

Revista Española de



Publicación Oficial  
de la Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

# *Geriatría y Gerontología*

**Volumen 53, Suplemento 2, Septiembre 2018**

**Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores.  
Evaluación de la vacuna tetravalente.  
Informe de posicionamiento.**

Indexada en:

IME, IBECS, Bibliomed, Biosis, Psycodoc, EMBASE/Excerpta Medica,  
Embase Alert, PsycINFO, Scopus, ScienceDirect y MEDLINE/PubMed

# Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna tetravalente. Informe de posicionamiento.

---

## Grupo de Vacunas de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG)

---

**Dr. Iñaki Artaza Artabe.**

*Especialista en Geriátría. Presidente de la Fundación Envejecimiento y Salud (SEGG).*

**Dr. Ramón Cisterna Cáncer.**

*Presidente del Grupo estudio Vacunas (GEVAC). Jefe de Servicio de Microbiología Clínica del Hospital de Basurto. Bilbao.  
Catedrático de Microbiología Médica de la Universidad del País Vasco.*

**D. José Antonio Forcada Segarra.**

*Diplomado en Enfermería. Miembro de la Junta Directiva de la AEV (Asociación Española de Vacunología).*

**Dr. Pedro Gil Gregorio**

*Jefe del Servicio de Geriátría del Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.*

**Dr. José Gutiérrez Rodríguez.**

*Especialista en Geriátría. Servicio de Geriátría del Hospital Monte Naranco. Oviedo.*

**Dr. Gregorio Jiménez Díaz.**

*Director de la web de la SEGG. Coordinador del Servicio de Urgencias del Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.*

**Dra. Rosa López Mongil**

*Geriatra. Centro Asistencial Doctor Villacián. Valladolid.*

**Dr. José Antonio López Trigo.**

*Presidente de la SEGG. Especialista en Geriátría. Ayuntamiento de Málaga.*

**Dr. Alberto Mariano Lázaro**

*Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Responsable de la Unidad de Epidemiología del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.*

**Dra. Gloria Mato Chaín.**

*Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Responsable de la Unidad de Vacunación del Adulto. Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.*

**Dr. Norberto Moreno Villajos**

*Gerente de la SEGG*

**Dr. Primitivo Ramos Cordero**

*Especialista en Geriátría. Coordinador médico-asistencial del Servicio Regional de Bienestar Social de la Comunidad Autónoma de Madrid.*

**Dra. Esther Redondo Margüello**

*Médico de Atención Primaria. Coordinadora Nacional del Grupo de Trabajo de Actividades Preventivas SEMERGEN. Centro de Vacunación Internacional. Madrid.*

**Dr. Jaime Rodríguez Salazar**

*Especialista en Geriátría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.*

**Dr. Luis Salleras Sanmartí.**

*Catedrático de Medicina Preventiva. Universidad de Barcelona. Asesor Consultor.*

**Dr. José Luis Viejo Bañuelos.**

*Neumólogo. Ex-Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Burgos y Profesor Honorífico de la Universidad Complutense de Madrid.*



## Volumen 53, Suplemento 2, Septiembre 2018

Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna tetravalente. Informe de posicionamiento.

### Grupo de Vacunas de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)

#### Comité editor:

Rosa López Mongil

José Antonio López Trigo

Alberto Mariano Lázaro

Gloria Mato Chaín

Norberto Moreno Villajos

Primitivo Ramos Cordero

Sumario

<b>Justificación</b> .....	<b>186</b>
Magnitud y trascendencia de la gripe estacional .....	186
Evolución antigénica y circulación global del virus influenza .....	187
Vacunación como estrategia de prevención .....	188
<b>Objetivo</b> .....	<b>189</b>
<b>Necesidad de utilizar vacunas tetravalentes</b> .....	<b>189</b>
La gripe B representa una proporción significativa de la carga general de la gripe .....	189
Dificultad para predecir que linaje B circulará cada temporada .....	190
Limitada o ausente protección cruzada entre los 2 linajes B .....	191
Disminución de la eficacia/efectividad de la vacuna trivalente .....	192
<b>Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas tetravalentes inactivadas (virus fraccionados)</b> .....	<b>192</b>
Inmunogenicidad .....	192
Seguridad .....	193
<b>Evaluación del impacto sanitario y económico que tendría la utilización de vacunas tetravalentes</b> .....	<b>193</b>
Resultados de los estudios de coste-efectividad .....	195
Factores clave en la estimación del coste-efectividad .....	195
<b>Conclusiones / Recomendaciones</b> .....	<b>198</b>
<b>Nota del suplemento</b> .....	<b>199</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>199</b>



