

Seguridad y Eficacia de las Vacunas Antigripales

Dirección General de Salud Pública

Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en las Etapas de la vida

Octubre 2015

VACUNA ANTIGRI PAL

Desde la temporada 2009-2010, a raíz de la polémica suscitada en torno a la vacuna antigripal frente a la gripe pandémica, la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, a través de la Dirección General de Salud Pública, elabora un dossier sobre seguridad y eficacia vacunal con el fin de que los profesionales sanitarios dispongan de información sobre la vacuna antigripal y poder argumentar o facilitar información a los pacientes sobre este aspecto.

Las vacunas como cualquier medicamento pueden producir eventos adversos, en el caso de las vacunas los eventos adversos más frecuentes son locales, es decir, los que tienen lugar en el punto o zona de administración.

Desde el año 2008 con el fin de conocer de una forma objetiva los eventos adversos relacionados con las vacunas, la Sección de Coordinación y Promoción de la Salud evalúa los eventos adversos a cualquier tipo de vacuna notificados por los diferentes profesionales sanitarios a través del Sistema de Información Vacunal (SIV). El objetivo que se persigue es analizar la posible relación con la administración de la vacuna, poder adoptar medidas con la mayor brevedad posible y realizar una función informativa y formativa entre los profesionales sanitarios que sirva como elemento de apoyo en la educación sanitaria a la población y conseguir así mantener la confianza en los programas de vacunación.

Los aspectos en cuanto a la efectividad de la vacunación antigripal como medida para la prevención de la infección, así como para evitar ingresos hospitalarios derivados de la misma, se detallarán a lo largo del documento.

Antecedentes históricos de la vacunación antigripal.

En una breve reseña histórica sobre la vacunación antigripal podemos enumerar que en los años 20 del siglo pasado se pueden encontrar artículos sobre la gripe y el papel de la vacuna para el control de las epidemias¹. Unos años después se plantean cuestiones relativas a las cepas a incluir en una vacuna o cuándo debería recomendarse la vacunación².

En los años 40 empiezan a publicarse artículos que analizan la efectividad vacunal con distintas formulaciones³⁻¹³. También en esas fechas encontramos artículos sobre diferentes métodos para mejorar la efectividad, bien mediante la utilización de adyuvantes¹⁴⁻¹⁶ bien mediante la mejora en las técnicas de fabricación¹⁷.

A finales de esta década, en distintas publicaciones se pone de manifiesto los eventos adversos detectados con la utilización de las vacunas antigripales^{12,18,19}.

Este interés sobre la vacuna de la gripe se ha mantenido a lo largo del tiempo, de manera que si se busca en PubMed con los criterios 'flu OR influenza vaccine' se encuentra un elevado número de referencias, buena parte de ellas relacionadas con la evaluación de la eficacia y la seguridad de las vacunas.

PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN DE LA VACUNA ANTIGRIPAL

La OMS anualmente estima cuál debe ser la composición de la vacuna a partir de los aislamientos recogidos por los GSIN (Global Influenza Surveillance Network) y del estudio de los datos epidemiológicos²⁰. Las estimaciones se realizan dos veces al año, en febrero para la vacuna que debe utilizarse en el hemisferio norte y en septiembre para la vacuna correspondiente al hemisferio sur.

En el mes de febrero de cada año, la OMS publica la composición de la vacuna para su utilización en el hemisferio norte. La vacuna recomendada para esta temporada 2015-2016 deberá contener los siguientes componentes²¹:

- cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- cepa análoga a A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)
- cepa análoga a B/Phuket/3073/2013-like virus

Con respecto a la vacuna utilizada en la temporada anterior, se han producido los siguientes cambios en la composición de las vacunas para esta temporada 2015-2016:

- El componente A(H3N2) que anteriormente era cepa A/Texas/50/2012, se ha sustituido por A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)
- El componente B que anteriormente era B/Massachusetts/2/2012, se ha sustituido por B/Phuket/3073/2013-like virus

Para aquellas vacunas tetravalentes se recomienda que las vacunas contengan las tres cepas detalladas anteriormente junto a la B/Brisbane/60/2008-like virus.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es la autoridad sanitaria responsable de la regulación y autorización de los medicamentos en toda la Unión Europea. Está formada por representantes de las distintas agencias nacionales, en el caso de España es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la que tiene las competencias nacionales.

La EMA establece cuales deben ser los procedimientos para que se pueda conceder la autorización de un medicamento en la Unión Europea y por lo tanto es quien ha establecido el mecanismo para la autorización de la comercialización de cualquier

vacuna antigripal²². Básicamente el procedimiento consiste en demostrar a partir de ensayos clínicos, a su vez regulados por la propia EMA, la seguridad y eficacia de las vacunas²³.

Además de la regulación general, y considerando las variaciones anuales de la vacuna de la gripe, en 1997 la EMA dictó normas de armonización de los controles a realizar por las autoridades sanitarias de los Estados Miembros respecto a las vacunas antigripales anuales²⁴. En este documento se regula cuales son los procedimientos para verificar los lotes de vacuna antigripal. Entre otros requisitos, establece que los fabricantes de vacuna deben presentar anualmente ensayos clínicos de seguridad y eficacia (inmunogenicidad) que incluyan dos grupos de población diferenciada (entre 18 y 60 años y mayores de 60) y cada uno de los grupos debe incluir al menos a 50 individuos. El análisis de los datos debe incluir la respuesta inmunológica siguiente:

	De 18 a 60 años	Mayores de 60 años
Seroconversión o incremento significativo de Ac antihemaglutinina	> 40 %	> 30 %
Incremento de GMTs	> 2,5	> 2
Títulos de inhibición de hemaglutinina ≥ 40	> 70 %	> 60%

Debiendo cumplir como mínimo uno de los tres requisitos establecidos por la EMA.

Por otro lado, la seguridad debe recoger información sobre:

- ➔ Reacciones locales:
 - Induración mayor de 50 mm persistente más de 3 días.
 - Equimosis.
- ➔ Reacciones generales
 - Temperatura corporal > 38 °C durante 24 o más horas.
 - Malestar.
 - Escalofríos.

EFFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES.

Desde el punto de vista de salud pública interesa más la efectividad de las vacunas antigripales que su eficacia, es decir, aporta más información para la toma de decisiones, pues sus resultados nos aproximan a las condiciones reales.

