



Original

Alberto Pérez-Rubio¹
Jose Javier Castrodeza²
José María Eiros³

Elección de vacuna antigripal en personas mayores de 65 años. Análisis de informes de comités asesores de vacunación internacionales

¹Complejo Asistencial de Ávila.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario "Río Hortega", Valladolid.

Article history

Received: 11 May 2021; Revision Requested: 19 July 2021; Revision Received: 26 July 2021; Accepted: 4 July 2021;
Published: 21 September 2021

RESUMEN

Introducción. Las recomendaciones anuales sobre el uso de la vacuna frente a la gripe en diferentes países son desarrolladas por grupos de trabajo específicos de gripe dentro de sus Comités Asesores de Inmunización. Los adultos de 65 años o más se incluyen en los grupos para los que se recomienda particularmente la vacunación debido a la morbilidad asociada a este grupo de pacientes. Se dispone de una variedad de vacunas antigripales, algunas de las cuales de inmunidad reforzada, están autorizadas para su uso solo en este grupo de edad específico, donde la respuesta inmune a las vacunas tradicionales puede ser subóptima. Analizamos las principales recomendaciones anuales sobre el uso de la vacuna antigripal emitido por comités de asesoramiento sobre inmunización para población mayor de 65 años.

Material y métodos. Se han seleccionado las últimas guías de vacunación antigripal (2020–2021) y se han revisado las recomendaciones relativas a mayores de 65 años publicadas por los principales comités asesores de vacunación

Resultados. El Comité asesor del Reino Unido (JCVI) recomienda el uso de Vacuna antigripal inactivada tetravalente con adyuvante (aQIV) o Vacuna antigripal inactivada tetravalente de dosis alta (QIV-HD). El comité de EEUU (ACIP) no expresa preferencia por ningún tipo de vacuna. El comité australiano (ATAGI) recomienda preferentemente la vacuna frente a la gripe con adyuvante. Lo comités asesores de Canadá y Alemania (NACI, STIKO) y el Centro de Control de Enfermedades Europeo (ECDC) recomienda usar cualquiera de las vacunas contra la gripe apropiadas para la edad disponibles, aunque apuesta por la utilización de vacuna inactivada tetravalente contra la gripe de alta dosis a nivel individual para mayores de 65 años.

Conclusión. Se precisan mayores estudios y una mejora en la calidad de los mismos que analicen las distintas vacunas disponibles y la comparabilidad de las mismas, aunque se recomienda, con carácter general, la utilización de vacunas antigripales de inmunidad reforzada en población mayor de 65 años.

Palabras clave: vacuna, gripe, comité

Choice of influenza vaccine in people over 65 years old. Analysis of reports from international vaccination advisory committees

ABSTRACT

Introduction. Annual recommendations on influenza vaccine use in different countries are developed by influenza-specific working groups within their Immunization Advisory Committees. Adults aged 65 years and over are included in the groups for which vaccination against influenza is particularly recommended due to the morbidity associated. A variety of influenza vaccines are available, some of which boosted immunity, are licensed for use only in this specific age group, where the immune response to traditional influenza vaccines may be suboptimal. We analyze the main annual recommendations on the use of the influenza vaccine issued by advisory committees on immunization for the population over 65 years of age.

Material and methods. The latest influenza vaccination guidelines have been selected and the recommendations for people over 65 years of age published by the main vaccination advisory committees have been reviewed.

Results. The UK Advisory Committee (JCVI) recommends the use of Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine with Adjuvant (aQIV) or High Dose Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine (QIV-HD). The US committee (ACIP) does not express a preference for any type of vaccine. The Australian committee (ATAGI) preferably recommends adjuvanted influenza vaccine. The advisory committees of Canada and Germa-

Correspondencia:
Alberto Pérez-Rubio
Complejo Asistencial de Ávila. Paseo Juan Carlos I. 05003. Avila.
E-mail: Albertoprz@gmail.com

ny (NACI, STIKO) and the European Center for Disease Control (Ecdc) recommend using any of the age-appropriate flu vaccines available, although they bet on the use of inactivated quadrivalent flu vaccine high dose at the individual level for those over 65 years.

Conclusion. It is necessary further studies and improvement in their quality that analyze the different vaccines available and their comparability, although the use of reinforced immunity vaccines is generally recommended in the population over 65 years of age.