Seasonal flu vaccination for older people: Evaluation of the quadrivalent vaccine. Positioning report

**Vaccine Group of the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology (SEGG)**

**Editorial board:**

Rosa López Mongil

José Antonio López Trigo

Alberto Mariano Lázaro

Gloria Mato Chaín

Norberto Moreno Villajos

Primitivo Ramos Cordero

Contents

<b>Justification</b> .....	<b>186</b>
Magnitude and importance of seasonal influenza .....	186
Antigen evolution and global circulation of the influenza virus .....	187
Vaccination as a prevention strategy .....	188
<b>Objective</b> .....	<b>189</b>
<b>Need to use quadrivalent vaccines</b> .....	<b>189</b>
Influenza B represents a significant percentage of the general influenza load .....	189
Difficulty in predicting whether strain B will circulate each season .....	190
Limited or absence of cross-protection between the two B strains .....	191
Decrease in the efficacy / effectiveness of the trivalent vaccine. ....	192
<b>Immunogenicity and safety of the inactive quadrivalent vaccines (split virus)</b> .....	<b>192</b>
Immunogenicity .....	192
Safety .....	193
<b>Evaluation of health and economic impact that the use of quadrivalent vaccines will have</b> .....	<b>193</b>
Results of cost-effectiveness studies .....	195
Key factors in the estimation of the cost-effectiveness .....	195
<b>Conclusions / Recommendations</b> .....	<b>198</b>
<b>Supplementary note</b> .....	<b>199</b>
<b>Bibliography</b> .....	<b>199</b>





## Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna tetravalente. Informe de posicionamiento



José Antonio López Trigo<sup>a,\*</sup>, Rosa López Mongil<sup>b</sup>, Alberto Mariano Lázaro<sup>c</sup>, Gloria Mato Chaín<sup>d</sup>, Norberto Moreno Villajos<sup>e</sup> y Primitivo Ramos Cordero<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Geriatria, Ayuntamiento de Málaga. Presidencia de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG), Málaga, España

<sup>b</sup> Geriatria, Centro Asistencial Doctor Villacián, Valladolid, España

<sup>c</sup> Medicina Preventiva y Salud Pública, Unidad de Epidemiología, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>d</sup> Medicina Preventiva y Salud Pública, Unidad de Vacunación del Adulto, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>e</sup> Gerencia de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG)

<sup>f</sup> Coordinación médico-asistencial, Servicio Regional de Bienestar Social, Comunidad de Madrid, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de mayo de 2018