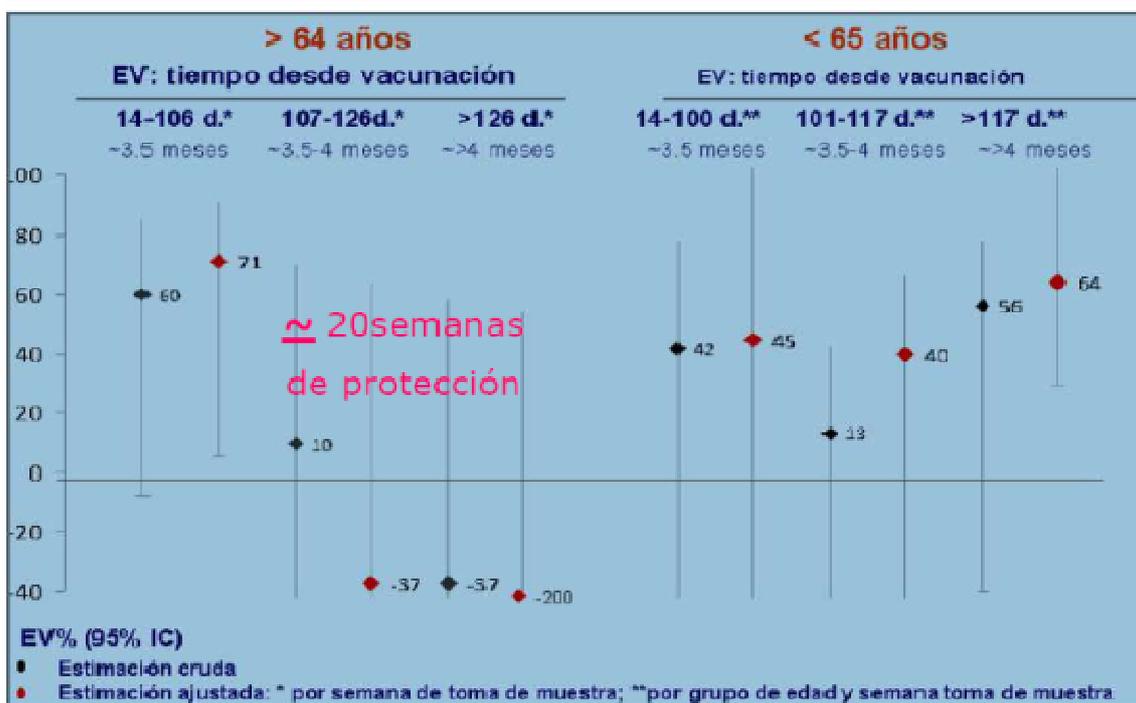
La efectividad de las vacunas antigripales está condicionada por múltiples factores.. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)²⁵ indica que la efectividad de la vacuna antigripal está condicionada por: *la edad* (peores resultados en las edades extremas de la vida), *el estado inmunitario de las personas vacunadas*, *la concordancia que existe entre las cepas vacunales y las cepas circulantes*²⁶ y también con las variables de resultados que se tomen como referencia para valorar los efectos (respuesta inmunitaria, enfermedad diagnosticada por laboratorio, enfermedad clínica, hospitalizaciones, consultas médicas generadas, etc.). Otros autores también han encontrado que existen condicionantes genéticos de la respuesta a la vacunación²⁷.

La efectividad también varía cuando se compara la vacunación con vacunas inactivadas fraccionadas frente a las vacunas atenuadas^{25,28} y cuando se comparan vacunas con adyuvantes lipídicos²⁹ o virosomales³⁰.

Dado que en nuestro entorno solo disponemos de vacunas inactivadas no se va a revisar la información referida a las vacunas atenuadas.

Los datos recogidos en las fichas técnicas³¹⁻³² de las diferentes vacunas sobre efectividad vacunal indican que son necesarias entre 2 y 3 semanas tras la administración de la vacuna para alcanzar una respuesta inmunitaria completa. Esta respuesta se mantiene durante un periodo de aproximadamente 20 semanas.

Duración de la protección



No se observaron diferencias de inmunogenicidad entre la vacuna obtenida a partir de cultivos celulares y la utilizada como comparador derivada de huevo³².

Como se ha comentado anteriormente, la efectividad de la vacuna está condicionada, entre otros factores, por la edad de administración de la vacuna. Por esta razón, buena parte de los ensayos clínicos presentan sus resultados en función de la edad, distinguiendo entre niños (normalmente hasta 16 años), adultos (entre 16 y 65) y personas mayores (más de 65).

La presencia de patología de riesgo sólo condiciona la respuesta en la medida en que se encuentre alterado el sistema inmunitario.

Las vacunas frente a la gripe en cultivo celular no se han estudiado en la población pediátrica, por lo que no se dispone de datos sobre la respuesta inmune para este grupo de edad³².

Efectividad en niños sanos

La vacunación antigripal en niños se diferencia de la vacunación en personas mayores, en que en los menores de 3 años que no han recibido vacuna previamente pueden ser

necesarias dos dosis para alcanzar un nivel de protección adecuado (fichas técnicas y protocolo de vacunación antigripal temporada 2015/16).

Hay numerosos estudios que presentan resultado de la efectividad de la vacunación antigripal en niños^{33-38,40}. Una revisión sobre la efectividad vacunal en niños sanos realizada por The Cochrane Collaboration en el año 2008³⁹ incluyó un total de 51 artículos.

Cuando se evalúa la efectividad considerando los casos confirmados mediante técnicas de laboratorio, los resultados de eficacia, en los diferentes estudios oscilaban entre el 44 y 91 %, mientras que si la medida de efecto era clínica, los resultados oscilaban entre el 33 y el 87 %.

Hay que destacar que en la revisión de la Cochrane se encontró que no había diferencias entre la vacuna y el placebo en niños menores de 2 años. Datos similares fueron presentados por la Asociación Americana de Pediatría en una revisión publicada en 2008⁴⁰.

Por otro lado, algunos estudios³⁰ también reflejan una reducción de los casos de otitis media aguda en los niños vacunados que estaría entre un 30 y un 38 %.

El European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) en el año 2007 revisó la información disponible respecto a la vacunación en niños⁴¹ concluyendo que a pesar de que la información disponible sobre la vacunación antigripal en niños sanos apuntaba a que era eficaz y segura, existen lagunas sobre:

- la carga de la enfermedad.
- los posibles efectos adversos a largo plazo.
- la efectividad en niños pequeños.
- la dosificación adecuada.
- La relación coste efectividad de la vacunación.

Por todo ello recomendó que no se incorporase la vacunación de niños de forma sistemática en las estrategias de prevención de la gripe estacional.

Esta recomendación se mantuvo para la temporada gripal 2010-11^{42,43} y posteriores.

Vacunación en adultos sanos.

