DOCUMENTO DE REFLEXIÓN SOBRE LA

vacunación antigripal tetravalente

Amós García[1], Javier Aristegui[2], David Moreno[2], Esther Redondo[3], Isabel Jimeno[4], Manuel García Cenoz[5], José Antonio López Trigo[6]

1. *Asociación Española de Vacunología*
2. *Asociación Española de Pediatría*
3. *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria*
4. *Sociedad Española de Médicos generales y de familia*
5. *Sociedad Española de Medicina preventiva, Salud Pública e higiene*
6. *Sociedad Española de Geriatría y Gerontología*

ESTE DOCUMENTO
Cuenta con el respaldo de:

SEMERGEN Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria AP

aev Asociación Española de Vacunología

SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

AEP Asociación Española de Pediatría

Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene

Sociedad Española de Geriatría y Gerontología

Documento de reflexión sobre la vacunación antigripal tetravalente

© De los autores

Número de Depósito legal: V307-2019

Este documento ha sido elaborado por iniciativa de la Asociación Española de Vacunología (AEV), con la colaboración de Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) y Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). El proyecto y la publicación de este documento han sido financiados mediante patrocinio de Sanofi-Aventis S.A. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en el corresponden exclusivamente a sus autores. Sanofi-Aventis S.A. declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de las mismas.

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

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

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

Contenido

1 **Introducción** 3

2 **Los retos de la vacunación frente a la gripe** 4

2.1 El problema de una diana que se mueve: el porqué del rediseño periódico de las vacunas 4

2.2 La composición de las vacunas: de las monovalentes a las tetravalentes 6

2.3 La gripe B: el quid de la vacuna tetravalente 6

2.3.1 La aparición de los linajes de virus B..... 6

2.3.2 La epidemiología del virus de la gripe B 7

2.3.3 Importancia sanitaria de la gripe B: casos graves y mortalidad..... 11

2.3.4 La impredecibilidad de la circulación de los linajes de gripe B 13

2.3.5 La protección cruzada entre los dos linajes B..... 15

3 **La vacuna tetravalente como nueva estrategia de prevención**..... 18

4 **Datos que avalan el uso de vacunas tetravalentes inactivadas**..... 19

4.1 Nivel de protección y seguridad de las vacunas tetravalentes de virus fraccionados..... 19

4.1.1 Inmunogenicidad como estimación del nivel de protección 19

4.1.2 Seguridad 20

4.2 Análisis de las evaluaciones económicas sobre la utilización de vacunas tetravalentes..... 20

5 **Recomendaciones internacionales de vacunación antigripal tetravalente** .. 24

6 **Conclusiones y propuestas**..... 25

7 **Bibliografía** 26

1 Introducción

La gripe estacional es una infección respiratoria aguda que puede afectar a personas de todas las edades y constituye una importante carga para la salud pública en términos de morbilidad, mortalidad y costes relacionados[1,2]. Las epidemias de gripe estacionales presentan una incidencia anual que oscila entre el 5% y el 10% en adultos y entre el 20% y el 30% en niños, pero estas cifras ascienden en comunidades de convivencia cerradas, llegando hasta el 50%[3]. La organización mundial de la salud (OMS) estima que se dan entre 3 y 5 millones de casos graves de gripe cada año en todo el mundo y, según modelos recientes[4], la mortalidad por causas respiratorias asociada a la gripe podría alcanzar entre 290 000 y 650 000 muertes anuales[5] (4,0-8,8 muertes por cada 100 000 habitantes[4]). En la misma línea, el estudio *Burden of Communicable Diseases in Europe*[6] destacó, según datos recogidos entre 2009 y 2013, que la gripe representaba la mayor carga de todas las enfermedades infecciosas comunicables del Espacio Económico Europeo, con un 30% del total en términos de AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) (Figura 1).

Figura 1. *Representación de la carga entre 2009 y 2013 de algunas enfermedades infecciosas seleccionadas, en términos de mortalidad e incidencia, en el Espacio Económico Europeo*

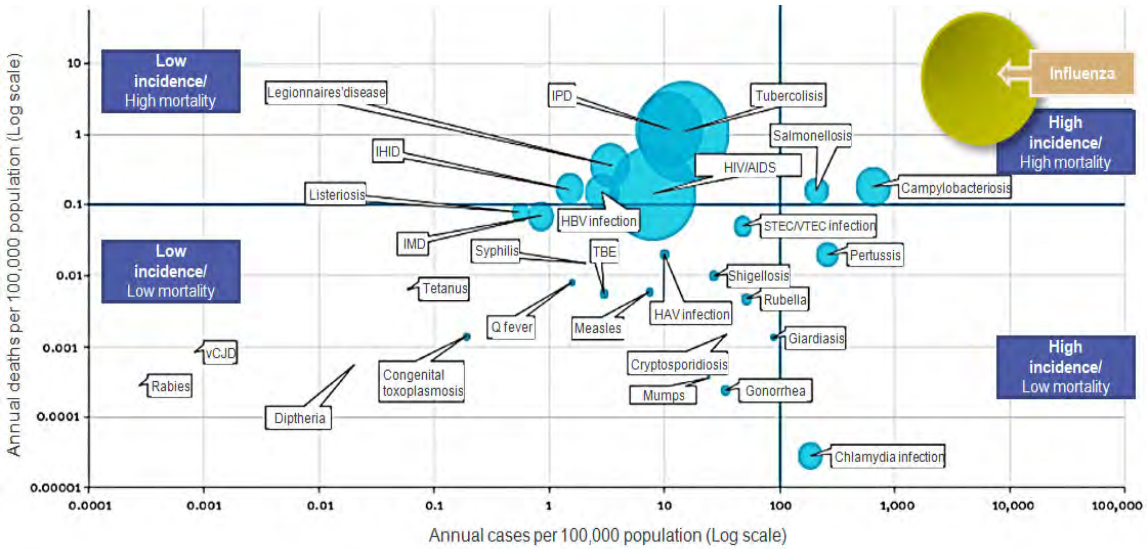


*Figura extraída y adaptada del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), en la que se destaca la posición de la gripe (*influenza*) en rojo en el área que representa máximos valores de tasas de muerte anual y de incidencia anual. El tamaño del globo representa la carga relativa de cada enfermedad infecciosa estudiada.*

Dada su importancia en términos globales de salud, la gripe estacional es objeto de investigación constante, lo que supone una continua renovación de la literatura en el campo. Por ello, este grupo de trabajo publicó recientemente un *Documento de*

actualización y reflexión sobre vacunación antigripal en España[1,2], en el que se hacía una revisión sobre la actualidad del conocimiento científico sobre la gripe estacional; en particular, los datos epidemiológicos recientes y el impacto social y económico. Se revisaron los datos que fundamentan la clasificación de grupos con riesgo de complicaciones. Dicho trabajo permitió sugerir medidas para mejorar la cobertura vacunal frente a la gripe en España, para alcanzar al menos el mínimo del 75% recomendado por la OMS[1,2].

El documento actual pone el foco sobre las vacunas tetravalentes frente a la gripe estacional, cuya disponibilidad es relativamente reciente, y sobre las que existe cierto debate científico y económico. Se resume la literatura reciente sobre el tema y se realiza una reflexión sobre la utilidad de estas vacunas. Para una revisión actualizada sobre la enfermedad y sus generalidades, remitimos al lector al documento anteriormente citado y a su resumen ejecutivo[1,2].

2 Los retos de la vacunación frente a la gripe

En la actualidad, está ampliamente documentado que la vacunación antigripal es la forma más efectiva de prevenir la enfermedad y sus complicaciones, reduciendo el número de hospitalizaciones por complicaciones y la mortalidad, especialmente en personas mayores[2,7]. Ahora bien, el abordaje actual de la prevención mediante vacunación conlleva una serie de dificultades relacionadas con características del virus de la gripe (mutabilidad y epidemiología) y de nuestro sistema inmunitario, que son el fundamento de la evolución del diseño de las vacunas en cuanto a composición antigénica. En las próximas secciones se realizará un breve repaso de los motivos que justifican plantearse en la actualidad la utilidad de una vacuna que contiene antígenos de 4 cepas de virus.

2.1 *El problema de una diana que se mueve: el porqué del rediseño periódico de las vacunas*

El virus de la gripe pertenece a la familia *Orthomyxoviridae.* Está constituido por un ARN monocatenario segmentado[8], y unas proteínas asociadas a la membrana, hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N)[9], en las cuales se basa su caracterización y, en el caso de la hemaglutinina, el diseño de las vacunas actuales. Se dividen en 3 tipos

(A, B y C), con un cuarto tipo D que afecta al ganado[10,11]. Los principales responsables de la enfermedad en humanos son los tipos A y B, que son genética y estructuralmente similares; sin embargo, estos tipos difieren en su marco evolutivo y su ecología y su epidemiología en humanos[12], lo que hace que se tengan que tener en cuenta de forma diferenciada. El virus tipo C tiene escasa importancia clínica.

La virulencia del virus de la gripe viene dada por su extraordinaria variabilidad antigénica y capacidad de mutación, que sucede mediante dos mecanismos bien descritos[3,13,14]:

a) Los **cambios antigénicos (variantes mayores)**, que suponen la aparición de un nuevo virus gripal con proteínas H y N nuevas y totalmente diferentes de las que han presentado los virus que han circulado en los años anteriores. Determina la aparición de un subtipo nuevo de virus de la gripe, frente al cual la población no presenta inmunidad alguna. Los cambios antigénicos solo se dan en los virus A, debido a su capacidad de infectar a huéspedes no humanos, y este hecho los hace únicos responsables de las pandemias de gripe.

b) La **deriva antigénica (variantes menores)**, que consiste en la acumulación de mutaciones puntuales en determinadas regiones antigénicas de las glucoproteínas de superficie H y N. Esta deriva es un mecanismo evolutivo más *lento* y se da en todos los tipos/subtipos de virus de la gripe, pero con patrones diferenciados según el subtipo de virus A y según el linaje de B.