Aceptado el 22 de junio de 2018

On-line el 11 de agosto de 2018

#### Palabras clave:

Infección gripal

Vacunación antigripal

Tetravalente inmunogenicidad

Inmunosenescencia

Coste-beneficio

### RESUMEN

La gripe es un importante problema de salud pública, particularmente en las personas susceptibles de presentar complicaciones asociadas, personas mayores, niños menores de 2 años, enfermos crónicos, inmunocomprometidos y embarazadas. Pero, además, la gripe tiene un gran impacto sanitario con un aumento de la demanda asistencial y un espectacular aumento de las visitas ambulatorias, sobrecargando los servicios de urgencias y hospitalarios. Durante los brotes epidémicos, las tasas de hospitalización de las personas mayores de 65 años son máximas y la mortalidad notificada por gripe en la temporada 2017/2018 ha sido de 960 defunciones. La vacunación antigripal estacional es el método con una mayor relación coste-efectividad de prevención primaria de la gripe, reduciendo las enfermedades respiratorias relacionadas, el número de visitas a las consultas médicas, el número de hospitalizaciones y muertes en personas de alto riesgo y el absentismo laboral en adultos. En los últimos años la gripe B ha recibido escasa atención en la literatura científica y, sin embargo, en períodos interepidémicos, la gripe B puede ser una de las principales causas de epidemias de gripe estacional, causando una considerable morbimortalidad y un aumento de costes. La vacuna tetravalente, a diferencia de la trivalente, obtiene una protección inmunológica frente al segundo linaje de la gripe B y, de acuerdo con una revisión crítica de la literatura científica, proporciona una protección más amplia sin afectar a la inmunogenicidad de las otras 3 cepas vacunales comunes a las vacunas trivalente y tetravalente. La vacuna tetravalente es coste-efectiva al disminuir el número de casos de gripe y siempre es una intervención rentable, con un importante ahorro de coste para el sistema de salud y para la sociedad, disminuyendo las tasas de hospitalización y de mortalidad asociadas a las complicaciones de la gripe.

Información suplementaria: Este artículo forma parte del suplemento titulado «Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna tetravalente», patrocinado por Sanofi-Aventis, S.A.

© 2018 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Seasonal flu vaccination for older people: Evaluation of the quadrivalent vaccine. Positioning report

#### ABSTRACT

Influenza is a significant health problem, particularly in those persons susceptible to having associated complications, older people, children less than 2 years, patients with chronic diseases, immunocompromised patients, and pregnant women. But influenza also has a large impact on the health system, with an increase in the healthcare demand and a spectacular increase in outpatient visits, overloading

#### Keywords:

Flu infection

Flu vaccination

Quadrivalent immunogenicity

Immunosenescence

Cost-benefit

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [segg@segg.es](mailto:segg@segg.es) (J.A. López Trigo).



the emergency and hospital services. During epidemic outbreaks, the hospital admission rates of people over 65 years are at a maximum, and the mortality notified for the 2017/2018 influenza season was 960 deaths. The seasonal anti-influenza vaccine is the method with a better cost-effective ratio of primary prevention of influenza, reducing associated respiratory diseases, the number of hospital admissions, and deaths in high risk individuals, as well as work absenteeism in adults. In the last few years, influenza B has received little attention in the scientific literature, although in the periods between epidemics influenza B can be one of the main causes of seasonal epidemics, causing considerable morbidity and mortality and an increase in costs. The quadrivalent vaccine has a second-line immunological protection against influenza B, and according to a critical review of the scientific literature, it provides wider protection without affecting immunogenicity of the other three vaccine strains common to the trivalent and tetravalent vaccine. The quadrivalent vaccine is cost-effective in reducing the number of influenza cases, and is always a worthwhile intervention, with a significant cost saving for the health system and for society, by reducing the hospital admission rates and mortality associated with the complications of influenza.

Supplement information: This article is part of a supplement entitled 'Seasonal flu vaccination for older people: Evaluation of the quadrivalent vaccine' which is sponsored by Sanofi-Aventis, S.A.

© 2018 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Justificación

### Magnitud y trascendencia de la gripe estacional

#### Magnitud

Las epidemias de gripe estacionales presentan una tasa de ataque anual que oscila entre el 5-10% en adultos y entre el 20-30% en niños, pudiendo llegar hasta el 50% en comunidades cerradas<sup>1</sup>.

En España, según el Sistema de Vigilancia de la Gripe (Instituto de Salud Carlos III), durante las últimas 8 temporadas analizadas se han alcanzado tasas anuales de incidencia acumulada que oscilan entre los 2.781,24 casos/100.000 habitantes (temporada 2009-2010) y los 1.649,96 casos/100.000 habitantes (temporada 2016-2017). En la última temporada analizada (2016-17), la tasa de incidencia acumulada de gripe en la población mayor de 64 años fue de 942,10 casos/100.000 habitantes<sup>2</sup>.

