. Public Health Agency Canada; 2016.
52. Díaz Granados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015; 33(38):4988-93.
53. Díaz Granados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1092-9.
54. STIKO. *Epidemiological Bulletin*. 2021;1.

55. Rondy M, Kissling E, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, *et al.* Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill.* 2018;23(9).
56. Doyle JD, Beacham L, Martin ET, Talbot HK, Monto A, Gaglani M, *et al.* Relative and absolute effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults-United States, 2015-2017. *Clin Infect Dis.* 2021;72(6):995-1003.
57. Walker TA, Waite B, Thompson MG, McArthur C, Wong C, Baker MG, *et al.* Risk of Severe Influenza Among Adults With Chronic Medical Conditions. *J Infect Dis.* 2020;221(2):183-90.
58. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085-6.
59. Cheng Y, Ma J, Wang H, Wang X, Hu Z, Li H, *et al.* Co-infection of influenza A virus and SARS-CoV-2: A retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2021;93(5)2947-54.
60. Las coberturas de vacunación. Temporada 2020-2021. [Internet]. En: Gripómetro.es. Sanofi; 2021. Disponible en: <https://gripometro.es/coberturas/>
61. World Health Organization. Influenza in the time of COVID-19. [Internet]. WHO; 5 Oct 2020. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2020/10/influenza-in-the-time-of-covid-19>
62. El Gripómetro - Metodología. [Internet]. Disponible en: <https://gripometro.es/el-gripometro/>
63. Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación frente a gripe en ≥65 años, personas de 60-64 años, embarazadas y personal sanitario. Comunidades autónomas. Campaña 2019-2020 (actualización). [Internet]. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Tabla13.pdf>