La aparición de nuevos virus como resultado de estos mecanismos es lo que hace necesaria la inclusión de virus diferentes al diseñar la vacuna en cada nueva temporada gripal.

El abordaje actual es provocar, mediante exposición a los antígenos de la vacuna, la generación de anticuerpos contra la cabeza globular de la hemaglutinina[15]. Estos anticuerpos interfieren con la unión del virus a sus receptores de superficie celular y son capaces de neutralizar la infección por sí mismos. Ahora bien, la cabeza de la hemaglutinina es precisamente la parte más variable del virus, el cual puede evolucionar para evadir la inmunidad generada por la vacunación o una infección previa[15]. Sabemos además que, durante los períodos interpandémicos, cada variante antigénica va reemplazando a su predecesora, frente a la cual la población ha ido presentando inmunidad progresivamente. En definitiva, aunque la vacunación frente a

la gripe o contraer la enfermedad produce, en principio, una inmunidad a largo plazo frente a la misma cepa o cepas similares del virus, la mayor parte de la población no se enfrenta a la misma a lo largo de su vida[16]. De hecho, importantes cambios en la circulación de variantes de virus han llevado al replanteamiento de las vacunas desde la primera aparición de la monovalente cuando se aisló el virus de la gripe.

2.2 *La composición de las vacunas: de las monovalentes a las tetravalentes*

Hace más de 75 años se desarrollaron las vacunas monovalentes frente a la gripe A/H1N1, y ya en los años 40, con el aislamiento y caracterización inicial del virus de la gripe, se desarrollaron vacunas bivalentes con los tipos de virus AH1 y B[17]. Aparecieron más subtipos de A y tres de ellos (el H1N1, el H2N2 y el H3N2) han mantenido en algún momento su circulación en humanos[18]. Sin embargo, desde los 70, solo el A(H1N1) y A(H3N2) han permanecido endémicos[19]. Al comprobarse en esa década que eran dos los subtipos de A que presentaban cocirculación entre la población mundial, el H1 y el H3, y que no había protección cruzada entre ellos, en 1978 surgieron las vacunas trivalentes, con antígenos de tres cepas de virus (dos de tipo A –A/H1N1 y A/H3N2– y una de tipo B)[17], que ha sido el estándar hasta la fecha.

La vacuna actualmente se formula según la circulación de los virus gripales en la temporada anterior, registrada por la red GISRS (*Global Influenza Surveillance and Response System*) formada por 144 Centros Nacionales en todo el mundo[20]. Con estos datos, junto con los estudios de efectividad del GIVE (*Global Initiative for Vaccine Effectiveness)*, la OMS emite las recomendaciones oficiales para la siguiente temporada del Hemisferio Norte y del Hemisferio Sur[21]. Desde su desarrollo, la vacuna trivalente ha sido la principal estrategia de prevención frente a la gripe estacional. Sin embargo, desde hace dos décadas, nos encontramos ante una nueva situación con los virus de la gripe B, que dio lugar al desarrollo de una vacuna tetravalente con antígenos de dos cepas de B, sumadas a los dos subtipos A.

2.3 *La gripe B: el quid de la vacuna tetravalente*

2.3.1 La aparición de los linajes de virus B

Los virus de la gripe tipo B solo infectan a humanos, y su mecanismo de evolución es la deriva antigénica. Por ello, desde que se los monitoriza, su evolución ha sido más lenta que la del virus A, especialmente comparado con el subtipo H3N2[22].

En los años 80, el tipo B desarrolló *divergencia genética*, basada en el dominio HA1 del gen de la hemaglutinina y pasó a tener dos linajes: **Yamagata** (el más "parecido" al original) y **Victoria** (el "nuevo")[13,18,23,24]. Desde 2001 circulan dos linajes de B con unas características antigénicas muy diferenciadas. La incidencia relativa de cada uno varía ampliamente según la estación y la región geográfica, como se verá en el punto 2.3.2.

El desarrollo de la vacuna trivalente se debió a que se verificó la cocirculación de los subtipos H1 y H3 de gripe A, y que la vacunación frente a una cepa no inducía protección cruzada para la otra[17]. Estas mismas razones son las que inicialmente dieron lugar a la consideración de que las vacunas trivalentes podrían mejorar su protección si se incluyen ambos linajes B[25-29], pues diversos autores han debatido la escasa protección cruzada en la inmunidad frente a cepas de los distintos linajes de B[26,28,30-32]. En dos meta-análisis[33,34], se estableció que dicha protección cruzada está en torno al 50%. En el mejor de los casos, es siempre menor a la protección directa, aproximadamente un 20-25% menos[33,34].

2.3.2 La epidemiología del virus de la gripe B

2.3.2.1 La gran variabilidad de la carga de gripe B

Durante décadas, la gripe B ha recibido escasa atención si comparamos con la gripe A, cuyos subtipos han sido responsables de las pandemias[23,35,36]. Existen diversas lagunas de conocimiento en cuanto a la epidemiología global y la carga de la gripe B, especialmente en cuanto a la caracterización de linajes circulantes[36,37]. Se ha descrito que, durante los periodos interpandémicos, los casos de gripe B pueden representar una proporción considerable del total de una temporada epidémica, e incluso ser una de las principales causas, con una periodicidad de cada 2-4 años[38]. No obstante, lo más destacable de los datos de algunas revisiones, es la ausencia de patrones de circulación que permitan predecir la incidencia de la gripe B[25,35,36]. Ambas cuestiones se hacen evidentes también con los datos disponibles de España. Una reciente recopilación de datos del Sistema de Vigilancia de Gripe de España (SVGE) desde la temporada 2007/08 hasta la 2016/17 ha detallado la contribución de la gripe B a las epidemias estacionales en nuestro país[37], junto con la información pública del informe del SVGE de la temporada 2017/18[39] (Figura 2), se observa que el virus B ha supuesto la mayor carga de gripe cada 5 años en los últimos 11, en cuanto a porcentaje de cepas analizadas (al superar el 50% en tres temporadas) y ha constituido una proporción no despreciable de cepas en otras cuatro (entre el 26% y el 32%).

Figura 2. *Carga de gripe por tipos A y B en España desde 2007/08 hasta 2017/18*[37,39]

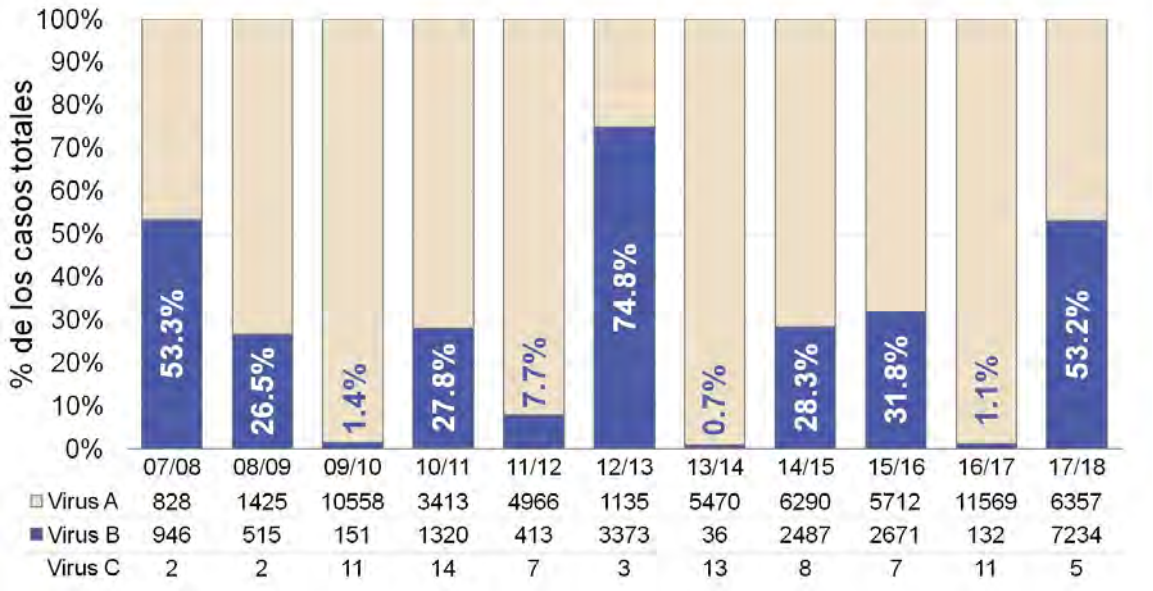


Figura construida a partir de los datos del SVGE recopilados por Ortiz de Lejarazu et al.[37] *y el informe del ISCIII (SVGE) de la temporada 2017/18*[39]

La proporción relativa de casos de gripe B sobre el total varía considerablemente cada temporada, pero también según área geográfica, tal y como ponen de manifiesto recopilaciones de datos de prevalencia de algunos países[25,35,36,40]. Esto se observa en la Figura 3, en la que se representan la proporción de gripe B respecto al total por temporada en los EE. UU. y Europa, según datos del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de los EE. UU. y de la plataforma europea EuroFlu entre 2001 y 2011, recogidos por Ambrose y Levin[25].