#### Trascendencia

La carga de la enfermedad mide el impacto de un problema de salud, por lo que, desde una perspectiva de salud pública, es un factor importante para establecer prioridades.

La gripe es un importante problema de salud pública, particularmente en las personas más susceptibles de presentar complicaciones asociadas a la gripe (personas mayores, niños menores de 2 años, enfermos crónicos, inmunocomprometidos y embarazadas), en quienes la carga sanitaria (morbimortalidad), social y económica (incremento en los costes directos e indirectos por consultas médicas, ingresos hospitalarios, días de pérdida de productividad, años de vida perdidos, etc.) es muy significativa<sup>3</sup>.

El estudio BCoDE<sup>4</sup> (*Burden of Communicable Diseases in Europe*) del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) que estima el impacto de 30 enfermedades infecciosas en Europa sitúa a la gripe en primer lugar con 81,8 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)/100.000 habitantes (IC 95%: 76,9-86,5).

a) *Morbilidad*. Las tasas de hospitalización asociadas con la gripe son máximas en el grupo etario por encima de 65 años, seguido por el grupo de 50-64 años, donde la prevalencia de personas con factores de riesgo es ya muy elevada (en torno al 40%), lo que explica el incremento en las hospitalizaciones<sup>5</sup>.

En España, desde el inicio de la temporada 2017-2018 y hasta la semana epidemiológica 20 (14-20 de mayo) de 2018, se han notificado 5.863 casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) en 17 comunidades autónomas. En 3.213 de los pacientes (55%) se identificó el virus B; en 2.648 (44,9%), el virus A, y

en 2 casos, el C (0,1%). De los virus tipo A subtipados (1.082), 678 (63%) son A/H3N2 y 404 (37%) son A/H1N1. El mayor número de CGHCG se registra en el grupo de 64 años (66%), seguido del grupo de 45 a 64 años (20%). El 88% de los pacientes con información disponible presentaban factores de riesgo de complicaciones de gripe. En los adultos, los factores de riesgo más prevalentes son la enfermedad cardiovascular crónica (45%), la diabetes (31%) y la enfermedad pulmonar crónica (30%). El 73% de los pacientes desarrollaron neumonía y 1.258 casos ingresaron en UCI (22% de los que se disponía de información). De los 4.497 pacientes pertenecientes a grupos recomendados de vacunación, el 53% no habían recibido la vacuna antigripal de esta temporada<sup>6</sup>.

b) *Mortalidad*. El estudio *Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network*, que analizó datos de 47 países entre 1999-2015, estima que a nivel mundial ocurren anualmente entre 291.243 y 645.832 muertes asociadas con la gripe estacional (4-8,8/100.000 individuos), siendo las personas de 75 años o más quienes presentaron las tasas de mortalidad más altas (51,3-99,4/100.000 individuos)<sup>7</sup>.

La media estimada anual de exceso de mortalidad asociada a la gripe fue de 0,1 a 6,4/100.000 individuos en menores de 65 años; de 2,9 a 44/100.000 en entre 65 y 74 años, y de 17,9 a 223,5/100.000 en mayores de 75 años. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han estimado que la mortalidad asociada a la gripe podría ser 15 veces mayor que la registrada. La mortalidad se produce, sobre todo, por complicaciones bacterianas (principalmente neumocócicas) y por descompensaciones de la enfermedad de base<sup>8</sup>.

En España, desde el inicio de la temporada 2017-18 y hasta la semana 20 (14-20 de mayo) de 2018, se han notificado 961 defunciones en 16 comunidades autónomas; el 52%, en hombres. De ellas, 572 (60%) están asociadas a virus B y 387 (40%) a virus A (196 A no subtipado, 134 A/H3N2 y 59 A/H1N1). La mediana de edad era de 82 años (rango: 71-88 años). El 84% de los casos eran mayores de 64 años y el 13% pertenecía al grupo de 45-64 años. El 98% presentaba factores de riesgo. El 53% de los casos desarrolló una neumonía y el 29% había ingresado en UCI. De los 838 casos pertenecientes a grupos recomendados de vacunación, el 48% no había sido vacunado. Durante la temporada 2017-18, el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) en España identificó un exceso de mortalidad desde la semana 52/2017 hasta la semana 8/2018, con un máximo en la semana 1/2018. El exceso se concentró fundamentalmente en los mayores de 64 años, y coincidió tanto con la fase de ascenso de

la epidemia gripal como con una ola de frío registrada en España durante esas semanas<sup>2</sup>.