Keywords: vaccine, influenza, committees

INTRODUCCIÓN

La gripe estacional es una enfermedad infecciosa que circula anualmente y está asociada con una considerable carga sanitaria y económica a nivel mundial [1]. Se trata de una infección respiratoria causada fundamentalmente por los virus de la gripe tipos A y B, que pueden originar una enfermedad leve a severa y conllevar hospitalización y muerte. Ciertas poblaciones, como los niños pequeños, los adultos mayores y aquellos con patologías crónicas, pueden tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves, como neumonía viral, neumonía bacteriana secundaria y empeoramiento de afecciones médicas subyacentes [2-4].

En todo el mundo, las epidemias anuales provocan aproximadamente mil millones de casos de gripe, de tres a cinco millones de casos de enfermedades graves y entre 290.000 y 650.000 muertes. Se estima que la tasa de ataque anual global es del 5% al 10% en adultos y del 20% al 30% en niños [5]. La gripe también representa una causa importante de ausentismo en el trabajo y la escuela [6,7]. La hospitalización atribuible a la gripe para adultos de 65 años o más se estima en 125-228 por cada 100,000 personas sanas [8] y las tasas de mortalidad atribuidas a la gripe aumentan con la edad [9].

El medio más eficaz de prevenir la gripe estacional es mediante la vacunación específica para cada cepa circulante [10]. La eficacia de las vacunas contra la gripe aprobadas depende de una serie de parámetros, incluida una buena concordancia en la predicción de los virus de la gripe circulantes con los utilizados en la composición de las vacunas [11]. Otros factores incluyen la edad, la competencia inmunológica, las infecciones y las vacunaciones antigripales previas, las propiedades patógenas de los virus circulantes y el tipo de vacuna utilizada. Los efectos de la "impronta" inmunitaria (es decir, la impronta del contacto anterior con el antígeno del cual el paciente se ha recuperado) también tienen un efecto importante impacto en la inmunidad [12,13]. La eficacia de las vacunas contra la gripe generalmente se reduce en pacientes mayores, principalmente debido a la inmunosenescencia [14,15].

Las recomendaciones anuales sobre el uso de la vacuna contra la gripe en diferentes países son desarrolladas por grupos de trabajo específicos de gripe dentro de sus Comités Asesores de Inmunización. Las recomendaciones se desarrollan sobre la base de una revisión de una variedad de cuestiones,

que pueden incluir: la carga de la enfermedad de la gripe y las poblaciones objetivo para la vacunación; eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas contra la gripe; calendarios de vacunación; y otros aspectos de la inmunización [16], si bien existe una recomendación general de vacunación anual de rutina contra la gripe para todas las personas de ≥ 6 meses que no tienen contraindicaciones [17], siendo especialmente eficiente la vacunación en edades infantiles y adolescentes [18].

Los adultos de 65 años o más, que se incluyen en los grupos para los que se recomienda particularmente la vacunación frente a la gripe debido a que la respuesta inmune a las vacunas tradicionales contra la influenza puede ser subóptima [19,20], dispone de una variedad de vacunas contra la gripe algunas de las cuales están autorizadas para su uso solo en grupos de edad específicos.

Las vacunas adyuvadas surgen para incrementar la respuesta inmune tras la vacunación de gripe. A los antígenos gripales se incorpora una sustancia que incrementa la respuesta inmunitaria. El más experimentado y de seguridad probada en vacunas de gripe es el MF59, una emulsión de aceite de escualeno con un bajo contenido oleoso, no viscosa y fácil de inyectar [21]. Este adyuvante induce la secreción de citocinas, aumentando el reclutamiento de células inmunitarias en el lugar de inyección [21,22], lo cual permite una respuesta inmune de larga duración de las células de memoria [22], niveles elevados de anticuerpos protectores [21, 23] y un mayor grado de inmunización cruzada [23]. Otra estrategia para mejorar la respuesta de anticuerpos en los ancianos ha sido el uso de vacunas antigripales de alta dosis. Estas vacunas administran dosis más altas de antígeno viral que las vacunas de dosis estándar (típicamente 60 lg de hemaglutinina por cepa en comparación con 15 lg en las vacunas de dosis estándar) para inducir una mayor respuesta inmune [19,25,26].