Figura 3. *Proporciones de gripe B en los EE. UU. y en Europa de la temporada 2001/02 a la temporada 2010/11 según el CDC y EuroFlu*

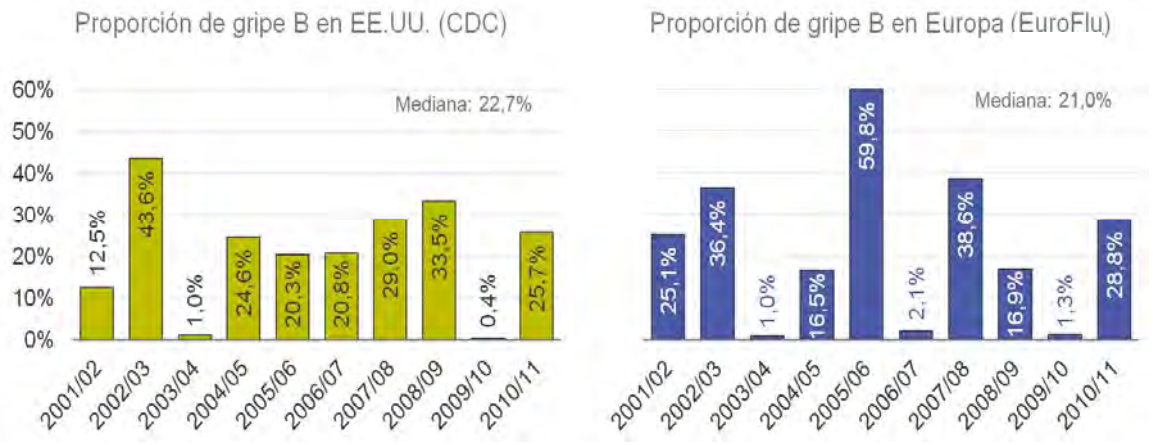


Figura creada a partir de los datos de Ambrose y Levin[25]

Se estima que la gripe B contribuye aproximadamente un 25% a la carga de gripe estacional en los EE. UU.[35], pero la variabilidad según temporadas es muy amplia.

Adicionalmente, algunos autores han publicado en los últimos años estudios nacionales o revisiones, tanto en países vecinos, como Francia[41,42] o Italia[32,43] como en Latinoamérica, Canadá o Asia-Pacífico[44-47], que ponen de manifiesto que la gripe B tiene una presencia no despreciable en todos los territorios y una carga imprevisible en cada temporada. Todos los autores de estos trabajos han coincidido en que la incidencia de la gripe B en la población merece ser tenida en consideración.

No obstante, no existe hasta la fecha un estudio sistemático de la epidemiología global de la gripe B. Esto es todavía una cuestión pendiente y necesaria para poder tomar decisiones efectivas y basadas en la evidencia sobre la composición de la vacuna antigripal y los períodos en los que convendría administrarla. Respecto a este punto, el *Global Influenza B Study (GIBS)*[40], analizó los datos disponibles sobre la epidemiología de la gripe B entre 2000 y 2013 en 26 países de todo el mundo, incluyendo ambos hemisferios y el cinturón intertropical (Figura 4). Los datos recogidos en el GIBS revelaron que la mediana de la proporción casos de gripe B en las epidemias estacionales entre 2001-2011, con los datos remitidos por cada país participante, era del 22% (rango intercuartílico: 8,3 - 37,7%).

Figura 4. *Países que participaron en el Global Influenza B Study*[40]

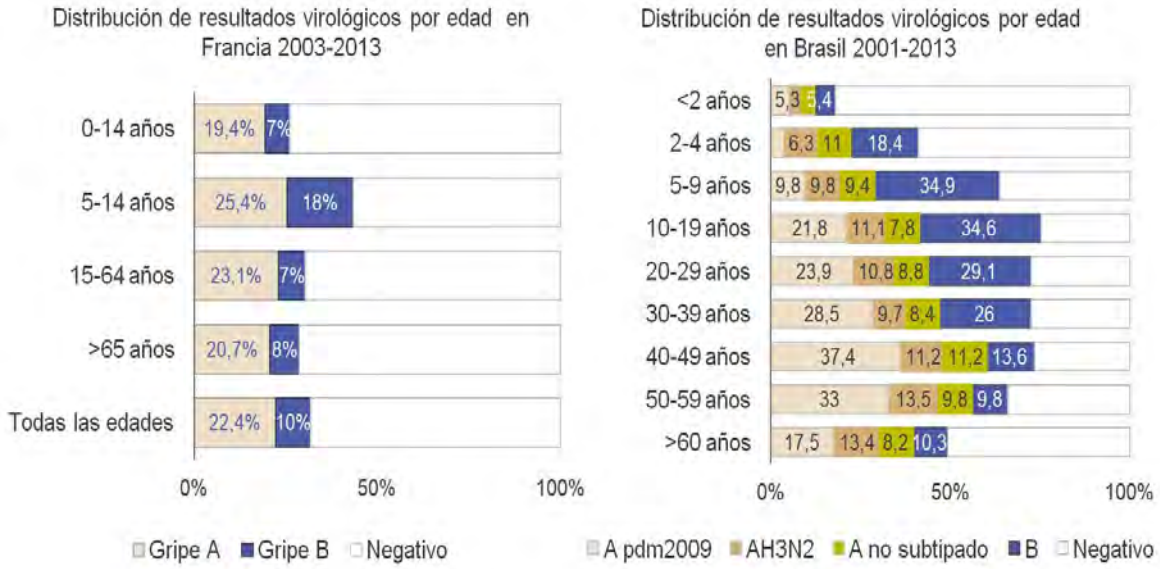
2.3.2.2 Incidencia por rango de edad

En la literatura se ha documentado que en la epidemiología de la gripe B existen particularidades de incidencia según la edad de la población. Se ha descrito que parece tener mayor incidencia en algunos países entre los niños y los adultos jóvenes (Figura 5)[26,40,42,45,46,48], algo que contrasta con los patrones de la gripe A. Si bien esto parece ser así en las temporadas en las que la gripe B no es de alta prevalencia, las "temporadas tipo", también se debe tener en cuenta que, cuando la gripe B presenta una carga importante en una temporada epidémica, lo hace en toda la población independientemente de la edad. Tenemos un ejemplo reciente precisamente en esta última temporada 2017/18 en España, con un 53,2% de gripe B en los casos detectados, en la que la B ha sido la responsable mayoritaria de hospitalizaciones (57% casos de gripe confirmada) y muertes (59%) en todos los grupos de edad[39].

Las observaciones de algunos estudios nacionales de incidencia de gripe B como los mostrados en la Figura 5 están en línea con los del GIBS[40], en el cual se halló que la proporción de casos de gripe B era significativamente más alta en el grupo de edad de 5-17 años, mientras que la de gripe A se concentraba en el grupo de edad de 18-64 años en la mayoría de los países.

Los datos del SVGE sobre la epidemiología de la gripe en España no incluyen la incidencia global de la gripe B según grupos de edad[37,49], pero podría previsiblemente seguir este patrón y tener importancia en edades más jóvenes, además de su importancia en edades avanzadas y el riesgo de complicaciones en este grupo, como ya detallaban Lopez Trigo et al.[50] en un reciente documento de posicionamiento sobre la vacuna tetravalente en mayores. Recientemente se ha publicado un análisis de las dos últimas temporadas (2016/17 y 2017/18) cuyo objetivo era esclarecer diferencias en el patrón de infecciones de gripe según franjas etarias dependiendo del linaje de B predominante[51]. Este análisis, que por primera vez pone el foco en la infección de gripe B según edades en España revela que, en estas temporadas, la gripe B afectó a todas las edades, pero con especial predilección por niños menores de 14 años cuando predominó el linaje Victoria (2015/16) y en los mayores de 65 años cuando circuló mayoritariamente el linaje Yamagata (2017/18).

Figura 5. *Proporción según rango de edad de tipos de gripe en casos confirmados virológicamente en algunos estudios nacionales*



Figuras traducidas y adaptadas de Mosnier et al. (material suplementario)[42] y Nogueira Castro de Barros et al.[46]

2.3.3 **Importancia sanitaria de la gripe B:** casos graves y mortalidad

La enfermedad causada por el virus B de la gripe es similar a la causada por el tipo A, pues en principio presentan la misma clínica, gravedad, duración y tasas de hospitalización, y globalmente tampoco hay diferencias en las complicaciones que pueden aparecer[41,52,53]. Sin embargo, los datos sobre hospitalizaciones, curso clínico y tratamiento de la gripe B son escasos y es difícil extraer informaciones concluyentes sobre esos detalles. Existen diversos artículos que destacan que, en algunas epidemias anuales, gran parte del impacto sanitario de la gripe B se debería a las complicaciones, ingresos hospitalarios y exceso de mortalidad asociada a la infección por este virus en adultos mayores, tal y como se observó en esta última temporada epidémica 2017/18 en España[39] y también se recoge en el reciente documento de posicionamiento sobre el uso de la vacuna tetravalente en personas mayores en España[50]. De hecho, se ha documentado una razón de incidencia de infarto de miocardio en los 7 días siguientes a la confirmación de infección por virus de la gripe B (10.11; IC 95%, 4,37- 23,38), casi dos veces superior a la estimada para la infección por gripe A (5.17; IC 95%, 3.02-8.84)[54]. López Trigo et al.[50] destacan que un estudio de modelización determinó que, en términos de AVAD, la carga de la enfermedad por gripe B en mayores de 65 años era 100 veces la del grupo de edad entre 18-64 años. En comparación, dicho aumento era solo de 50 veces en el caso de la gripe A[55].