- c) *Coste*. El coste total estimado directo e indirecto de una epidemia de gripe en países desarrollados puede llegar a ser de 56,7 millones de euros por millón de personas. En 2005, para el total de los 25 países de la Unión Europea, el coste de las visitas por gripe a médicos de atención primaria se estimó en 267,2 millones de euros y el coste de la atención hospitalaria, en 11.500 millones de euros<sup>9</sup>. En el año 2006, el coste directo de la gripe en España se estimó en 986 millones de dólares y el coste indirecto, en 550 millones de dólares<sup>10</sup>.

Estudios realizados en Estados Unidos, Francia y Alemania han estimado que los costes indirectos pueden ser 5-10 veces más altos que los directos y oscilan entre 10 y 15.000 millones de dólares por año. En Europa, la gripe es responsable de aproximadamente el 10% de las bajas laborales. En promedio, cada caso de gripe originaría entre 1,30 y 4,9 días de absentismo laboral<sup>11</sup>.

#### *Evolución antigénica y circulación global del virus influenza*

Los virus influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* virus con ARN monocatenario segmentado y espículas de hemaglutinina y neuraminidasa que incluye géneros de virus de animales y humanos<sup>12</sup>.

Se dividen en 3 tipos: A, B y C. La gran mayoría de la enfermedad humana es causada por los tipos A y B, que son genéticamente y estructuralmente similares, pero difieren en biología, marco evolutivo y epidemiológico<sup>13</sup>.

#### *Variantes antigénicas mayores y menores*

Los virus de la gripe mantienen su virulencia en la población humana gracias a su poder de evolución y su extraordinaria variabilidad antigénica en forma de variantes mayores y menores<sup>14,15</sup>.

- a) *Variantes mayores o saltos antigénicos*: solo ocurren en los virus de la gripe A y son responsables de la gripe pandémica. Estas variaciones se deben a la emergencia en la población de un subtipo nuevo de virus de la gripe A con un tipo nuevo y distinto de hemaglutinina al difundido hasta entonces entre la población, frente al cual no hay inmunidad. Pueden producirse por reordenamiento genético entre 2 cepas de subtipos diferentes que infectan a un mismo huésped o mediante el salto de especie desde un huésped animal al hombre. Si el nuevo subtipo es capaz de infectar y transmitirse entre humanos de manera mantenida, eficaz y constante, origina una pandemia. El subtipo A emergente resultante de la pandemia puede reemplazar o cocircular con menos frecuencia con el subtipo A anterior<sup>5,16</sup>.
- b) *Variantes menores o cambios antigénicos (deriva antigénica)*: ocurren en todos los tipos/subtipos de virus de la gripe, aunque con patrones específicos según el tipo/subtipo. Consiste en la acumulación de mutaciones puntuales en determinadas regiones antigénicas de las glucoproteínas de superficie. Las mutaciones ocurren como consecuencia de errores de la RNA-polimerasa viral y la presión inmune permite seleccionar aquellos virus que escapan a los anticuerpos neutralizantes, inducidos por infecciones previas o por la vacunación. En los períodos interpandémicos cada variante antigénica reemplaza a su predecesora, de tal forma que la cocirculación de diferentes variantes de un determinado subtipo ocurre durante períodos relativamente cortos<sup>17,18</sup>.

#### *Evolución del virus influenza A*

Las cepas del virus influenza A infectan a humanos y miles de otros mamíferos y, por lo tanto, son susceptibles de presentar variantes mayores.