Estas estrategias, junto con vacunas fabricadas a través de nuevos sustratos que incluyen el uso de cultivos de células de mamíferos y proteínas HA recombinantes producidas en células de insectos mediante la expresión de baculovirus [10,26], pretenden mejorar la respuesta inmune en población de edad avanzada. Por tanto, la elección de la vacuna antigripal se ha vuelto más compleja. Entonces, ¿cuál es la mejor opción para vacunar a un adulto a partir de los 65 años? En esta contribución pretendemos analizar las principales recomendaciones anuales sobre el uso de la vacuna antigripal emitido por comités de asesoramiento sobre inmunización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado las últimas guías publicadas de vacunación antigripal (2020-2021) analizando las recomendaciones de vacunación relativas a mayores de 65 años publicadas por los comités asesores de vacunación del Reino Unido (Joint Committee on Vaccination and Immunisation-JCVI), Alemania (Standing Committee on Vaccination STIKO en alemán), Canadá (National Advisory Committee on Immunization-NACI),

EEUU (Advisory Committee on Immunization Practices -ACIP) y Australia (Australian Technical Advisory Group on Immunisation-ATAGI), y un informe específico de revisión bibliográfica solicitado por el Centro para el Control de Enfermedades Europeo (ECDC), analizando las preferencias de utilización de una vacuna entre las disponibles para ese rango de edad.

RESULTADOS

Comité asesor de inmunización de Canadá (NACI) [16]. Este organismo recomienda usar cualquiera de las vacunas contra la gripe apropiadas para la edad disponibles, aunque apuesta por la utilización de vacuna inactivada tetravalente contra la gripe de alta dosis a nivel individual para mayores de 65 años, dada la carga de la enfermedad de gripe A (H3N2) y la buena evidencia de su mejor protección en estudios desarrollados en adultos de 65 años o más [27,28].

Para la toma de decisiones a nivel del programa de salud pública, NACI propone utilizar cualquiera de las vacunas frente a la gripe disponibles, sin haber evidencia suficiente sobre el valor incremental de diferentes vacunas contra la gripe.

Grupo asesor técnico australiano sobre inmunización (ATAGI) [29]. El comité asesor australiano recomienda, para adultos mayores de 65 años, preferentemente la vacuna contra la gripe con adyuvante sobre la vacuna frente a la gripe estándar.

Comité asesor para la práctica de la inmunización en EEUU (ACIP) [30]. El ACIP no expresa preferencia por ningún tipo de vacuna. Para las personas mayores de 65 años recomienda cualquier formulación de vacuna inactivada apropiada para la edad (dosis estándar o dosis alta, trivalente o tetravalente, sin adyuvante o RIV4), siendo cualquiera de ellas una opción aceptable. Se seguirá revisando los datos sobre la eficacia y efectividad de estas vacunas a medida que surja más información por si tiene que variar sus recomendaciones para futuras campañas de vacunación antigripal.

Informe técnico europeo ECDC [31]. El informe señala, en relación a la utilización de vacunas inactivadas con adyuvante, que hay una ausencia de evidencia de alta calidad con respecto a la eficacia de las vacunas frente a la gripe con adyuvante MF59®. Si bien los datos muestran que en general son más efectivas que la no vacunación para reducir el riesgo de gripe confirmada por laboratorio y resultados indirectos adicionales, su efectividad en comparación con las vacunas tradicionales es incierta y se basa en datos limitados. Las vacunas antigripales con adyuvante MF59® están asociadas con más reacciones locales y sistémicas en comparación con las vacunas tradicionales, lo cual es consistente con los efectos conocidos de otras formulaciones de vacunas con adyuvante.

La utilización de vacunas trivalente de dosis alta tiene una mayor eficacia relativa para prevenir la gripe en comparación con las vacunas antigripales trivalentes de dosis estándar en adultos mayores de 65 años o más (VE = 24%, IC del 95%: 10 a 37) [32] con un nivel de evidencia moderado según el informe del ECDC. Según estimaciones agrupadas, las vacunas trivalen-

tes y tetravalentes de dosis alta se asociaron con tasas significativamente más altas de una variedad de eventos adversos locales y sistémicos en comparación con sus equivalentes de dosis estándar trivalente y tetravalente (evidencia de certeza moderada).

Los hallazgos de esta revisión sugieren que es probable que las vacunas frente a la gripe a base de células sean efectivas en los estudios donde se comparaba con la no vacunación. La evidencia de efectividad se limitó a tres estudios que informaron de datos de gripe confirmada por laboratorio: dos en poblaciones adultas y una específicamente en adultos mayores de 65 años [33]. En general, los resultados fueron contradictorios. El perfil de seguridad de las vacunas contra la influenza derivadas de células parece muy similar a las vacunas contra la influenza tradicionales.