En este sentido, en España se recoge información general de los casos graves hospitalizados por gripe de una red de hospitales participantes desde 2010, y queda reflejada en los informes anuales del SVGE.

Tabla 1. *Caracterización virológica de los casos hospitalizados por gripe confirmada en España desde 2010*

	2010 /11	2011 /12	2012 /13	2013 /14	2014 /15	2015 /16	2016 /17	2017 /18
Ingresados	**1618**	**609**	**525**	**2475**	**1724**	**3101**	**2847**	**5977**
Virus A	92,6%	95,0%	48,0%	99,2%	76,6%	85,1%	99,1%	45,9%
Virus B	7,1%	5,0%	**52,0%**	0,7%	**23,3%**	**14,8%**	0,9%	**54%**
Virus C	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,1%
Fallecidos	**190**	**50**	**54**	**301**	**262**	**352**	**464**	**991**
Virus A	95,0%	96,0%	50,0%	99,3%	80,0%	90,0%	99,3%	59%
Virus B	5,0%	4,0%	**50,0%**	0,7%	**20,0%**	**10,0%**	0,7%	**41%**

Datos recopilados de los informes anuales correspondientes del SVGE[49]; NI, no informado

La información del tipado de los virus, que resumimos en la Tabla 1, permite observar que se ha dado una proporción de ingresos con gripe B superior al 50% en aquellas temporadas en las que la circulación del virus fue mayor que la de tipo A (temporadas 2012/13 y 2017/18, ver en la Figura 2). Sin embargo, no se publican datos del tipo B en cuanto a la edad de los afectados y las complicaciones que pudieran presentar.

En cuanto a mortalidad, se ha estimado que el 29% de las muertes por causa respiratoria asociada a gripe en una temporada tipo entre 1997 y 2009 en los EE. UU. se debieron a gripe B, pero la proporción ascendió hasta el 51-95% en las cuatro temporadas de alta circulación de este virus en ese periodo[56]. En particular, los datos del CDC recopilados por Ambrose y Levin muestran que, entre 2004 y 2011, la gripe B causó mortalidad en todos los grupos de edad en los EE. UU., pero representó una importante causa de muerte pediátrica por gripe, constituyendo entre el 13% y el 31% de las muertes totales por esta enfermedad en esas temporadas[25]. Finalmente, un análisis de casos pediátricos ingresados en 12 hospitales de Canadá mostró que la mortalidad asociada a gripe B entre 2004 y 2013 (ajustada por edad y estado de salud) había sido significativamente mayor que la de gripe A, y que más pacientes ingresados con gripe B que con A habían presentado alguna enfermedad crónica por la que tenían recomendada la vacunación antigripal[57].

En definitiva, los datos disponibles indican que la gripe B puede representar una importante carga sanitaria.

2.3.4 La impredecibilidad de la circulación de los linajes de gripe B

Otro aspecto a tener en cuenta es la presencia de dos linajes de virus B, para los que se considera que la protección cruzada resulta insuficiente, y la dificultad de predecir el linaje del virus que se debe incluir en la vacuna para la temporada siguiente[25,26,28,58]. Los datos epidemiológicos revelan que cada año uno de los 2 linajes B puede prevalecer sobre el otro en una temporada con un patrón tan impredecible como la propia carga de B; además, los 2 linajes pueden circulan conjuntamente en la misma temporada gripal.

La diferencia entre la cepa circulante de virus de la gripe y las incluida en la vacuna se conoce como discordancia antigénica (*mismatch* en la literatura anglosajona), que influye en la efectividad de la misma. En el caso del virus B, diversos trabajos han documentado tanto la circulación variable de los linajes de B como su concordancia o discordancia con la cepa B incluida en la vacuna trivalente de cada temporada. Ambrose y Levin[25] recogieron datos de circulación de los linajes de B desde 2001 a 2011 en los EE.UU. y Europa, mostrando dicha discordancia. Además de la co-circulación de ambos linajes en la mayoría de las temporadas, destaca particularmente que solo en el 50% de estas hubo concordancia con el más prevalente.

En este mismo sentido, el análisis de los datos de los 26 países analizados en el GIBS (2000-2013)[40] permitió determinar que hubo discordancia en el 25% de las temporadas en las que la gripe B representó más del 10% de los casos de gripe.

Una revisión sistemática de Tafalla et al. en 9 países Europeos entre 2002 y 2013[36] y diversos datos nacionales recientemente revisados por Lopez Trigo et al.[50] hacen referencia al problema de la discordancia, tal y como se muestra en la Tabla 2.

En el contexto reciente de España, los datos de las últimas temporadas revelan una situación similar de aparición de discordancia entre la cepa vacunal y la mayoritaria en diversas temporadas[37,50] (Figura 6).

Tabla 2. *Proporción de temporadas con discordancia entre la cepa vacunal de gripe B y la circulante en diversos países*

País/Región geográfica	Temporadas revisadas	Proporción discordancia
Estados Unidos	1999/00 a 2013/14	**50%**
Canadá	2001/02 a 2012/13	**50%**
Australia	2001 a 2014	**33%**
Europa	2003/04 a 2010/11	**50%**
Finlandia	1999/2000 a 2012/13	**32,3%**
Reino Unido	2001/02 a 2009/10	**50%**
Brasil	2002 a 2013	**41,6%**
Taiwán	2002/03 a 2011/12	**50%**
Hong Kong	2000 a 2010	**40%**

Construida a partir de datos recopilados por Lopez Trigo et al.[50]

Figura 6. *Discordancia entre el linaje de B predominante y el de la cepa contenida en la vacuna de las temporadas de 2007/08 a 2017/18 en España*

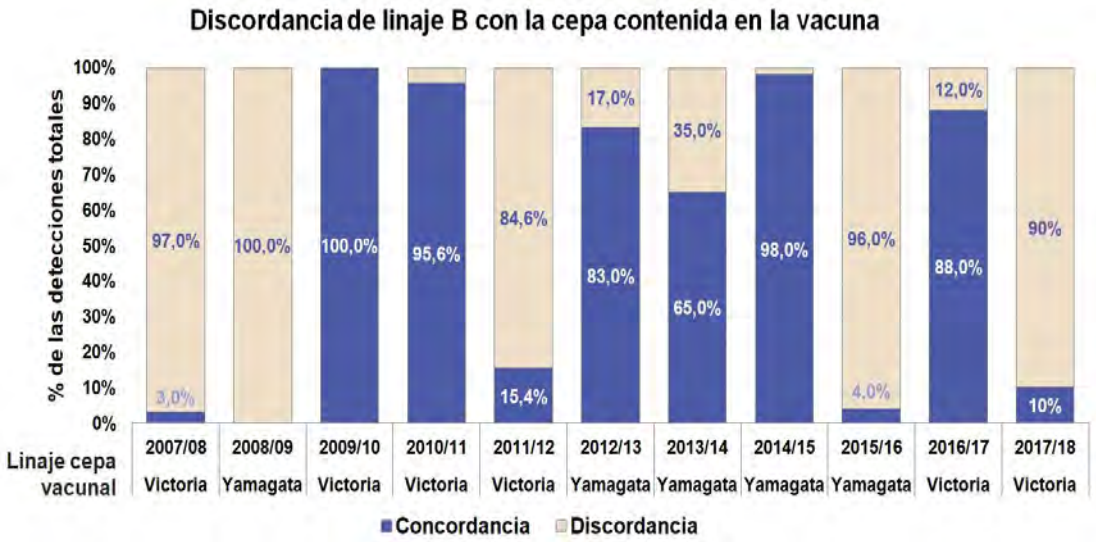


Figura construida con la recopilación de datos del SVGE de ortiz de Lejarazu et al.[37] *y los datos del informe anual del ISCIII-SVGE para la temporada 2017/18*[39]

Si analizamos esta discordancia teniendo en cuenta solo las temporadas en las que la circulación de B en España superó el 25% (Figura 2) y cuando el linaje discordante representaba más del 50% (Figura 6), observamos que en 4 de 7 temporadas apareció discordancia con la cepa vacunal (Tabla 3).

Tabla 3. *Discordancia en temporadas en las que el virus B ha representado más del 25% de los casos tipados en España*

	07/ 08	08/ 09	09/ 10	10/ 11	11/ 12	12/ 13	13/ 14	14/ 15	15/ 16	16/ 17	17/ 18
Incidencia de B (%)	53,3	26,5	1,4	27,8	7,7	74,8	0,7	28,3	31,8	1,1	53,2
Discordancia	**Sí**	**Sí**	-	No	-	No	-	No	**Sí**	-	**Sí**

Datos derivados de los informes anuales del SVGE de las temporadas mostradas[49]

2.3.5 La protección cruzada entre los dos linajes B

La discordancia entre el linaje de la cepa vacunal de B y el de la circulante en una temporada no sería un problema si la vacunación frente a uno de los linajes otorgara una adecuada protección cruzada frente a cepas del otro. Sin embargo, esto no parece ser así. No se ha establecido cuál es el nivel de protección cruzada entre los linajes B y de hecho, los datos al respecto son contradictorios, pues varían según región geográfica y estación epidémica[59]. Existen varios factores que afectan a esta protección: Por un lado, la distancia antigénica entre los linajes B, y por otro la protección residual en la población de exposiciones previas naturales o por vacunación a diversas cepas de B. En la Tabla 4 se muestran datos de algunos países de la Unión Europea tras la temporada 2015/16, en la que hubo discordancia con las vacunas trivalentes, con circulación mayoritaria o total de linaje Victoria cuando la cepa incluida para la vacuna frente a la gripe estacional era del linaje Yamagata. Estos resultados son ilustrativos de discrepancias en efectividad vacunal frente a gripe B, que revelan esta variabilidad en la protección cruzada.