El tipo A incluye distintos subtipos que responden a las combinaciones de los 17 tipos de hemaglutinina y los 10 tipos de neuraminidasa descubiertos (H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N1, etc.). El subtipo A/H3N2 experimenta cambios antigénicos con más frecuencia que el A/H1N1<sup>5</sup>.

Desde el descubrimiento de los virus de la gripe A en 1933, solo 3 subtipos (H1N1, H2N2 y H3N2) han tenido una circulación sostenida y constante en población humana, ocasionando pandemias que coincidían con su emergencia (fig. 1)<sup>19</sup>. Los virus H1N1 responsables de la pandemia de la gripe española de 1918 eran de origen fundamentalmente aviar. La pandemia de gripe asiática por el subtipo H2N2 se produjo en 1957 por un recombinante aviar y tuvo un período muy breve de estacionalización, ya que en 1968 fue sustituido por el subtipo H3N2, responsable de la gripe de Hong Kong, originado también por reordenamiento genético con genes de la HA de origen aviar. Sus variantes menores continúan actualmente circulando y causando epidemias anuales. En 1977 apareció en la antigua Unión Soviética un subtipo H1N1 (A/USSR/90/77) no pandémico con genes distintos al de la pandemia de 1918. Este virus cocirculó en las epidemias estacionales con las variantes menores del subtipo H3N2 de 1968. La aparición en 2009 del virus pandémico de origen porcino H1N1, responsable de pandemia de gripe A, eliminó por completo la circulación humana de aquel subtipo H1N1 ruso<sup>20-22</sup>.