Los datos relacionados con la eficacia o efectividad de las vacunas contra la influenza HA recombinantes se limitaron a dos ECA de eficacia dentro de esta revisión. Se encontró que el HA recombinante proporciona un mayor efecto protector contra la gripe en general en comparación con ninguna vacuna y con la vacunación tradicional contra la influenza (evidencia de certeza moderada). En el último caso, se especula que este efecto puede ser atribuible a la restricción de mutaciones observadas con huevo vacunas o la dosis más alta de antígeno observada en este tipo de vacuna contra la influenza [27,34]. Colectivamente, los resultados de estos estudios parecen sugerir que las vacunas recombinantes HA pueden ofrecer una mejor protección que ninguna vacuna o vacunas antigripales estándar con alguna posible protección cruzada para variantes de deriva.

Comité permanente de vacunación de Alemania (STIKO) [35]. El STIKO asegura que la base de evidencia para la eficacia y seguridad comparativas entre las vacunas disponibles es mejor para la vacuna de dosis alta que para las otras tres vacunas mejoradas contra la gripe (adyuvante MF-59, basada en células y recombinante), lo que está respaldado por los nuevos estudios presentados en la guía. Así, se presentan los datos de un ECA y de ocho estudios no aleatorios para la vacuna de dosis alta, lo que demuestra que es leve pero significativamente superior a la vacuna convencional frente a criterios de valoración confirmados por laboratorio y no confirmados por laboratorio. Esta afirmación no se puede aplicar actualmente con este nivel de certeza a las otras vacunas, ya que los datos de los ECA (comparándolos con la vacuna convencional) están ausentes (vacuna basada en células con adyuvante MF59) o la eficacia no se demostró en el ECA para mayores de 65 años (vacuna recombinante); Además, los correspondientes ensayos no aleatorios mostraron resultados muy variados. La vacuna de dosis alta mostró una mayor reactogenicidad en comparación con la vacuna convencional, pero esto solo se refería a las reacciones locales, no sistémicas.

El STIKO ha concluido que la calidad de la evidencia para la vacuna de dosis alta puede clasificarse como alta (criterio de valoración: prevención de la influenza confirmada por laboratorio en adultos \geq 60 años). En las otras vacunas mejoradas, la

Tabla 1 Recomendaciones vacunación antigripal en población mayor de 65 años emitidas por distintos comités asesores de vacunación internacionales.

| Comité Asesor/ informe | Recomendación expresa de vacunación a personas mayores de 65 años | Recomendación de utilización de vacuna más inmunogénica en población mayor de 65 años | Preferencia de selección de un tipo de vacuna más inmunogénica en población mayor de 65 años |
|------------------------|---|---|--|
| NACI | SI | SI | Alta dosis |
| ATAGI | SI | SI | Adyuvada |
| ACIP | SI | NO | no |
| eCDC | SI | SI | Alta dosis |
| STIKO | SI | SI | Alta dosis |
| JCVI | SI | SI | Alta dosis/Adyuvada |

Comité asesor de inmunización de Canadá (NACI). Comité asesor para la práctica de la inmunización en EEUU (ACIP). Grupo asesor técnico australiano sobre inmunización (ATAGI). Informe técnico europeo del centro para control de enfermedades europeo (ECDC). Comité permanente de vacunación de Alemania (STIKO). Comité conjunto de vacunación e inmunización (JCVI)

calidad de la evidencia se clasificó de baja a moderada según el criterio de valoración.

Comité conjunto de vacunación e inmunización (JCVI) [36]. Para la vacunación de personas de 65 años o más, el JCVI recomienda el uso de Vacuna antigripal inactivada tetravalente con adyuvante (aQIV) o Vacuna antigripal inactivada tetravalente de dosis alta (QIV-HD) sin definir preferencia.

La evidencia disponible indica un beneficio adicional del uso de aQIV o QIV-HD en aquellos individuos de 65 años o más, en comparación con dosis estándar de trivalente inactivado en cultivo de huevos y vacunas tetravalentes (TIVe / QIVe).