Tabla 4. *Efectividad vacunal respecto a virus B en estudios de una temporada gripal con discordancia de linaje en las vacunas antigripales trivalentes (2015/16)*

País	Población	Linaje vacunal	Linaje B circulante	Efectividad vacunal de la trivalente respecto a B
Dinamarca[60]	>65 años Atención primaria Hospitalizados	Yamagata	88% B/Vic 12% B/Yam	4,1% (−22 a 24,7) *
Finlandia[61]	2 años Atención primaria y especializada	Yamagata	100% B/Vic	−1% (−122,8 a 54,2)
Reino Unido[62]	2-17 años Red centinela de atención primaria	Yamagata	Mayormente B/Vic	56,3% (−121,6 a 91,4)

**En este estudio la caracterización antigénica apoyó una ausencia de reactividad cruzada*

También, Skowronski et al.[63] analizaron datos de efectividad vacunal en Canadá de una vacuna trivalente que mantuvo la misma composición antigénica en dos temporadas consecutivas (2010/11 y 2011/12) en la que en la segunda temporada cocircularon los dos linajes de B. La efectividad en 2011/12 frente al linaje vacunal fue del 71%, y frente al otro circulante fue del 27%, lo que llevó a los autores a concluir que la protección cruzada era baja.

Dos metaanálisis mostraron una protección cruzada de alrededor de un 50%[33,34], Tricco et al.[33] en un meta-análisis de 8 ensayos clínicos determinaron una efectividad de la vacuna trivalente inactivada del 52% (IC 95% 19-72%) frente a cepa B del linaje no contenido en la vacuna. La protección directa frente al linaje incluido en la vacuna, se estimó en dicho estudio en un 77%, (IC 95% 18% a 94%) Por su parte, Díaz Granados et al. en otro meta-análisis que incluía 30 estudios estimaron esta efectividad frente a cepa de linaje B no concordante con el de la vacuna en el 49% (IC 95% 32,61%), con una protección frente a la cepa concordante del 71% (IC 95% 52-82))[64]. Es decir, en ambos metaanálisis, la protección frente a la cepa B concordante resultó entre un 22 y un 25% superior que la protección frente a la cepa B discordante.

En todo caso, hay que considerar de cara a futuro que la diferencia genética entre los linajes va en aumento, ya que la distancia genética es mayor conforme pasa el tiempo, lo cual en principio irá reduciendo la probabilidad de la protección cruzada[25,26,65]. Así, en esta situación en la que la predicción del linaje predominante en una temporada concreta entraña enorme dificultad y, con mucha frecuencia circulan ambos linajes, hace que la efectividad de las vacunas trivalentes en las temporadas con predominio de la circulación del virus B sea menor[25,26,28,32,65].

RESUMEN

- La enfermedad causada por los virus A y B de la gripe es similar, con misma clínica, gravedad, duración, tasas de hospitalización y complicaciones.

- La vacunación antigripal es la forma más efectiva de prevenir la enfermedad y sus complicaciones, pero la composición de la vacuna debe ser revisada en cada temporada debido a las altas tasas de mutación de los virus de la gripe.

- Las vacunas trivalentes, que representan el estándar de prevención en la actualidad contienen una única cepa de virus B, junto a dos de virus A (una de cada subtipo).

- Desde 2001, circulan a nivel mundial dos linajes de virus B antigénicamente diferentes, y los virus de uno y otro linaje pueden circular o cocircular en cada temporada, con carga y proporción variables e imprevisibles.

- Los datos hasta la fecha apuntan a que, tras inmunización a cepas de uno de los linajes, la protección cruzada frente a cepas del otro es muy variable. Por lo tanto, la cocirculación de una cepa de B del linaje no contenido en la vacuna, o la discordancia de la cepa vacunal con respecto a la predominante, supone una amenaza a la efectividad de la vacuna en esa temporada.

- Los datos apuntan a que la discordancia de linaje de la cepa de B vacunal y la predominante se da en torno al 50% de las temporadas.

3 La vacuna tetravalente como nueva estrategia de prevención

Por todo lo expuesto, en 2007 surgió la propuesta de agregar una segunda cepa B a las vacunas frente a la gripe. La OMS incluyó en 2012 la recomendación de introducir una segunda cepa de virus B para vacunas tetravalentes, una de cada linaje. Las vacunas tetravalentes estuvieron disponibles por primera vez en los EE. UU., en la temporada 2013-14[66] y progresivamente se han incorporado como opción en las recomendaciones de vacunación antigripal de diversos países[50,67]: Alemania, Reino Unido y Hong Kong en 2013, Brasil, Canadá, Francia e Italia en 2014, Australia y Bélgica en 2015 (Tabla 8). En España se aprobó la primera vacuna tetravalente inactivada en 2014 y actualmente hay tres vacunas autorizadas (Tabla 5).

Tabla 5. *Vacunas antigripales tetravalentes autorizadas en España en 2018*

Nombre	FF	Laboratorio	Inmunógeno	Edad	Vía
Fluarix Tetra®	SI	Glaxo Smith Kline	Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM
Fluenz Tetra®	S	Astra Zeneca	Viriones enteros / Atenuado	2 a 18 años	I
Vaxigrip Tetra®	SI	Sanofi Pasteur	Fraccionado / Inactivado	≥6 meses	IM / SC

Forma farmacéutica (FF): SI: suspensión inyectable en jeringa precargada, S: suspensión para vía intranasal. Vías: IM: vía intramuscular; I, intranasal; SCP: vía subcutánea

Tabla modificada de García et al.[1]

En la actualidad existen dos tipos de vacunas: la tetravalente de virus atenuados (LAIV, por su denominación en inglés) y la de viriones fraccionados inactivados (QIV, por su denominación en inglés). Todos los datos que se presentan en esta revisión proceden de estudios sobre vacunas QIV.

En cuanto a la composición de la vacuna estacional, desde la temporada 2013/14 hasta la 2017-2018 la OMS recomendó el uso de vacunas trivalentes y añadía una segunda cepa del otro linaje para las vacunas tetravalentes [21,68]. Sin embargo, en la temporada 2018/19, en la recomendación aparece en primer lugar la composición de las vacunas tetravalentes y le sigue la cepa seleccionada para vacunas trivalentes[69] (Tabla 6). Esto indicaría tendencia de la OMS hacia la propuesta de las vacunas tetravalentes. No obstante, es necesario tener en cuenta los datos científicos sobre la eficacia y seguridad de este diseño de vacuna y, en el contexto del gasto público, también su relación coste-efectividad.

Tabla 6. *Presentación de las recomendaciones de la OMS para la composición de la vacuna antigripal en el hemisferio norte en las temporadas 2017/18 y 2018/19*[25,68-71].

Recomendaciones 2017/2018	
Vacuna trivalente	
A (H1N1)pdm09	Cepa análoga a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
A (H3N2)	Cepa análoga a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
B (Victoria)	Cepa análoga a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)
Las vacunas tetravalentes incluirán una cepa B adicional:	
B (Yamagata)	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)

Recomendaciones 2018/2019	
Vacuna tetravalente	
A (H1N1)pdm09	Cepa análoga a A/Michigan/45/2015 análoga a (H1N1)pdm09
A (H3N2)	Cepa análoga a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus
B (Victoria)	Cepa análoga a B/Colorado/06/2017
B (Yamagata)	Cepa análoga a B/Phuket/3073/2013
Para las trivalentes, la cepa B recomendada es:	
B (Victoria)	Cepa análoga a B/Colorado/06/2017

Tabla reproducida de García et al.[1] *pdm09: cepa de la pandemia de 2009*

4 Datos que avalan el uso de vacunas tetravalentes inactivadas

4.1 Nivel de protección y seguridad de las vacunas tetravalentes de virus fraccionados

4.1.1 Inmunogenicidad como estimación del nivel de protección

En los ensayos clínicos de vacuna tetravalente inactivada en personas adultas se observó que la inmunogenicidad era comparable o significativamente mayor que la de la trivalente para las 3 cepas contenidas en ambas, y había una inmunogenicidad superior a la de la trivalente frente a la cepa B adicional[59,72-76]. Los ensayos de vacunas tetravalentes en niños a partir de 6 meses y en adolescentes han mostrado

igualmente buenos perfiles de inmunogenicidad[59,74,75,77-79]. Por lo tanto, incorporar una segunda cepa de B del otro linaje en principio proporciona una protección más amplia frente al virus B sin afectar al resultado frente a las otras tres cepas[72]. En los estudios de eficacia de las vacunas inactivadas en niños de 6 a 35 meses[80,81], se estimó una eficacia del 51-52% frente a gripe confirmada de cualquier gravedad, y del 60-69% frente a casos por cepas que coincidían con las de la vacuna. En el caso de la de virus atenuados, la eficacia era del 48,6 al 86% en niños de 6 a 35 meses (62,2-85,4% si eran cepas coincidentes con las de la vacuna) y del 93,4% al 87,1% en niños entre 15 y 71 meses [82].