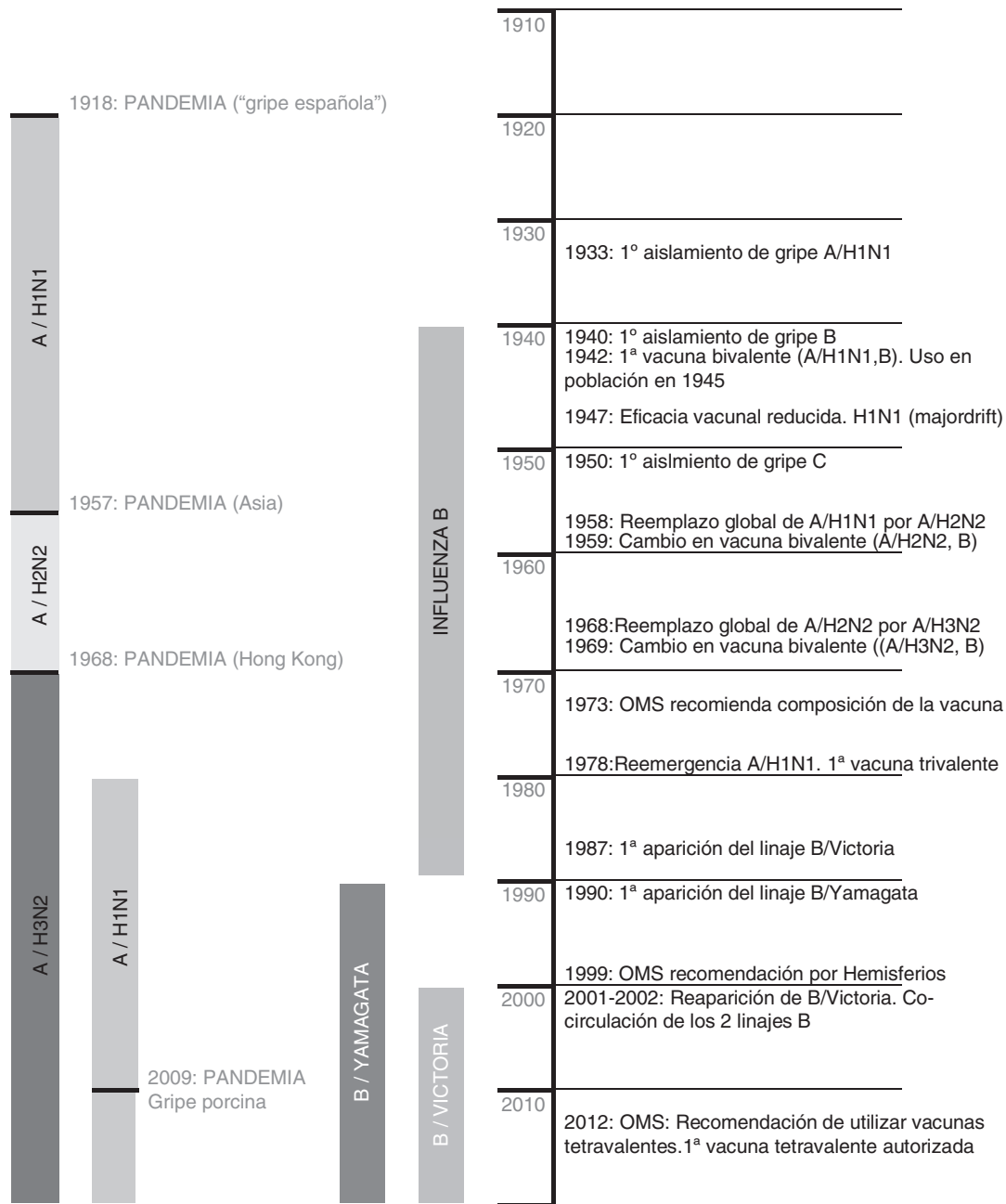
#### *Evolución del virus influenza B*

Los virus influenza B causan epidemias estacionales cada 2-4 años. Aunque ocasionalmente pueden infectar a las focas, no tienen un reservorio en especies animales por lo que no presentan variantes mayores<sup>23</sup>.

Al igual que los virus A, nuevas cepas variantes B emergen continuamente debido a la deriva antigénica, pero se caracterizan por una velocidad de mutación más lenta que los virus A/H3N2, como lo demuestra una tasa más baja de sustitución de nucleótidos: de  $0,14 \times 10^{-3}$  a  $3,32 \times 10^{-3}$  sustituciones/sitio/año para influenza B frente a  $2,68 \times 10^{-3}$  a  $12,50 \times 10^{-3}$  para influenza A/H3N2<sup>23,24</sup>.

Los virus de la influenza B han evolucionado en 2 linajes antigénicamente distintos basados en la divergencia en HA1 dominio del gen de la hemaglutinina viral y designados como Victoria (B/Victoria/2/87) y Yamagata (B/Yamagata/16/88). Estos 2 linajes han circulado globalmente desde 1985 y han cocirculado desde 2001 en la población humana (fig. 1)<sup>19,22</sup>.

- Hasta 1985, un único linaje de influenza B estaba presente en todo el mundo, que fue el precursor del linaje de Yamagata<sup>23,25,26</sup>.
- En 1975, el linaje Victoria se había desarrollado en China a partir de un linaje menor de virus B, aunque no estuvo aislado fuera del país hasta 1985<sup>23,27</sup>.
- Tras la detección mundial de cepas de tipo Victoria en 1985, el linaje Victoria dominó la circulación mundial desde 1987 hasta 1989, seguido por el dominio de Yamagata en la década de 1990 y el subsecuente resurgimiento del linaje Victoria en 2001-2002<sup>28,29</sup>.
- Desde entonces los datos de vigilancia epidemiológica muestran una cocirculación generalizada de estos 2 linajes B dentro de la misma temporada de influenza, con una incidencia relativa de cada subtipo y linaje que varía ampliamente según la estación y la región geográfica, de modo que la carga anual de la gripe difiere impredeciblemente de un año a otro, variando potencialmente de un grupo de edad a otro, y de un área geográfica a otra<sup>30</sup>.
- El patrón de predominio variable de los 2 linajes B probablemente esté determinado por la inmunidad específica frente a linaje B en la población, con un linaje que predomina hasta que la inmunidad acumulada frente a ese linaje resulta en una mayor



**Figura 1.** Evolución del virus influenza y del desarrollo de vacunas frente a la gripe.

Fuente: adaptado de Ray et al.<sup>19</sup>.

susceptibilidad relativa frente al otro linaje y en una mayor diseminación del mismo<sup>23</sup>.