La eficacia y efectividad de la vacuna en adultos sanos ha sido revisada en 2010 por la Cochrane⁴⁴. Tras analizar más de 50 estudios, sobre vacunación entre personas sanas entre 16 y 65 años de edad, los autores concluyen que *“La vacuna antigripal tiene efectos modestos en la reducción de los síntomas gripales y en el absentismo laboral. No hay evidencias que afecte a complicaciones como la neumonía o la transmisibilidad de la enfermedad”*. De acuerdo con el análisis realizado la vacuna es efectiva en la prevención de síntomas gripales en un 30 % (IC 95%: 17-41), pero solo si hay una buena correlación entre el virus vacunal y el circulante, en caso contrario la efectividad baja (RR 0.93; IC 95 %:0.79- 1.09).

El efecto sobre la reducción de las consultas médicas o el absentismo laboral era similar y no se encontró efecto cuando se analizaban las hospitalizaciones, el consumo de antibióticos o las complicaciones por la gripe.

Sin embargo, en las dos revisiones realizadas por Nichol en 2003³⁴ y 2008³⁶ encuentra que la vacunación es eficaz tanto para los casos confirmados por laboratorio (rango de 63 a 80 %; IC 95%: 53-91) como para los casos clínicos (22-30 %; IC 95%: 16-41), si bien hay que tener en cuenta que los mejores resultados se encuentran cuando hay una buena correlación entre las cepas circulantes y las cepas vacunales.

Datos similares presenta en su revisión Palache³⁷, quien añade datos sobre la efectividad medida en absentismo laboral (efectividad del 32-43 %) y consultas médicas por cuadros gripales o respiratorios (42-44 %).

El estudio realizado por Puig et al en la Comunidad Valenciana en la temporada 2014/15, en el que se analizaba la efectividad de la vacunación teniendo en cuenta los ingresos hospitalarios, mostró que la vacunación reducía en un 44% (28-68%) la probabilidad de ingreso por gripe⁴⁵.

El estudio realizado en Reino Unido (Inglaterra, Escocia, Gales e Irlanda del Norte) con datos preliminares de la temporada 2014/15 obtenidos a través de la red de médicos centinela de atención primaria, concluyó que la efectividad de la vacunación antigripal en cuanto a casos confirmados por laboratorio, había mostrado un resultado bajo (valor ajustado, 3.4% (-44.8 a 35.5)) en dicha temporada, debido a la falta de coincidencia entre los virus circulantes (cepa AH3N2) y la vacuna en el hemisferio norte⁴⁶.

Es por ello importante remarcar que la coincidencia entre los virus circulantes y los contenidos en la vacuna supone un punto clave en la efectividad de la misma, tal como se ha señalado.

En cuanto a la indicación de la vacunación antigripal en la embarazada, y los datos de efectividad al respecto, un estudio realizado por Dabrera et al en Inglaterra en la temporada 2013/14 obtuvo un 71%(24-89%) de efectividad en prevenir la infección gripal y un 64%(6-86%) de efectividad en la prevención de la hospitalización en niños menores de 6 meses (en los cuales no puede ser administrada la vacuna antigripal)⁴⁷.

Las adaptaciones del sistema inmune durante el embarazo son responsables de que exista un mayor riesgo de complicaciones secundarias a la gripe, y así lo señala un estudio publicado por Kay AW et al⁴⁸ en el que se observó una mayor respuesta inmunológica celular en las mujeres embarazadas frente a la enfermedad gripal, suponiendo así un mayor riesgo para la embarazada y el feto. Sin embargo, estas adaptaciones no parecen influir en la eficacia de la vacuna. Los datos publicados de los Países Bajos indican que por cada 1.500 mujeres embarazadas vacunadas se evita un ingreso hospitalario en este grupo debido a la gripe estacional⁴⁹.

Vacunación en personas mayores

Existe una práctica unanimidad en recomendar la vacunación frente a la gripe en personas mayores de 65 años. En el informe realizado por Mereckiene⁵⁰ en 2008 encontró que todos los países integrados en el proyecto VENICE (Unión Europea más Noruega e Islandia) recomendaban la vacunación en estas edades. Lo mismo ocurre en otros países como Estados Unidos²⁵ o Canadá⁴⁴.

En la revisión realizada por la Cochrane en 2008⁵¹ se analizaron un total de 64 estudios seleccionados con la metodología habitual de estas revisiones. Los datos mostraban que, si bien no se encontraba diferencias significativas en la prevención de la gripe diagnosticada por laboratorio (RR 1.04; IC 95 %: 0.43 – 2.51), si que fue eficaz en la prevención de cuadros clínicos gripales (23 % IC95%: 6-36), la prevención de neumonías (46 % IC95%: 30-58) los ingresos hospitalarios (45% IC95%: 16-64) o la muerte por gripe o neumonía (42 % IC95%: 17-59). Cuando había una buena correlación entre las cepas circulantes y las cepas de la vacuna incluso se evitaban muertes por todas las causas (42 % IC95%: 24-55). Si se ajustaban los datos obtenidos por otros factores de confusión, la vacuna era efectiva para prevenir los ingresos hospitalarios por gripe, neumonía, procesos respiratorios o enfermedades cardíacas.

En nuestro entorno también se han realizado estudios que demuestran la efectividad de la vacunación de los mayores en la reducción de casos de gripe confirmada mediante laboratorio⁵², de las neumonías⁵³ (48 % IC95%: 20-66) y de la hospitalización⁵⁴ por cardiopatía (87%), accidente cerebrovascular (93%) y neumonía (69%).

Los datos aportado por Palache³⁷ son algo mejores. Así, los resultados que encontró en población ambulatoria mostraban que la vacuna era eficaz para prevenir los cuadros gripales confirmados por laboratorio (50-60%), la hospitalización por neumonías (33% IC95%: 27-38), por infecciones respiratorias (32% IC95%: 29-40) o fallo cardíaco 27% IC95%: 25-39) o la muerte por cualquier causa (50 % IC95%: 45-56).

En otra revisión realizada por Moreno en el año 2009⁵⁵ y en la que se incluyeron un total de 29 estudios, se concluye que se evidenció un efecto protector en mayores. En concreto indica que en los estudios de casos controles la efectividad fue del 74% (IC95%: 68-81) y en los estudios de cohortes del 80 % (IC95% 68-91).

Otra revisión realizada también en el año 2009⁵⁶ presentaba los siguientes datos respecto a la efectividad de la vacuna inactivada:

	Residentes en la comunidad	Residentes en instituciones
Cuadro clínico de gripe	35 (19-47)	21 (6-36)
Hospitalización por neumonía o gripe	33 (27-38)	45 (16-64)
Muerte por neumonía y gripe	47 (25-62)	42 (17-59)
Muerte por cualquier causa	50 (45-56)	60 (23-79)

Efectividad vacunal (%) (IC 95%)

En definitiva, la efectividad vacunal en las personas mayores, si bien es menor que en los adultos más jóvenes, sigue siendo elevada y, unido al mayor riesgo de padecer hospitalización, complicaciones y muerte⁵⁷, justifica la inclusión de este grupo de población prioritario en los programas de prevención de la gripe.