Al considerar una preferencia entre QIV-HD y aQIV, los datos disponibles comparando estos son pocos, algo inconsistentes, no están disponibles durante varias temporadas, están en riesgo de sesgo, y están limitados por el uso de criterios de valoración de la influenza no confirmados por laboratorio.

Por lo tanto, el nivel de incertidumbre en la evidencia disponible se considera demasiado grande para permitir una recomendación preferencial entre las vacunas.

Si aQIV o QIV-HD no están disponibles, la vacuna tetravalente de cultivo celular de influenza (QIVc) y la vacuna tetravalente recombinante contra la influenza (QIVr) se consideran aceptables alternativas y son adecuados para su uso en este grupo de edad. QIVc y QIVr se consideran preferible a las vacunas estándar contra la influenza de cultivo de huevos (TIVe / QIVe) en este grupo de edad.

El comité concluye que se requieren más datos comparativos, preferiblemente del mismo país en múltiples temporadas y con criterios de valoración de influenza confirmados por laboratorio, para respaldar la consideración de la eficacia relativa de aQIV, en comparación con QIV-HD y para QIVc y QIVr.

En la tabla 1 se resume las principales recomendaciones de vacunación antigripal en la población mayor de 65 años emitidas por las principales comités asesores analizadas y su preferencia por la utilización de algún tipo de vacuna específica para ese tramo etario.

DISCUSIÓN

La singularidad de la población mayor de 65 años en relación a la vacunación antigripal ha sido contemplada en todas las recomendaciones de vacunación antigripal desde hace cuatro décadas [35], inicialmente con el fomento de la vacunación en este grupo de edad, para posteriormente dirigirse la recomendación a la utilización de diferentes tipos de vacuna, más inmunogénicas, que permitan una mayor efectividad en un colectivo más vulnerable, donde la infección gripal puede tener mayor repercusión.

Debido a la alta carga de morbilidad de la gripe, una eficacia de la vacuna moderadamente mejorada (rVE = 15%) conduce a una reducción de la carga de morbilidad en la población incluso en una temporada de gripe de baja gravedad, de ahí la importancia que tiene la utilización de vacunas más efectivas. Así, STIKO estima que en una temporada se podrían prevenir 15 muertes y 27 hospitalizaciones en Alemania, si se utilizan vacunas antigripales más eficaces en adultos ≥ 60 años, evitando en una temporada media 162 muertes y 314 hospitalizaciones para todas las edades. Los cálculos concluyen que vacunar a personas mayores de 60 años y un rVE = 15% de las vacunas mejoradas contra la gripe sería dos veces más rentable que las vacunas convencionales contra la influenza con una relación costo-efectividad máxima aceptable de 50.000 € AVAC [35], si bien son necesarios más estudios de eficiencia para determinar la preferencia entre los distintos tipos de vacuna disponibles.

Se asume por parte de las guías analizadas una tasa ligeramente mayor de reacciones locales transitorias asociadas con el uso de una vacuna contra la gripe de inmunidad reforzada. Por tanto, los médicos deben consultar a sus pacientes mayores de 65 años y explicarles la mejor eficacia, pero también los posibles efectos adversos, especialmente cuando se trata de una vacunación que debe repetirse todos los años. Es importante dar a los pacientes un asesoramiento integral, explicando, los posibles efectos adversos para mantener su disposición a vacunarse [37]. A pesar de estos efectos adversos leves, la

aceptación por una vacuna que ofrece una mayor protección puede aumentar y conducir a una mejora en las coberturas de vacunación de esta población, y más en los últimos años donde se ha producido un descenso en las cifras de vacunación [38], estando aún lejos de las recomendaciones de vacunación del 75 % [39].

Todos los documentos analizados provienen del posicionamiento de los grupos de expertos específicos de cada uno de los comités asesores de vacunaciones de los países analizados. Este trabajo no pretende realizar una revisión sistemática de la literatura en relación a la utilización de una vacuna frente a otra, sino únicamente presentar las recomendaciones emitidas, por lo que a juicio de los autores son los principales comités asesores. En el caso de Europa, al carecer de un organismo específico, el documento de consenso surge de un proceso de colaboración ECDC/EU National Immunisation Technical Advisory Groups (NITAG) con el objetivo de revisar de forma conjunta el nivel de evidencia científica y colaborar en la generación de nueva evidencia científica en relación a la vacunación frente a la gripe en mayores de 65 años. En el caso de España, la Ponencia de Vacunas y Registro de vacunas, ejerce de órgano asesor a la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad, pero no ha emitido ningún informe público acerca del objeto de este trabajo, y deja en mano de las distintas comunidades autónomas las estrategias de vacunación en su población. Distintas Comunidades autónomas utilizan vacunas de inmunidad reforzada en su población mayor de 65 años [40-42], pero sólo la Comunidad Valenciana emite una preferencia de utilización de vacuna antigripal de alta carga en población mayor de 65 años institucionalizada sobre la vacuna adyuvada, y la preferencia de utilización de la vacuna adyuvada en población mayor de 65 años no institucionalizada sobre el resto de vacunas antigripales [43].