No obstante, se debe tener en cuenta que la respuesta inmune está influida por características individuales, como la edad de la persona vacunada, entre otros factores. En este sentido, las tasas de seroconversión para las 4 cepas incluidas en las vacunas inactivadas, revisando los datos de las diferentes fichas técnicas de forma agregada, están entre el 68.8% y el 98.8% en niños entre 6 y 35 meses, 64,8%-91,4% hasta 18 años, 61,7%-77,5% en adultos y 45.2%-47,5% en mayores de 60 años. Para la vacuna tetravalente atenuada intranasal, la tasa de seroconversión en niños estuvo entre 3,9 y 6,3% para las cepas A (similar a la trivalente atenuada intranasal) y 38,4-44.9% para las B homólogas (similar a la trivalente intranasal)[83].

4.1.2 Seguridad

Una cepa más de virus en las vacunas tetravalentes hace que contengan un 33% más de antígeno que una vacuna trivalente estándar, por lo que en su desarrollo fue necesario considerar posibles problemas de seguridad derivados de una posible mayor reactogenicidad. Globalmente, en los ensayos clínicos se determinó que la vacuna tetravalente presentaba un perfil de seguridad aceptable y similar al de las vacunas trivalentes, incluyendo las reacciones adversas locales y sistémicas que, en su mayoría, son leves/moderadas y transitorias para cualquiera de las vacunas antigripales autorizadas[59,72-76]. Las reacciones de las que se ha informado con mayor frecuencia en todos los grupos de edad son el dolor en el lugar de inyección, mialgia, fatiga y dolor de cabeza. En adultos, también se ha documentado artralgia.

4.2 Análisis de las evaluaciones económicas sobre la utilización de vacunas tetravalentes

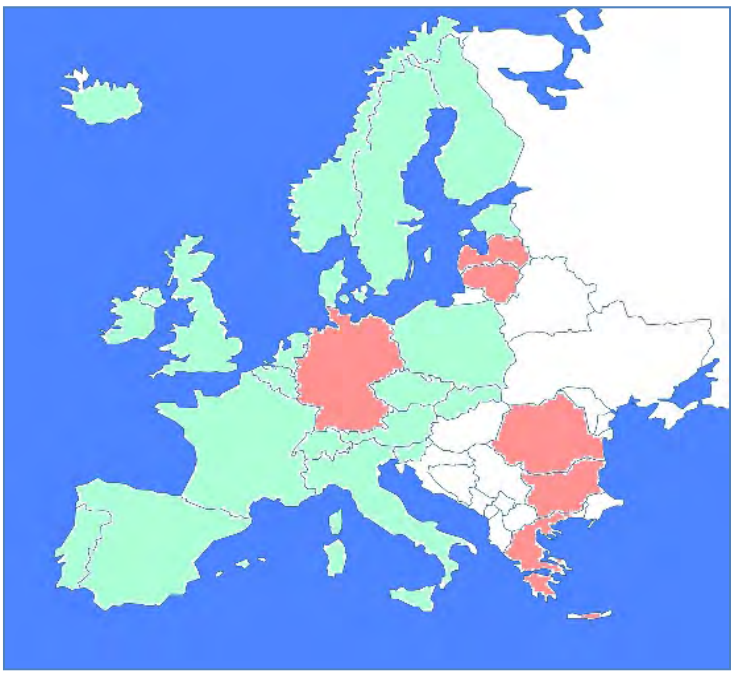
Si bien es cierto que la eficacia y la seguridad de la vacuna están clínicamente comprobadas, la evaluación económica es fundamental para la ayuda a la toma de las

decisiones sobre el uso o la priorización de la vacuna tetravalente frente a la trivalente[50].

La mayoría de los países de Europa, tienen en cuenta dicha evaluación a la hora de emitir recomendaciones de vacunación (Figura 7).

Las evaluaciones económicas realizadas hasta la fecha se basan en una comparación del potencial impacto económico o el ratio de coste-efectividad de la vacunación antigripal tetravalente frente al escenario actual, la vacunación con la vacuna trivalente. Si bien es cierto que las conclusiones de los análisis de coste-efectividad realizados hasta la fecha han sido similares, los resultados de los estudios realizados son heterogéneos. Esto es debido principalmente a la complejidad de la epidemiología que debe reflejarse en los modelos económicos. La dificultad de adaptar correctamente estos parámetros en los diferentes escenarios geográficos determina que el impacto potencial de la vacuna tetravalente sea muy complejo y difícil de estimar. Entre estos parámetros se incluyen: el tipo de modelo utilizado, la población diana objetivo del programa de vacunación, la concordancia antigénica y el nivel de circulación de gripe B no incluido en la vacuna trivalente, entre otros[67,84] (Tabla 7).

Figura 7. *Países europeos que tienen en cuenta evaluaciones económicas para emitir sus recomendaciones de vacunación*



En verde, los países que tienen en consideración evaluaciones económicas. En rojo, países que no. En blanco, países de los que no se dispone de datos. Basado en la información de Ultsch et al.[85] construido sobre un mapa FreePik.

Tabla 7. *Aspectos clave que se deben tener en cuenta en los modelos de coste-efectividad*

Tipo de modelo utilizado para las estimaciones	Se recomienda usar modelos dinámicos
Población objetivo del programa de vacunación	Existen diferencias de efectividad vacunal y de costes directos indirectos entre grupos de edad, por ejemplo. Utilización de datos específicos por subtipo viral y edad para estimar la carga y los costes de la enfermedad,
Concordancia antigénica y nivel de circulación de gripe B no incluido en la vacuna trivalente	Modifica sensiblemente la efectividad de la trivalente y los potenciales beneficios de la tetravalente. Altamente variable según temporadas y áreas geográficas, se recomienda usar datos nacionales y perspectiva de varias temporadas registradas.
Variabilidad de cada cepa	Modificación de efectividad vacunal de cada temporada
Inmunidad preexistente debido a una infección previa	Que afecta a la carga de enfermedad, también la protección de grupo (modelos dinámicos)
Nivel de protección cruzada de la vacuna trivalente frente a la cepa B no incluida en la vacuna	Hay que considerar cierta protección y no asumir que el nivel es despreciable.
Cobertura vacunal alcanzada	Muy variable según países y temporadas, y afectará a los costes de la vacunación y a resultados por inmunidad indirecta. Usar datos nacionales.
Diferencia de precio entre la vacuna trivalente y la tetravalente	Los costes de la intervención cambian, al añadirse mayor coste de producción de la tetravalente.

A partir de Quinn et al.[84], adaptando el resumen de Lopez Trigo et al.[50]

Recientemente, Lopez Trigo et al.[50] en su informe de posicionamiento sobre la vacuna antigripal tetravalente para personas mayores de 65 años, realiza una revisión pormenorizada de los estudios disponibles de coste-efectividad para valorar el impacto sanitario y económico que tendría el uso de vacunas tetravalentes en los programas de vacunación. A pesar de los diferentes abordajes y modelos utilizados, y de grandes diferencias en el resultado de las estimaciones entre los estudios, la evidencia revisada llevaba a concluir que utilizar la vacuna tetravalente inactivada de virus fraccionados en lugar de trivalente (no adyuvada y sin alta dosis de antígeno) era una intervención coste-efectiva[50].

Por otro lado, Uhart et al.[86] estimaron el potencial impacto económico y sanitario del uso de la vacuna tetravalente frente a la trivalente en Europa. El estudio se realizó con datos de Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y España, de manera retrospectiva, durante un horizonte temporal de diez temporadas desde el año 2002 hasta el año 2013, excluyendo la temporada 2009-2010, teniendo en cuanta en el análisis tanto la perspectiva tanto del pagador como la perspectiva social. El estudio concluye que, en España, el potencial uso de la vacuna tetravalente frente a la trivalente en el horizonte temporal descrito hubiera reducido 150 964 casos de gripe, 13 181 consultas de Atención Primaria a 18 546 días de trabajo perdidos, 4042 hospitalizaciones y 1511 muertes.

Por último, García A et al.[87] desarrollaron un modelo de Markov estático adaptado a la realidad española para estimar el ratio coste-efectividad de la vacuna tetravalente frente a la trivalente. Este modelo estimó que el reemplazo de la vacuna trivalente por la tetravalente en la vacunación de los individuos mayores de 3 años pertenecientes a grupos de riesgo y en los mayores de 65 años era intervención coste-efectiva. El modelo estimó, considerando un horizonte temporal de 1 año que, con dicho reemplazo en una "temporada tipo", se evitarían 18 565 casos de gripe, 2577 complicaciones, 407 hospitalizaciones y 181 muertes. Desde el punto de vista meramente económico, estos resultados supondrían ahorro por los siguientes conceptos: reducción de costes de absentismo laboral (3,7 millones de euros); reducción de atención a complicaciones de la gripe (2,2 millones), y reducción de atención a gripe no complicada (0,4 millones). Utilizar la vacuna tetravalente en lugar de la trivalente suponía un incremento estimado de coste de la vacunación de 17,7 millones de euros, quedando un aumento de gasto estimado de 11,4 millones al restar el ahorro citado. Los resultados del uso de tetravalentes en lugar de trivalentes mejoraron cuando se modelizó considerando un escenario de alta discordancia entre cepa vacunal de B en la trivalente y la cepa circulante en la temporada: en temporadas con alta discordancia, la cantidad de casos de gripe evitada era de casi 58 810, comparado con los 18 565 en una temporada tipo, lo que se asociaba a cifras acordes de visitas médicas, hospitalizaciones y muertes evitadas. Considerando un horizonte de toda la vida del individuo, la razón de coste-efectividad incremental (ICER) fue de 8748 euros por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC), y fue siempre menor del umbral de 30 000 euros (considerado para determinar una intervención coste-efectiva en España) en el 96% de las simulaciones que se realizaron.