Vacunación en pacientes con patología crónica

La efectividad de la vacunación ha sido evaluada en pacientes con distintas patologías, especialmente patologías respiratorias, cardíacas, inmunológicas, o en onco-hematología con resultados que apoyan la vacunación en estos colectivos⁵⁸⁻⁶⁸.

EFFECTIVIDAD VACUNACIÓN GRIPE 2014-15 COMUNIDAD VALENCIANA

Durante el periodo de vigilancia de la gripe en Comunidad Valenciana de la temporada 2014-2015 (entre la semana 40 de 2014 y la semana 20 de 2015) según la Red Centinela Sanitaria, se detectó un número superior de casos con respecto a la temporada anterior (752; 617 en 2014), así como de tasas de gripe por 100.000 habitantes. Únicamente el 6,4 % de los casos estaban vacunados⁶⁹.

Los datos referentes a casos graves por infección gripal declarados en el Sistema de Información Ambulatoria (SIA), en las temporadas de 2010-11 a 2014-15 muestran que en la temporada 2013-14 tan sólo el 18% de los casos tenían antecedentes de vacunación, sin embargo, en la temporada 2014-15 se ha observado un ascenso alcanzando el valor de 39%.

TEMPORADA S-40 A S-20	CASOS GRAVES				DECLA SIA TASA GLOBAL	ANTECEDENTES VACUNA	
	TTAL	NO UCI	UCI	EXITUS		CASOS GRAVES %	CASOS SIA %
2010-2011	177	94	83	32	1053,7	12,4	5,4
		53,1	46,9	18,1			
2011-2012	32	11	20	7	1052,3	31,2	7,5
		34,4	62,5	21,9			
2012-2013	115	71	44	18	1639,6	20	5,1
		61,7	38,3	15,7			
2013-2014	625	394	231	103	1053,8	18,1	7,1
		63,0	37,0	16,5			
2014-2015	273	187	86	48	1381,5	39,2	8,6
		68,5	31,5	17,6			

Fuente: Subdirección General de Epidemiología, Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico.

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE

Desde el punto de vista poblacional es fundamental no solo medir la efectividad de la vacuna antigripal en una determinada temporada sino también el impacto de dicha vacunación, que esta determinado además de por la efectividad, por las coberturas alcanzadas y la población diana a la que se dirige el programa de vacunación. Así en Navarra durante la temporada 2013-14 con una efectividad vacunal del 31 % para prevenir el síndrome gripal se previnieron 447 casos de síndrome gripal y con una efectividad del 17 % para prevenir muertes en mayores de 65 años se previnieron en dicha temporada 216 muertes atribuibles a la vacunación antigripal. Extrapolando sus datos a nuestra comunidad, para las mismas efectividades vacunales y coberturas alcanzadas en base a la población valenciana se habrían evitado casi 3500 síndromes gripales y 1500 muertes.

REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL.

Al igual que se ha hecho con respecto a la efectividad, los datos que se van a presentar hacen referencia a las vacunas inactivadas, dado que en nuestro entorno no se utiliza la vacuna de virus atenuados.

Fichas técnicas

Las fichas técnicas de las vacunas recogen información muy detallada sobre los datos de seguridad encontrados, no solamente en los estudios previos a la comercialización que exigen las autoridades regulatorias (EMA, AEMPS) sino también datos recogidos después de la comercialización. Se han consultado las fichas técnicas disponibles en la AEMPS de Vaxigrip^{®31} y Optaflu^{®32}, vacunas adquiridas en la Comunitat Valencia para la temporada 2015-16.

En el caso de la vacuna Vaxigrip[®], las reacciones adversas solicitadas más frecuentemente notificadas en los 7 días siguientes a la vacunación fueron dolor en el lugar de inyección en toda la población, excepto en niños de 6 a 35 meses que notificaron más frecuentemente irritabilidad.

En el grupo de niños de 3 a 8 años de edad, las reacciones solicitadas más frecuentemente notificadas fueron dolor/dolor a la presión en el lugar de inyección (56,3%), malestar general (27,3%), mialgia (25,5%) y enrojecimiento/eritema en el lugar de inyección (23,4%). En niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad fueron dolor/dolor a la presión en el lugar de inyección (54,5% a 70,6%), cefalea (22,4% a 23,6%), mialgia (12,7% a 17,6%) y enrojecimiento/eritema en el lugar de inyección (5,5% a 17,6%).

A nivel global la cefalea destacó con mayor frecuencia en adultos, personas mayores y niños de 9 a 17 años y el malestar general en niños de 3 a 8 años. Las reacciones adversas solicitadas fueron generalmente menos frecuentes en personas mayores que en adultos.

Con menor frecuencia ($\leq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) se ha detectado la aparición de hipoestesia, parestesia, neuralgia y radiculitis braquial. También con la misma frecuencia estimada se han detectado casos de hinchazón en la cara, urticaria, prurito y eritema generalizado, como consecuencia de alergia a alguno de los componentes de las vacunas.

En cuanto a sujetos con co-morbilidades, en base a la información registrada en la ficha técnica de Vaxigrip[®], los estudios llevados a cabo en pacientes con trasplante renal, pacientes asmáticos o niños de 6 meses a 3 años de edad en condiciones médicas con especial alto riesgo de desarrollar complicaciones graves relacionadas con la gripe no mostraron diferencias importantes en términos de perfil de seguridad en estas poblaciones.

En un estudio realizado en Comunidad Valenciana en el que se analizaron las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de 2005 a 2011 se observó que las vacunas frente a la gripe administradas durante el periodo de estudio mostraron un elevado perfil de seguridad, tanto en población con patología de riesgo como en otros grupos diana susceptibles de la vacunación⁷⁰.

La información detallada en la ficha técnica de la vacuna Optaflu[®], señala que la seguridad se ha evaluado en siete ensayos clínicos aleatorizados y controlados con comparador activo. Se ha evaluado la seguridad y reactogenicidad en todos los sujetos durante las primeras 3 semanas después de la vacunación, y se han recogido las notificaciones de reacciones adversas graves (RAGs) durante seis meses de seguimiento de aproximadamente 6.700 sujetos vacunados.