Las recomendaciones emitidas por el comité canadiense y alemán, así como el informe emitido por el ECDC se posicionan a favor de la utilización, a nivel individual, en este grupo de edad vacunas antigripales de alta carga frente a otras vacunas. Los estudios revisados ofrecen mejores resultados, ya sea disminuyendo el número de ILI, de muertes relacionadas con gripe y/o hospitalizaciones por cualquier causa, con un buen nivel de evidencia. A nivel poblacional, los programas de salud pública necesitan una mayor evaluación y recomiendan la vacunación con cualquier vacuna disponible. Así, el Ministerio Federal de Salud de Alemania ha recomendado todas las vacunas tetravalentes inactivadas para mayores de 60 años [44].

El informe del ECDC manifiesta una evidencia limitada la efectividad de las vacunas contra la gripe con adyuvante MF59® en comparación con sus equivalentes sin adyuvante, aunque según refiere la ficha técnica los títulos de IHA son considerablemente más elevados contra las tres cepas homólogas de la gripe después de la vacunación en los sujetos que recibieron vacuna trivalente adyuvada frente a los que recibieron la vacuna antigripal sin adyuvante [45] y con respecto a las hospitalizaciones relacionadas con la gripe, las vacunas adyuvadas con MF59® parecieron superiores a la no vacunación. El informe concluye que la base de evidencia de la eficacia y efectividad de las vacunas

antigripales más nuevas y mejoradas es limitada. Según la evidencia revisada por ellos es probable que estas vacunas brinden una mayor protección que la no vacunación. La evidencia con respecto a la comparabilidad de estas vacunas con las vacunas tradicionales es incierta debido a la escasez de literatura disponibles y a la heterogeneidad clínica y estadística. Se ha identificado un gran número de estudios potencialmente relevantes puestos en marcha, lo que destaca la necesidad de actualizar esta revisión en un futuro próximo.

El Reino Unido sigue manteniendo la necesidad de utilización de vacunas más inmunogénicas en este grupo de edad, y establece su preferencia de manera indistinta entre vacunas antigripales de alta carga o adyuvadas con MF59. El gobierno australiano utiliza para su población mayor la vacuna adyuvada, si bien no valoran la utilización de la vacuna antigripal de alta carga al no estar disponible en ese país para la temporada 2021, y los EEUU insisten en la necesidad de vacunación a este colectivo sin preferencia a ninguna vacuna, aunque manifiestan que la vacuna antigripal de alta carga es la más ampliamente estudiada. Pese a esto, se sigue manteniendo la recomendación de utilización de vacunas adyuvadas en este colectivo.

En esta línea, el Ministerio de Salud Italiano destaca la utilización de vacunas de alta carga o adyuvadas para la población mayor de 65 años como únicas vacunas especialmente indicadas en este colectivo [46].

La heterogeneidad mostrada en todas las vacunas analizadas, al considerar los datos de la gripe A (H3N2) específicamente no es inesperada, dada la deriva antigénica conocida asociada con este subtipo en particular [47], parece respaldar las directivas anteriores con respecto a que la piedra angular de la eficacia de la gripe, ante todo, es la precisión de la predicción de las cepas circulantes y el grado de desviación dentro de la temporada [19,48,49].

Los estudios analizados sobre la utilización de vacunas elaboradas a base de células valoran positivamente la eficacia en la prevención de la gripe confirmada por laboratorio en comparación con la no vacunación (evidencia de certeza moderada). Los estudios de comparación con vacunas antigripales tradicionales presentan poca potencia para evidenciar diferencias en el efecto [50], aunque se postula que puedan ser más efectivas que las tradicionales a base de huevo debido a la reducción de la mutación antigénica durante la producción de la vacuna [27].