5 Recomendaciones internacionales de vacunación antigripal tetravalente

Las razones aquí revisadas han llevado a diversos países a incluir la vacunación antigripal tetravalente entre sus recomendaciones. En la Tabla 8 se resumen las recomendaciones de diversos países recopiladas por Ray et al. hasta 2016[88].

Tabla 8. *Revisión hasta 2016 de recomendaciones para la vacunación frente a la gripe estacional usando vacunas tetravalentes inactivadas de virus fraccionados en algunos países.*

Países / autoridades con recomendaciones que lo permiten como alternativa		
	Año de incorporación	**Edad / grupo**
Organización Mundial de la Salud	2012	Embarazadas, <5 años, profesionales sanitarios, >65 años, enfermos crónicos
Alemania	2013	Embarazadas, <5 años, profesionales sanitarios, >65 años, enfermos crónicos
Estados Unidos	2013	Niños (≥6 meses) y adultos
Hong Kong	2013	Niños (≥3 años) y adultos
Brasil	2014	≥60 años de edad
Canadá	2014	≥ 6 meses de edad
Francia	2014	Niños (≥3 años) y adultos
Italia	2014	Niños (≥3 años) y adultos
Bélgica	2015	≥2 años de edad
Países que recomiendan preferentemente la tetravalente		
	Año de incorporación	**Edad / grupo**
Reino Unido	2013	Niños 2-7 años y niños en riesgo 2-18 años
Alemania	2014	Todos los viajeros de larga distancia
Brasil	2015	Adultos mayores
Australia	2015	≥6 meses de edad

Tabla adaptada de Ray et al.[88]

Progresivamente se van sumando más países a la inclusión de las vacunas tetravalentes en sus programas de vacunación antigripal, como es el caso de Austria[89] y Finlandia[90], o bien se amplía la recomendación emitida en años previos para especificarla como opción preferente o incluir otros grupos de riesgo, o como ha sucedido en Bélgica[91], Alemania[92], o Italia[93].

6 Conclusiones y propuestas

La gripe es un problema de salud pública de primera magnitud cuya prevención impone continuos retos. Sabemos que la gripe B representa una proporción significativa de la carga global en las temporadas no pandémicas (con una mediana del 27.2% del total de casos de gripe en España[37]), pero su circulación es muy variable e imprevisible tanto temporal como geográficamente, pudiendo llegar a constituir el tipo más prevalente en una temporada no pandémica. Además, debido a la evolución antigénica y epidemiológica del virus B, en la actualidad existe cocirculación global de los 2 linajes B, cuya proporción relativa es también variable y desigual. En cada temporada puede haber un linaje muy prevalente o cocircular ambos en diversa proporción. Aunque haya cierta convicción de que el virus A es responsable de enfermedad más grave que la gripe causada por B y sus complicaciones, lo cierto es que clínicamente son similares. Debido a esto y a su prevalencia, la gripe B causa una proporción importante del total de la carga sanitaria, social y económica de la enfermedad. La vacuna trivalente contiene una única cepa de B, y la subóptima protección cruzada entre los linajes supone una limitación a la protección que puede otorgar frente a virus del otro linaje.

Las características actuales de la epidemiología del tipo B justificarían la utilización de vacunas tetravalentes, para minimizar el impacto de la discordancia y de la cocirculación de virus B de ambos linajes, algo que ha sucedido en más de la mitad de las temporadas en España en los últimos 11 años.

Los datos de inmunogenicidad de las vacunas tetravalentes inactivadas indican que estas tienen el potencial de mejorar la efectividad de la vacuna antigripal siempre que haya discordancias entre la cepa B vacunal de las trivalentes respecto a la circulante, en todos los grupos de edad a partir de los 6 meses, y la seguridad de estas vacunas es similar a la de las trivalentes inactivadas autorizadas. Los estudios de evaluación económica, a pesar de grandes diferencias en la metodología y en los resultados obtenidos, concluyen que utilizar vacunas antigripales tetravalentes inactivadas en lugar de trivalentes estándar es una estrategia coste-efectiva.

Por todos los motivos expuestos anteriormente, las sociedades firmantes de este documento consideran el uso preferente de vacunas antigripales tetravalentes siempre que estén disponibles, con las indicaciones y posología de sus fichas técnicas correspondientes. En cualquier caso, las sociedades firmantes recomiendan la vacunación antigripal.

7 Bibliografía

1. García A, Aristegui J, Moreno D, Redondo E, Jimeno I, García Cenoz M, et al. Documento de actualización y reflexión sobre vacunación antigripal en España [Internet]. Barcelona: Esmon; 2018 [Último acceso: septiembre 2018]. Disponible en: http://www.vacunas.org/documento-de-actualizacion-y-reflexion-sobre-la-vacunacion-antigripal-en-espana/.

2. García A, Aristegui J, Moreno D, Redondo E, Jimeno I, García Cenoz M, et al. Resumen ejecutivo del documento sobre actualización y reflexión sobre vacunación antigripal en España. Vacunas. 2018;19(2):85-98. DOI: 10.1016/j.vacun.2018.10.001.

3. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. La gripe [Internet]. Madrid 2017 [Último acceso: septiembre 2018]. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm.

4. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. The Lancet. 2018;391(10127):1285-300. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2.

5. Organización Mundial de la Salud. Cada año, hasta 650.000 personas mueren por enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional [Internet]. 2017 [Último acceso: enero 2018]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/es/.

6. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen M-JJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. Eurosurveillance. 2018;23(16):17-00454. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454.

7. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2017;66(2):1-20. DOI: 10.15585/mmwr.rr6602a1.

8. Krug RM, Fodor E. The virus genome and its replication. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. The text book of influenza: Wiley Blackwell; 2013. p. 57.

9. Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ. Influenza glycoproteins: Hemagglutinin and neuraminidase. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. The text book of influenza: Wiley Blackwell; 2013. p. 67.

10. Ducatez MF, Pelletier C, Meyer G. Influenza D virus in cattle, France, 2011-2014. Emerg Infect Dis. 2015;21(2):368-71. DOI: 10.3201/eid2102.141449.

11. Collin EA, Sheng Z, Lang Y, Ma W, Hause BM, Li F. Cocirculation of two distinct genetic and antigenic lineages of proposed influenza D virus in cattle. J Virol. 2015;89(2):1036-42. DOI: 10.1128/jvi.02718-14.

12. Widdowson M-A, Monto AS. Epidemiology of influenza. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. The text book of influenza: Wiley Blackwell; 2013. p. 250.

13. Scholtissek C. Molecular evolution of influenza viruses. Virus Genes. 1995;11(2-3):209-15.

14. Scholtissek C. Source for influenza pandemics. Eur J Epidemiol. 1994;10(4):455-8.

15. Johansson BE, Brett IC. Changing perspective on immunization against influenza. Vaccine. 2007;25(16):3062-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.030.

16. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. Viral Immunol. 2018;31(2):174-83. DOI: 10.1089/vim.2017.0141.

17. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. Expert Review of Vaccines. 2013;12(9):1085-94. DOI: 10.1586/14760584.2013.824709.

18. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunacion antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(7):480-90. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.06.011.

19. Wahlgren J. Influenza A viruses: an ecology review. Infect Ecol Epidemiol. 2011;1. DOI: 10.3402/iee.v1i0.6004.

20. Organización Mundial de la Salud. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [Internet]. [Último acceso: Septiembre 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/#.

21. Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines [Internet]. Ginebra2018 [Último acceso: febrero 2017]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/#.

22. Chen R, Holmes EC. The Evolutionary Dynamics of Human Influenza B Virus. Journal of Molecular Evolution. 2008;66(6):655-63. DOI: 10.1007/s00239-008-9119-z.

23. van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, de Vries RD. Influenza B viruses: not to be discounted. Future Microbiol. 2015;10(9):1447-65. DOI: 10.2217/fmb.15.65.

24. Chen JM, Guo YJ, Wu KY, Guo JF, Wang M, Dong J, et al. Exploration of the emergence of the Victoria lineage of influenza B virus. Arch Virol. 2007;152(2):415-22. DOI: 10.1007/s00705-006-0852-6.

25. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(1):81-8. DOI: 10.4161/hv.8.1.17623.

26. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. Vaccine. 2010;28 Suppl 4:D45-53. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.028.

27. Tisa V, Barberis I, Faccio V, Paganino C, Trucchi C, Martini M, et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. J Prev Med Hyg. 2016;57(1):E28-33.

28. Dos Santos G, Neumeier E, Bekkat-Berkani R. Influenza: Can we cope better with the unpredictable? Hum Vaccin Immunother. 2016;12(3):699-708. DOI: 10.1080/21645515.2015.1086047.

29. Dolin R. The Quadrivalent Approach to Influenza Vaccination. The Journal of Infectious Diseases. 2013;208(4):539-40. DOI: 10.1093/infdis/jit264.

30. Barr IG, Jelley LL. The coming era of quadrivalent human influenza vaccines: who will benefit? Drugs. 2012;72(17):2177-85. DOI: 10.2165/11641110-000000000-00000.

31. Crepey P, de Boer PT, Postma MJ, Pitman R. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States. Influenza Other Respir Viruses. 2015;9 Suppl 1:39-46. DOI: 10.1111/irv.12318.