En base a los datos recogidos, en adultos de 18 a 60 años de edad destacaron como reacciones “muy frecuentes” ($\geq 1/10$) cefalea, eritema, dolor en el lugar de la inyección, malestar y fatiga (estas reacciones desaparecieron habitualmente en 1-2 días sin tratamiento) así como la mialgia. En los sujetos de edad avanzada las frecuencias fueron similares, excepto en el caso de mialgia, cefalea y dolor en el lugar de la inyección, que se clasificaron como “frecuentes” ($\geq 1/100$ a $> 1/10$). La incidencia de dolor moderado y grave después de la vacunación con Optaflu[®] es similar a la observada en vacunas contra la gripe derivadas de huevo; sin embargo, se observó un ligero aumento del riesgo de padecer dolor leve y de corta duración en el lugar de la

inyección en el subgrupo de sujetos de edad avanzada vacunados con Optaflu® (8% frente al 6% con la vacuna derivada de huevo).

Muy raramente (menos de 1 caso cada 10.000 dosis) se han detectado casos de vasculitis con implicación renal transitoria y eritema multiforme de exudación y reacciones neurológicas, como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

Notificación de sospechas de reacciones adversas relacionados con la vacuna antigripal en la Comunidad Valenciana temporada 2014-2015

La monitorización de la seguridad de las vacunas es un aspecto clave desde el inicio del desarrollo clínico de la vacuna y durante todo el proceso de investigación, siendo el aspecto más crítico exigido por las autoridades sanitarias para autorizar la comercialización de una vacuna.

Para garantizar la seguridad de las vacunas en condiciones reales, se requiere una vigilancia continuada después de su comercialización.

Una de las modalidades de monitorización de las reacciones adversas a las vacunas es mediante la notificación espontánea, en la que todos los profesionales sanitarios deben implicarse y en la que desde el año 2013 se ha incorporado al paciente como notificador. En España se realiza mediante la tarjeta amarilla y a través de la Web destinada para ello de la AEMPS (www.notificaram.es) y en la Comunitat Valenciana se puede realizar por parte de los profesionales sanitarios, a través de Registro de Vacunas Nominal (RVN).

La importancia de la notificación de la sospecha de los posibles efectos adversos relacionados con las vacunas radica en mejorar el conocimiento de la seguridad de las vacunas y detectar posibles señales. Pero se ha de tener en cuenta que las sospechas de reacciones adversas no necesariamente implican que exista una relación de causalidad. Para poder establecer esta relación se han de considerar una serie de criterios⁷¹, entre los que se encuentran la plausibilidad biológica. Es por tanto necesaria la realización de estudios epidemiológicos que permitan detectar un mayor riesgo en los vacunados en comparación con individuos no vacunados.

Disponer de grandes bases de datos vinculadas permite también mejorar el conocimiento y la observación de los eventos adversos relacionados con las vacunas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas ligadas a la vacunación antigripal se viene realizando desde el inicio de las campañas de vacunación, pero es a partir de la vacunación frente a la gripe pandémica en el año 2009 donde se refuerza esta

actividad⁷². La AEMPS estableció también un plan específico⁷³. Así el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas (NRAV) para la gripe estacional en la temporada 2014-2015 en la Comunitat Valenciana fue de 36, de ellas 6 fueron en hombres y 30 en mujeres, con una tasa de notificación de 5 por 100.000 dosis declaradas.

En la Tabla 1, se muestra la tasa de notificación relacionada con la vacuna antigripal por grupos de riesgo, para la temporada 2014-2015 en nuestra comunidad⁶⁹.

Señalar que de las 36 NRAV, 15 de ellas se notificaron en personal sanitario, lo que supuso una tasa de 58 por 100.000 dosis.

Tabla 1. Tasa de notificación de sospechas de reacciones adversas a vacunas antigripales por sexo y grupo de riesgo. Temporada 2014-15. Comunitat Valenciana

Grupo de riesgo	Hombres		Mujeres		Total	
	N	Tasa*	N	Tasa*	N	Tasa*
A-1. Crónicos Cardiovasculares/ Respiratorios	4	2,46	6	3,32	10	2,91
B-1. Enf. renales, inmunodeprimidos, diabéticos, obesidad mórbida	1	1,97	3	5,78	4	4,11
B-4. Embarazadas			1	17,22	1	17,22
C-. Trabajador sociosanitario	1	13,02	14	77,61	15	58,32
F- Población de NO riesgo	0	0,00	6	35,13	6	18,03
Total	6	2,93	30	9,31	36	5,12

(*) Tasa por 100.000 dosis administradas/registradas

En la Tabla 2 vemos la tasa de notificación por órgano/sistema para cada una de las diferentes vacunas adquiridas en dicha temporada.

Las 36 NRAV dieron lugar a 71 reacciones adversas. Las más frecuentes fueron las reacciones en el punto de la administración de la vacuna (dolor, enrojecimiento) y la fiebre, siendo la tasa para los “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración” de 7,54 por 100.000.

Tabla 2. Tasa de reacciones adversas notificadas según órgano afectado. Temporada 2014-15. Comunitat Valenciana

Órgano/sistema	Total (N)	Tasa*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	53	7,54
Trastornos del sistema nervioso	5	0,71
Trastornos musculoesqueléticos	3	0,43
Trastornos gastrointestinales	3	0,43
Trastornos respiratorios	2	0,28
Trastornos del sistema inmunológico	2	0,28
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	1	0,14
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	1	0,14
Trastorno cardiaco	1	0,14
Total	71	10,11

(*) Tasa por 100.000 dosis administradas/registradas

Una complicación excepcional de la vacunación antigripal es el síndrome de **Guillain-Barré**, cuya probabilidad de aparecer es de **1 caso por millón de vacunados**, aunque resulta difícil establecer asociaciones causales con una entidad infrecuente con una incidencia anual de 10-20 casos por millón de adultos. El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía inflamatoria de origen autoinmunitario, con afectación predominantemente motora bilateral. Es un cuadro autolimitado a 2-4 semanas y su resolución total suele tardar meses.

Contraindicaciones y precauciones de la vacuna antigripal

Las contraindicaciones de la vacunación antigripal son las generales de las vacunas, debiéndose tener en cuenta las siguientes cuestiones:

- Se han comunicado casos de hipersensibilidad como urticaria, angioedema y asma que estarían relacionados con respuestas anómalas a componentes de la vacuna.

- Las vacunas antigripales que se emplean en la actualidad son cultivadas en líquido alantoideo de huevo de pollo embrionado. La concentración de ovoalbúmina puede ser indetectable o alcanzar hasta los 42 ng/ml. Esta concentración, superior a la de la vacuna Triple Vírica, podría ser suficiente para desencadenar una reacción alérgica en pacientes alérgicos al huevo (diagnosticados por los servicios de Alergología).