Por último parece oportuno señalar que las personas mayores de 65 años deben de ser vacunadas contra la gripe con una vacuna tetravalente inactivada o con cualquiera de las vacunas disponibles con la combinación de antígenos recomendada por la Organización Mundial de la Salud, y en la medida de las posibilidades con una vacuna que pueda aportar un mayor beneficio a esta población.

CONCLUSIONES

- Se debe mantener y fomentar la vacunación antigripal en el grupo de edad de mayores de 65 años

- Se ha detectado una necesidad de disponer de un mayor número de estudios con una mejora sustancial en la calidad de los mismos que analicen las distintas vacunas disponibles y la comparabilidad de las mismas.
- Se sigue manteniendo por las recomendaciones analizadas la utilización de vacunas de inmunidad reforzada (alta dosis y/o adyuvada) aunque son precisas evaluaciones económicas y estudios de comparación directa para poder establecer preferencias entre las vacunas y mejorar la eficiencia de los actuales programas de vacunación.

FINANCIACIÓN

El artículo se ha elaborado por encargo de la compañía Seqirus a los autores, sin que la compañía haya participado en su redacción/revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores A. Pérez-Rubio, J. M. Eiros y JJ Castrodeza han realizado asesorías y labores de formación en el ámbito de la vacunación antigripal para las compañías Sanofi Pasteur, Seqirus y GSK.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Seasonal Influenza 2018. Geneva 2018. Disponible en: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Consultado: 4 de marzo de 2021).
2. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al; New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355:31-40.
3. Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al; Vaccine Safety Datalink Adult Working Group. Influenza and RSV-associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007; 25:846-55.
4. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high versus low and middle-income countries: systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018; 12(1):22-29.
5. Organización Mundial de la Salud. Influenza (estacional): hoja informativa N° 211. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (Consultado: 4 de marzo de 2021)
6. Willis GA, Preen DB, Richmond PC, Jacoby P, Effler PV, Smith DW, Robins C, Borland ML, Levy A, Keil AD, Blyth CC and WAIVE Study Team. The impact of influenza infection on young children, their family and the health care system. *Influenza Other Respir Viruses* 2019; 13:18-27.
7. Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC and Flu Watch Group. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12:171-82.
8. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. El impacto de las epidemias de influenza en las hospitalizaciones. *J Infect Dis*. 2000; 181(3): 831-7
9. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect*. 2007; 135(7): 1109-16
10. Treanor JJ. Influenza vaccination. *N Eng J Med*. 2016;375(13):1261-8
11. Munster VJ, Veen J, Olsen B, Vogel R, Osterhaus AD, Fouchier RA. Towards improved influenza A virus surveillance in migrating birds. *Vaccine*. 2006;24(44-46):6729-33
12. Kelvin AA, Zambon M. Influenza imprinting in childhood and the influence on vaccine response later in life. *Euro Surveill*. 2019;24(48):1900720.
13. Nienen M, Stervbo U, Molder F, Kaliszczyk S, Kuchenbecker L, Gayova L, Schweiger B, Jürchott K, Hecht J, Neumann AU, Rahmann S, Westhoff T, Reinke P, Thiel A, Babel N. The Role of Preexisting Cross-Reactive Central MemoryCD4 T-Cells in Vaccination With Previously Unseen Influenza Strains. *Front Immunol*. 2019; 10:593.
14. McElhaney JE, Verschoor CP, Andrew MK, Haynes L, Kuchel GA, Pawelec G. The immune response to influenza in older humans: beyond immune senescence. *Immun Ageing*. 2020;17:10.
15. Stervbo U, Pohlmann D, Baron U, Bozzetti C, Jürchott K, Mälzer JN, et al. (2017) Age dependent differences in the kinetics of T cells after influenza vaccination. *PLoS ONE* 12(7): e0181161. Doi: 10.1371/journal.pone.0181161
16. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2021-2022. Disponible en <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2020-2021.html> (revisado última vez 27/04/2021)
17. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(No. RR-8)
18. Valcárcel C, García B, Pino T, García L, Brito N, Linertova R, Ferrer J, Imaz I, Serrano P. Coste-efectividad de la vacunación contra la gripe estacional para diferentes grupos de edad: una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. 2018;92:e1-e17
19. Tregoning JS, Russell RF, Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):550-64
20. Fernández-Prada M, Zapico MJ, Giménez P, Huerta M, Fernández M, Martín R. Mejora de la cobertura de vacunación antigripal en personas mayores de 65 años. Estrategia desarrollada en un área de salud de Asturias. *Rev Esp Salud Pública*. 2021. Vol 95:c1-9.
21. Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R: Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine*. 2008; 26:3209-3222
22. O'Hagan D.T. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines*. 2007; 6:699-710

23. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: Experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001; 19:2673-2680.
24. Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Fragapane E, Senatore F, Minutello M, Podda A. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17: 135-140.
25. Wilkinson K, Wei Y, Sz wajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Ahmed M, Mahmud M. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017; 35(21): 2775-2780
26. Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, Fauci AS. Chasing seasonal influenza—the need for a universal influenza vaccine. *N Eng J Med*. 2018;378(1):7-9
27. Diaz-Granados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015;33(36):4565-71.
28. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, Franks R, Pratt D, Forshee RA, MaCurdy T, Worrall C. 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.
29. Australian technical advisory group on immunisation (ATAGI) clinical advice. statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2021 . Disponible en: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/03/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2021.pdf> (revisado última vez 27/04/2021)
30. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, Atmar RL. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2020–21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No.8)
31. 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.
32. Diaz-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. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45.
33. Bruxvoort KJ, Luo Y, Ackerson B, Tanenbaum HC, Sy LS, Gandhi A, Tseng HF. Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017–2018. *Vaccine*. 2019;37(39):5807-11.
34. Nachbagauer R, Choi A, Izikson R, Cox MM, Palese P, Krammer F. Age dependence and isotype specificity of influenza virus hemagglutinin stalk-reactive antibodies in humans. *MBio*. 2016;7(1):e01996-15.
35. Resolution and scientific justification of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) for updating the influenza vaccination recommendation for adults \geq 60 years of age. *Epidemiological Bulletin* 1/2021
36. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2021/22. Disponible en: <https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo/file/737845224649> (revisado última vez 27/04/2021)
37. Ständige Impfkommision (STIKO): Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes; 19. Sitzung der Ständigen Impfkommision des Bundesgesundheitsamtes. *BGBl* 1982;25(5):170-1.
38. Ministerio de Sanidad. Datos ministerio sobre resultados vacunación antigripal. Cobertura de vacunación frente a la gripe 2020-2021. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Tabla13.pdf> (revisado última vez 27/04/2021)
39. Recomendación del Consejo sobre la intensificación de la cooperación contra las enfermedades evitables por vacunación. Disponible en: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/ES/COM-2018-244-F1-ES-MAIN-PART-1.PDF> (revisado última vez 27/04/2021)
40. Vacunación frente a la gripe estacional: temporada 2020-2021. Documento Técnico. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/spub/252620_documento_tecnico_gripe_2020_2021.pdf (consultado última vez 21/07/2021)
41. Campaña de vacunación antigripal 2020. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de Galicia. Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/3293/Instruccion_Gripe_2020.pdf (consultado última vez 21/07/2021)
42. Guia técnica per a la campaya de vacunació antigripal estacional 2019. Campanya 2019-2020. Programa de vacunacions. Agència de Salut Pública de Catalunya. Disponible en: https://salutpublica.gencat.cat/web/contenut/minisite/aspocat/promocio_salut/vacunacions/06vacunacio-antigripal/informacio-de-temporada/0776-ASPCAT-GUIA-CAMPANYA-GRIP-2019.pdf (consultado última vez 21/07/2021)
43. Recomendaciones de Vacunación frente a la gripe. Temporada 2020-2021. Dirección General Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana. <http://www.sp.san.gva.es/sscc/opciones4.jsp?CodPunto=3507&Opcion=VACUNAS&MenuSup=SANMS&Nivel=2&Seccion=SANPS1210102>. (consultado última vez 21/07/2021)
44. Ordenanza sobre el derecho a la vacunación contra la influenza y el sarampión de 10 de marzo de 2021. Ministerio Federal de Salud de Alemania. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/S/Schutzimpfung_gegen_Influenza_und_Masern_VO_BAnz_AT_11.03.2021_V2.pdf (revisado última vez 27/04/2021)
45. Ficha técnica Chiomas®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63566/FT_63566.html (revisado última vez 27/04/2021)
46. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null> (revisado última vez 27/04/2021)

47. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):47-60.
48. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine.* 2007;25(39-40):6852-62.
49. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.
50. 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.