32. Trucchi C, Alicino C, Orsi A, Paganino C, Barberis I, Grammatico F, et al. Fifteen years of epidemiologic, virologic and syndromic influenza surveillance: A focus on type B virus and the effects of vaccine mismatch in Liguria region, Italy. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(2):456-63. DOI: 10.1080/21645515.2017.1264779.

33. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2013;11:153. DOI: 10.1186/1741-7015-11-153.

34. Diaz-Granados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. Vaccine. 2012;31(1):49-57. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.084.

35. Glezen WP, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: A structured literature review. American Journal of Public Health. 2013;103(3):e43-e51. DOI: 10.2105/AJPH.2012.301137.

36. Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-Schouten M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(4):993-1002. DOI: 10.1080/21645515.2015.1111494.

37. Ortiz de Lejarazu R, Díez Domingo J, Gil de Miguel Á, Martinón Torres F, Guzmán Quilo C, Guillén JM, et al. Descripción de la Gripe B en las epidemias estacionales de España. Rev Esp Quimioter. 2018;31(6): 511-519.

38. Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. Am J Public Health. 2013;103(3):e43-51. DOI: 10.2105/ajph.2012.301137.

39. Instituto de Salud Carlos III - Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017-2018 (Desde la semana 40/2017 hasta la semana 20/2018) [Internet]2018 [Último acceso: septiembre 2018]. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2017-2018_27julio2018.pdf.

40. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kusznierz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. Influenza Other Respir Viruses. 2015;9 Suppl 1:3-12. DOI: 10.1111/irv.12319.

41. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Bensoussan JL, Stoll-Keller F, Bui TT, et al. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013. BMC Infect Dis. 2015;15:357. DOI: 10.1186/s12879-015-1056-z.

42. Mosnier A, Daviaud I, Casalegno JS, Ruetsch M, Burugorri C, Nauleau E, et al. Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. Médecine et Maladies Infectieuses. 2017;47(1):11-7. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.11.006.

43. Rizzo C, Bella A. The impact of influenza virus B in Italy: myth or reality? J Prev Med Hyg. 2016;57(1):E23–E7.

44. Falleiros Arlant LH, Bricks LF. Influenza B Burden in Latin America and Potential Benefits of the New Quadrivalent Vaccines. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016;5(1):1-2. DOI: 10.1093/jpids/piv107.

45. Jennings L, Huang QS, Barr I, Lee PI, Kim WJ, Buchy P, et al. Literature review of the epidemiology of influenza B disease in 15 countries in the Asia-Pacific region. Influenza Other Respir Viruses. 2018;12(3):383-411. DOI: 10.1111/irv.12522.

46. Nogueira Castro de Barros E, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. Braz J Infect Dis. 2016;20(1):81-90. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.09.009.

47. Thommes EW, Kruse M, Kohli M, Sharma R, Noorduyn SG. Review of seasonal influenza in Canada: Burden of disease and the cost-effectiveness of quadrivalent inactivated influenza vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(4):867-76. DOI: 10.1080/21645515.2016.1251537.

48. Olson DR, Heffernan RT, Paladini M, Konty K, Weiss D, Mostashari F. Monitoring the Impact of Influenza by Age: Emergency Department Fever and Respiratory Complaint Surveillance in New York City. PLoS Medicine. 2007;4(8):e247. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040247.

49. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informes de Vigilancia de la Gripe en España [Internet]. [Último acceso: septiembre 2018]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml.

50. López Trigo JA, López Mongil R, Mariano Lázaro A, Mato Chaín G, Moreno Villajos N, Ramos Cordero P. Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna tetravalente. Informe de posicionamiento. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018;53(Supl.2): 185-202. DOI: 10.1016/j.regg.2018.06.004.

51. Reina J, López de Bilbao C, Riera M. Predominio de la gripe B linaje Yamagata en los adultos en la temporada gripal 2017-2018. Medicina Clínica. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.003.

52. Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. Influenza Other Respir Viruses. 2012;6(1):37-43. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00263.x.

53. Su S, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Kirley PD, Yousey-Hindes K, et al. Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection. Clin Infect Dis. 2014;59(2):252-5. DOI: 10.1093/cid/ciu269.

54. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med. 2018;378(26):2540-1. DOI: 10.1056/NEJMc1805679.

55. Gaunt ER, Harvala H, McIntyre C, Templeton KE, Simmonds P. Disease burden of the most commonly detected respiratory viruses in hospitalized patients calculated using the disability adjusted life year (DALY) model. Journal of Clinical Virology. 2011;52(3):215-21. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.017.

56. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997–2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. Influenza Other Respir Viruses. 2014;8(5):507-15. DOI: 10.1111/irv.12258.

57. Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, et al. Hospitalization for Influenza A Versus B. Pediatrics. 2016;138(3). DOI: 10.1542/peds.2015-4643.

58. Choi EH, Lee HJ. Will a Quadrivalent Vaccine Solve the Problem of Influenza B Mismatches? J Korean Med Sci. 2018;33(13):e104. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e104.

59. Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret M-P, De Bruijn I, et al. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra™). Expert Review of Vaccines. 2018;17(1):1-11. DOI: 10.1080/14760584.2018.1407650.

60. Emborg HD, Krause TG, Nielsen L, Thomsen MK, Christiansen CB, Skov MN, et al. Influenza vaccine effectiveness in adults 65 years and older, Denmark, 2015/16 - a rapid epidemiological and virological assessment. Euro Surveill. 2016;21(14). DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.14.30189.

61. Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. Euro Surveill. 2016;21(38). DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.38.30346.

62. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. Euro Surveill. 2016;21(38). DOI: 10.2807/1560-7917.es.2016.21.38.30348.

63. Skowronski DM, Janjua NZ, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Gubbay JB, et al. Influenza A/subtype and B/lineage effectiveness estimates for the 2011-2012 trivalent vaccine: cross-season and cross-lineage protection with unchanged vaccine. J Infect Dis. 2014;210(1):126-37. DOI: 10.1093/infdis/jiu048.

64. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. Vaccine. 2012;31(1):49-57. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.084.

65. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift. Vaccine. 2007;25(39):6852-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.07.027.

66. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. MMWR Recomm Rep. 2013;62(Rr-07):1-43.

67. de Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ultsch B, Dolk FCK, Crepey P, et al. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017;17(3):249-65.
DOI: 10.1080/14737167.2017.1343145.

68. Organización Mundial de la Salud. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season [Internet]. 2017 [Último acceso: Septiembre 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201703_recommendation.pdf?ua=1.

69. Organización Mundial de la Salud. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season [Internet]. 2017 [Último acceso: Septiembre 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf?ua=1.

70. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines [Internet]. 2018 [Último acceso: Marzo 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/.

71. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). WHO recommendations on the composition of the 2017/18 influenza virus vaccines in the northern hemisphere [Internet]2017 [Último acceso: Febrero 2018]; 22(10). Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.10.30479.

72. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Vaccine. 2016;34(35):4092-102.
DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.064.

73. Treanor JT, Albano FR, Sawlwin DC, Graves Jones A, Airey J, Formica N, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. Vaccine. 2017;35(15):1856-64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.066.

74. Montomoli E, Torelli A, Manini I, Gianchecchi E. Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Vaxigrip Tetra: Preliminary Results in Children ≥6 Months and Older Adults. Vaccines. 2018;6(1). DOI: 10.3390/vaccines6010014.

75. Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: A phase III randomized, double-blind clinical trial. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(3):596-608. DOI: 10.1080/21645515.2017.1384106.

76. Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. Vaccine. 2013;31(5):770-6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.074.

77. Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. Trials in Vaccinology. 2016;5:48-52. DOI: https://doi.org/10.1016/j.trivac.2016.02.002.

78. Langley JM, Wang L, Aggarwal N, Bueso A, Chandrasekaran V, Cousin L, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Administered Intramuscularly to Children 6 to 35 Months of Age in 2012-2013: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Multicenter, Multicountry, Clinical Trial. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015;4(3):242-51. DOI: 10.1093/jpids/piu098.

79. Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. Expert Rev Vaccines. 2016;15(2):201-14. DOI: 10.1586/14760584.2016.1113878.

80. Ficha técnica de Vaxigrip Tetra. In: AEMPS, editor. 2018.

81. Ficha técnica de Fluarix Tetra. In: AEMPS, editor. 2018.

82. Ficha técnica de Fluenz Tetra. In: AEMPS, editor. 2018.

83. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(7):745-51. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825687b0.

84. Quinn E, Jit M, Newall AT. Key issues and challenges in estimating the impact and cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccination. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014;14(3):425-35. DOI: 10.1586/14737167.2014.908713.

85. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggenjürgen B, Gerber-Grote A, et al. Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. Pharmacoeconomics. 2016;34(3):227-44. DOI: 10.1007/s40273-015-0335-2.

86. Uhart M, Bricout H, Clay E, Largeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(9):2259-68.

87. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(9):2269-77. DOI: 10.1080/21645515.2016.1182275.

88. Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(7):1640-52. DOI: 10.1080/21645515.2017.1313375.

89. Empfehlung Influenza-Impfung ("Grippeimpfung") Saison 2018/2019 2018.

90. Influenza vaccinations / Influenssarokotteet. 2018.

91. Avis du conseil superieur de la sante N° 9418. Vaccination contre la grippe saisonnière Saison hivernale 2017-2018 2017.

92. Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoff. 2018.

93. Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. 2018.

FEB-2019-SAES.VAXIQ.19.01.0113