James et al⁷⁴ realizaron un estudio sobre la seguridad de la administración de vacuna de la gripe en 83 pacientes alérgicos al huevo. El 33% tenía antecedentes de anafilaxia tras la ingestión del huevo. En el estudio se utilizaron vacunas que contenían menos de 1,2 microgramos/ml de ovoalbúmina. La dosis habitual de la vacuna fue dividida en dos administraciones, en la primera se les administró el 10% de la vacuna y 30 minutos después el 90% restante. No presentando ningún paciente reacciones adversas tras la administración de la vacuna. En los pacientes alérgicos al huevo se recomienda utilizar vacunas con menos de 1,2 microgramos/ml de ovoalbúmina, así como fraccionar la dosis según apunta este estudio.

- Los antibióticos utilizados en las vacunas como conservante (habitualmente macrolidos) pueden producir reacciones alérgicas aunque son extremadamente raras. La dermatitis de contacto por neomicina no contraindica la administración de vacunas que incluyen este antibiótico.
- La vacuna Optaflu® frente a la gripe de antígeno de superficie, inactivado, preparada en cultivos celulares y disponible en Comunidad Valenciana para la campaña de vacunación antigripal 2015/16, carecen de antibióticos en su composición lo que permite su administración tanto en pacientes alérgicos al huevo como a algunos de los antibióticos contenidos en otras vacunas antigripales.

Las medidas para reducir el riesgo de anafilaxia tras la administración de una vacuna incluyen: preguntar al paciente o familiares por antecedentes de alergias y reacciones previas a las vacunas, y observación del paciente durante al menos 30 minutos en el centro de vacunación después de administrarla.

Se desaconseja la vacunación antigripal en personas con antecedentes de síndrome de Guillain Barré en las seis semanas siguientes a una vacunación antigripal previa, salvo que el riesgo de infección gripal y sus complicaciones se estime muy elevado.

Interacciones de la vacuna antigripal con otros medicamentos

La administración reciente o futura de inmunoglobulinas o productos que las contengan no interfiere de forma biológicamente significativa la respuesta a la vacunación.

Interacciones con otras vacunas

La vacuna antigripal puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas inactivadas o atenuadas, siempre en zonas anatómicas diferentes.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA GRIPE.

Existen dos enfoques para la prevención de la gripe estacional. En Estados Unidos²⁵ y Canadá⁷⁵ la estrategia defendida es la vacunación universal anual aduciéndose en ambos casos que esta estrategia es la que permitiría el control anual de la enfermedad y de las complicaciones asociadas. Los CDC²⁵ conscientes de la dificultad que supone la puesta en marcha de esta estrategia propone como alternativa el vacunar prioritariamente a los grupos de riesgo (pacientes con patologías crónicas, embarazadas, niños entre 6 meses y 5 años, mayores de 49 años, personas entre 6 meses y 18 años en tratamiento crónico con salicilatos, personas institucionalizadas, indios americanos y nativos de Alaska, personas con obesidad mórbida, personal sanitario y personas que atienden a los grupos de riesgo).

En Europa las recomendaciones del ECDC⁷⁶ van a favor de la prevención de las complicaciones mediante la vacunación de aquellos colectivos que tienen un mayor riesgo de padecerlas cuando contraen la gripe o personas que las atienden. Estas recomendaciones no son de obligado cumplimiento y es responsabilidad de las autoridades sanitarias de los diferentes estados establecer las estrategias de riesgo.

El ECDC indica que existe una fuerte evidencia para inmunizar dos grandes grupos de riesgo:

- Adultos mayores
- Todas las personas (mayores de seis meses de edad) con enfermedades crónicas

No hay una edad de corte para los adultos mayores y aunque las encuestas VENICE muestran que muchos países utilizan la edad de 65 años como criterio, otros países utilizan edades más jóvenes.

Algunos países tratan de enumerar todas las condiciones crónicas. Sin embargo, los ECDC prefieren recomendar grandes grupos de condiciones y da ejemplos simples: Todos y todas las condiciones crónicas de la:

- El sistema respiratorio, por ejemplo, asma
- Sistema cardiovascular, por ejemplo, enfermedad de la arteria coronaria
- Sistema endocrino, por ejemplo, diabetes
- Sistema hepático, por ejemplo, cirrosis
- Sistema renal, por ejemplo, fallo renal crónico
- Condiciones neurológicas / neuromusculares ejemplo parkinsonismo

Además de lo anterior:

- Cualquier condición comprometer las funciones respiratorias por ejemplo, obesidad mórbida (IMC > 40), discapacidad física en niños y adultos
- Inmunosupresión debido a la enfermedad o el tratamiento incluyendo debido a las condiciones hematológicas y la infección por VIH.

En el estudio realizado en el año 2008 por el grupo VENICE citado anteriormente⁵⁰ encontraron las siguientes recomendaciones, para las que la OMS reconoció que los países y las circunstancias varían:

Recomendación	Países
Personas mayores (generalmente ≥ 65)	29
Enfermedades pulmonares	29
Enfermedades cardiocirculatorias	29
Enfermedades hematológicas o metabólicas.	28
Enfermedades renales	27
Enfermedades del sistema inmune	27
VIH / SIDA	26
Personal sanitario	24
Niños en tratamiento con salicilatos	17
Enfermedades hepáticas.	14
Trabajadores del sector avícola	13
Alteraciones de la función respiratoria	11
Servicios esenciales	10
Embarazo	8
Niños	5

En la Comunitat Valenciana se siguen las recomendaciones acordadas por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial de Salud para la temporada 2015/16⁷⁷. Los grupos a los que se dirige la vacunación en nuestra comunidad son los siguientes⁷⁸:

1. **Personas de edad mayor o igual a 60 años.** Se hará especial énfasis en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas.
2. **Personas menores de 60 años que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe:**
 - Niños/as (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo hipertensión arterial aislada), neurológicas o pulmonares, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.
 - Niños/as (mayores de 6 meses) y adultos con:
 - enfermedades metabólicas, incluida diabetes mellitus
 - obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 en adultos, ≥ 35 en adolescentes ó ≥ 3 DS en la infancia)
 - insuficiencia renal
 - hemoglobinopatías y anemias
 - asplenia

- enfermedad hepática crónica
- enfermedades neuromusculares graves
- inmunosupresión (incluida la originada por la infección de VIH, por fármacos o en los receptores de trasplantes)
- cáncer
- implante coclear o en espera del mismo
- trastornos y enfermedades que conlleven disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras

En este grupo se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente.

- Niños/as y adolescentes, de 6 meses a 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetil salicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe.
- Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

3. Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:

- Trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria; pública y privada. Se hará especial énfasis en aquellos profesionales que atienden a pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo anteriormente descritos.
- Personas que por su ocupación trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente los que tengan contacto continuo con personas vulnerables.
- Estudiantes en prácticas en centros sanitarios.
- Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o mayores.
- Personas que conviven en el hogar, incluidos niños/as mayores de 6 meses de edad, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial (citados en el punto 2).

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

- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
 - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.

- Bomberos.
- Servicios de protección civil.
- Personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias.
- Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.

Dentro de las estrategias propuestas por la Comisión de Salud Pública para la temporada 2015-2016⁷⁷, se encuentran:

- Reforzar la captación de las personas incluidas en el grupo de edad mayor o igual de 65 años y de profesionales sanitarios.

El objetivo para la temporada 2015-2016 es alcanzar o superar una cobertura de vacunación del 65% en el grupo de edad mayor o igual de 65 años y superar una cobertura del 30% en el grupo de profesionales sanitarios.

La finalidad es ir acercándose al objetivo establecido por la Organización Mundial de la Salud y por la Comisión Europea de lograr coberturas de, al menos, el 75% en el grupo de mayores tan pronto como sea posible y aumentar las coberturas de vacunación en profesionales sanitarios y grupos de riesgo.

- Establecer estrategias que permitan la medición de coberturas en los grupos de alto riesgo de complicaciones por presentar condiciones clínicas especiales y se deberá aprovechar cualquier contacto con el sistema sanitario para establecer la recomendación de vacunación.

BIBLIOGRAFIA

1. Simey AI, Eyre JW. The restriction of influenza epidemics in school by use of 'local' prophylactic vaccines. *Br Med J.* 1922;1(3194):433-4.
2. Andrewes CH. Immunity in Influenza: The Bearing of Recent Research Work: (Section of Epidemiology and State Medicine). *Proc R Soc Med.* 1939;32(3):145-52.
3. Salk JE, Lavin GI, Francis T. The antigenic potency of epidemic influenza virus following inactivation by ultraviolet radiation. *J Exp Med.* 1940;72(6):729-45.
4. Horsfall FL, Lennette EH, Rickard ER. A Complex vaccine against influenza virus: quantitative analysis of antibody response produced in man. *J Exp Med.* 1941;73(3):335-55.
5. Hirst GK, Rickard ER, Whitman L, Horsfall FL. Antibody response of human beings following vaccination with influenza viruses. *J Exp Med.* 1942 ;75(5):495-511.
6. Eddy BE. A study of influenza virus vaccines by a serum-virus neutralization test and by active immunization. *J Immunol.* 1947;57(2):195-202.
7. Salk JE, Suriano PC. Importance of antigenic composition of influenza virus vaccine in protecting against the natural disease; observations during the winter of 1947-1948. *Am J Public Health Nations Health.* 1949;39(3):345-55.
8. Weller TH, Cheever FS, Enders JF. Immunologic reactions following the intradermal inoculation of influenza A and B vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1948 ;67(1):96-101.
9. Pool BB. Does the effectiveness of influenzal and rickettsial vaccines justify their use? *N C Med J.* 1948;9(6):304-7.
10. Blanton WB, Sutphin AK. Influenza virus vaccine, types A and B; experience with it in cold prevention. *Va Med Mon (1918).* 1948 ;75(12):607-9.
11. Lienke RI, Crump EP, Adams JM. Vaccination against influenza A and B; a comparison of reactions, doses and titer responses of two different vaccines in infants and children. *N Engl J Med.* 1948;238(17):593-5.
12. Bruyn HB, Meiklejohn G, Brainerd H. Influenza vaccine; a study of serologic responses and incidence of reactions following subcutaneous and intradermal inoculation. *Am J Dis Child.* 1949 Feb;77(2):149-63.
13. Quilligan JJ Jr, Francis T Jr, Minuse E. Reactions to an influenza virus vaccine in infants and children. *Am J Dis Child.* 1949;78(3):295-301.
14. Friedewald WF. Enhancement of the immunizing capacity of influenza virus vaccines with adjuvants. *Science.* 1944;99(2579):453-4.
15. Friedewald WF. Adjuvants in immunization with influenza virus vaccines. *J Exp Med.* 1944 Dec 1;80(6):477-91.
16. Salk JE. Studies on the antigenicity, in man, of calcium phosphate adsorbed influenza virus; with comments on the question of dose of virus needed in vaccines for human use. *J Immunol.* 1947 Dec;57(4):301-21.
17. Stanley WM. The preparation and properties of influenza virus vaccines concentrated and purified by differential centrifugation. *J Exp Med.* 1945;81(2):193-218.
18. Ratner B, Untracht S. Allergy to virus and rickettsial vaccines; allergy to influenza A and B vaccine in children. *Am Med Assoc.* 1946;132(15):899-905.
19. Salk JE. Reactions to concentrated influenza virus vaccines. *J Immunol.* 1948;58(4):369-95.
20. OMS. How recommendations are made on the composition on influenza vaccine. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/influenza/qanda_vaccinerechow.pdf. Consultado el 6 de septiembre de 2010.
21. OMS: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-16 northern hemisphere influenza season. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2015_16_north/en/ Consultado el 16 de septiembre de 2015
22. EMA. Pre-submission: Regulatory and procedural guidance. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000089.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027254.

Consultado 12 de septiembre de 2010.

23. EMA. Clinical efficacy and safety guidelines introduction. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027549. Consultado el 12 de septiembre de 2010.
24. EMA. CPMP. Harmonization of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003945.pdf Consultado el 6 de septiembre de 2010.
25. CDC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014 MMWR 2013; 62 (RR 7)
26. Gupta V, Earl DJ, Deem MW. Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance. *Vaccine* 24 (2006): 3881–3888
27. Polanda GA, Ovsyannikovaa IG, Jacobsonb RM. Immunogenetics of seasonal influenza vaccine response. *Vaccine* 26S (2008) D35–D40
28. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, Rotthoff J, Boulton M and Victor JC. Comparative Efficacy of Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. *N Engl J Med* 2009;361: 1260-7.
29. Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a nonadjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine* 2003;21:4234–7.
30. [Herzog C](#), [Hartmann K](#), [Künzi V](#), [Kürsteiner O](#), [Mischler R](#), [Lazar H](#), [Glück R](#) Eleven years of Inflflexal V-a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine*. 2009;27(33):4381-7.
31. Ficha técnica Vaxigrip®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61108/FT_61108.pdf Consultado 20 de septiembre de 2015
32. Ficha técnica Optaflu®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/107394010/FT_107394010.pdf Consultado 20 de septiembre de 2015
33. Simpson CR, Lone NI, Kavanagh K, Ritchie LD, Robertson C, Sheikh A, McMenamin J. Trivalent inactivated seasonal influenza vaccine effectiveness for the prevention of laboratory-confirmed influenza in a Scottish population 2000 to 2009. *Euro Surveill*. 2015;20(8):pii=21043. Article DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.8.21043>
34. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines *Vaccine*.2003: 1769–75.
35. Gupta V, Earl DJ, Deem MW. Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance. *Vaccine*.2006: 3881–88.
36. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine* 26S (2008) D17–D22.
37. Palache B. New vaccine approaches for seasonal and pandemic influenza. *Vaccine* 26 (2008) 6232–36.
38. Jose Rameta C. Weil-Olivier, W. Sedlak C Influenza vaccination: The paediatric perspective. *Vaccine*.2007: 780–787.
39. Jefferson Tom, Rivetti Alessandro, Harnden Anthony, Di Pietrantonj Carlo, Demicheli Vittorio. Vacunas para la prevención de la gripe en niños sanos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

40. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Influenza: Recommendations for Influenza Immunization of Children, 2007_2008. *Pediatrics* 2008;121:e1016-e1031
41. ECDC. Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. TECHNICAL REPORT OF THE SCIENTIFIC PANEL ON VACCINES AND IMMUNISATION. Stockholm, January 2007. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0701_TER_Scientific_Panel_on_Vaccines_and_Immunisation.pdf Consultado 20 de septiembre de 2015
42. Nokleby H, Nicoll A. Risk groups and other target groups – preliminary ECDC guidance for developing influenza vaccination recommendations for the season 2010-11. *Euro Surveill.* 2010;15(12):pii=19525. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19525>. Consultado 20 de septiembre de 2015
43. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Stockholm: ECDC; 2012.
44. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub4.
45. Puig-Barberà J, Mira-Iglesias A, Tortajada-Girbés M, López-Labrador FX, Belenguer-Varea A, Carballido-Fernández M, Carbonell-Franco E, Carratalá-Munuera C, Limón-Ramírez R, Mollar-Maseres J, del Carmen Otero-Reigada M, Schwarz-Chavarri G, Tuells J, Gil-Guillén V, for the Valencia Hospital Network for the Study of Influenza and Respiratory Viruses Disease. Effectiveness of influenza vaccination programme in preventing hospital admissions, Valencia, 2014/15 early results. *Euro Surveill.* 2015;20(8):pii=21044. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21044>
46. Pebody RG, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Thompson C, von Wissmann B, Green HK, Cottrell S, Johnston J, de Lusignan S, Moore C, Gunson R, Robertson C, McMenemy J, Zambon M. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 mid-season results. *Euro Surveill.* 2015;20(5):pii=21025. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21025>
47. Dabrera G, Zhao H, Andrews N, Begum F, Green HK, Ellis J, Elias K, Donati M, Zambon M, Pebody R. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill.* 2014;19(45):pii=20959. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20959>
48. Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE et al. Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Sep 22. pii: 201416569. [Epub ahead of print]
49. Health Council of the Netherlands. Vaccination of pregnant women against seasonal influenza 2010–2011. Health Council of the Netherlands: The Hague; 2010. Disponible en: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201014.pdf> Consultado 20 de septiembre de 2015
50. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lévy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, Zanoni G, Berra P, Salmaso S, O’Flanagan D, O’Flanagan D, on behalf of the VENICE project gatekeepers group. National Seasonal Influenza Vaccination Survey in Europe, 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(43):pii=19017. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19017>.
51. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vacunas para la prevención de la gripe en ancianos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Consultado 22 de septiembre de 2015

52. Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A, the cycEVA Study Team. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network—Pilot case-control studies using different control groups, 2008–2009 season, Spain. *Vaccine*.2010. 16: 2903-7.
53. Puig-Barberá J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal A. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine* 23 (2004) 283–289.
54. Puig-Barberá J, Díez-Domingo J, Belenguier Varea A, Schwarz Chavarri G, Lluch Rodrigo JA, Pérez Hoyos S, González Vidal D. Effectiveness of MF59TM-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007: 7313–21
55. Moreno J, De la Hoz F, Rico A, Cotes K, Porrás A. Efectividad de la vacuna contra influenza: metanálisis de literatura. *Biomédica* 2009;29:87-97
56. Monto AS, Ansaldib F, Aspinall R, McElhanejd JE, Montañó LF, Nichol KL, Puig-Barberà J, Schmitti J, Stephensonk I. Influenza control in the 21st century: Optimizing protection of older adults. *Vaccine* 2009: 5043–53
57. Nicoll A, Ciancio BC, Tsovala S, Blank PR, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13(43):pii=19018. Disponible online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19018>. Consultado 22 de septiembre de 2015
58. Osterholm MT. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2012 (12); 36 - 44,
59. Nokleby H, Nicoll A. Risk groups and other target groups – preliminary ECDC guidance for developing influenza vaccination recommendations for the season 2010-11. *Euro Surveill*. 2010;15(12):pii=19525. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19525> Consultado 25 de septiembre de 2015
60. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2
61. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006218. DOI: 10.1002/14651858.CD006218.pub2.
62. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.pub2.
63. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD000364. DOI: 10.1002/14651858.CD000364.pub4.
64. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005050. DOI: 10.1002/14651858.CD005050.pub2
65. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:1771–6
66. Weinberg A, Boulware D, Dighero B, Orban T, the Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Effect of abatacept on immunogenicity of vaccines in individuals with type 1 diabetes. *Vaccine* 31 (2013) 4791– 4794
67. Cheuk DKL, Chiang AKS, Lee TL, Chan GCF, Ha SY. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD006505. DOI: 10.1002/14651858.CD006505.pub2.

68. Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006484. DOI: 10.1002/14651858.CD006484.pub3.
69. Prevención y vigilancia de la gripe en Comunitat Valenciana. Temporada 2014-15. Informe de Salud nº 148. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat.; 2015. En prensa
70. Alguacil-Ramos AM, Garrigues-Pelufo TM, Muelas-Tirado J, Portero-Alonso A. Pérez-Panadés J, Fons-Martínez J. Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011. Rev Esp Quimioter 2015;28(4): 193-199
71. World Health Organization. Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. May 2013. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf Consultado el 17 de septiembre de 2015
72. EMA. Twenty-second pandemic pharmacovigilance update. 19 August 2010 EMA/527985/2010 Patient Health Protection. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf Consultado 9 de septiembre de 2015.
73. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. Oct. 2009. Disponible en: http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm
74. James JM1, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr. 1998 Nov;133(5):624-8.
75. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) for 2010-2011. CCDR 2010. 36, ACS 6.
76. Influenza vaccination. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx Consultado 17 de septiembre de 2015
77. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe Temporada 2015-2016. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe2015_2016.pdf
78. Protocolo de vacunación antigripal en Comunidad Valenciana. Dirección General de Salud Pública. Temporada 2015/16. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/rvn>