#### Vacunación como estrategia de prevención

##### Importancia de la vacunación como estrategia de prevención

La vacunación antigripal anual es la estrategia más efectiva para prevenir la aparición de la enfermedad y limitar su difusión entre colectivos con riesgo de complicaciones.

En España, fue introducida a principios de la década de los 80. Las autoridades sanitarias la recomiendan especialmente en aquellas personas que tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones. Además, también se recomienda a personas que pueden transmitir la enfermedad a otras con alto riesgo de complicaciones

y aquellas que, por su ocupación, proporcionan servicios esenciales a la comunidad<sup>31</sup>.

El Ministerio de Sanidad recomienda la vacunación sistemática a partir de los 65 años, aunque varias comunidades autónomas ya han implantado la vacunación sistemática a partir de los 60 años al recomendarse un adelanto progresivo de la edad de vacunación sistemática, comenzando por el grupo de edad de 60-64 años, para llegar en unos años a vacunar a todos los adultos de 50-64 años (quienes presentan una prevalencia de enfermedades crónicas de base del 40%)<sup>32,33</sup>.

En España, en personas de 65 o más años, la cobertura de vacunación antigripal en la temporada 2016-2017 ha sido del 55,5%, una cifra inferior a la de la anterior campaña (56,1%), que confirma la tendencia descendente desde la temporada 2009-2010, en la cual se alcanzó un 65,7% de cobertura y lejos de la temporada 2005-2006,

en que se alcanzó un 70,1%. Estos datos están muy por debajo del 75% establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Durante la temporada 2017-18, hasta la semana 20 (14-20 de mayo) de 2018<sup>6</sup>, el 53% de los casos graves hospitalizados con gripe confirmada por laboratorio, susceptibles de ser vacunados, no habían recibido la vacuna antigripal de la temporada. Esta cifra es superior a la temporada 2016-2017 (48%) e inferior a la temporada 2015-16 (65%)<sup>2</sup>. Debido a la magnitud y trascendencia de la gripe y sus complicaciones descritas en el apartado anterior de «Magnitud y trascendencia de la gripe estacional», es fundamental la concienciación de la población y de los profesionales sanitarios sobre los beneficios de la vacunación para mejorar las coberturas vacunales, en especial entre el personal de servicios sanitarios (cobertura en España en torno al 30%)<sup>34</sup>.

La vacunación frente a la gripe está asociada con una reducción de las enfermedades respiratorias relacionadas, del número de visitas a las consultas médicas, del número de hospitalizaciones y muertes en personas de alto riesgo, y de absentismo laboral en adultos<sup>35,36</sup>.

La efectividad vacunal global se estima en el 65% (35-85%), variando según el grupo de edad. La vacuna antigripal ofrece una protección del 30-74% en jóvenes y adultos sanos y del 42-72% en los mayores de 59 años, dependiendo de las temporadas y de la concordancia entre cepas vacunales y circulantes<sup>37,38</sup>. Esta reducción de la respuesta inmune en los adultos mayores se debe principalmente a la inmunosenescencia<sup>39,40</sup>.

#### *Adaptación a la epidemiología del virus influenza B: nueva estrategia de vacunación*

Uno de los aspectos fundamentales, no directamente relacionados con la vacuna, que influyen sobre la efectividad vacunal, está en relación con el virus: su transmisibilidad, su virulencia y su comportamiento epidemiológico. Por ello desde el desarrollo de las primeras vacunas monovalentes frente a la gripe A/H1N1 hace más de 75 años, las vacunas antigripales siempre han requerido adaptación en respuesta a cambios para proporcionar protección contra los virus de influenza circulantes predominantes<sup>22,41,42</sup> (fig. 1):

- Tras el aislamiento de la gripe B por primera vez en 1940, se desarrollaron vacunas bivalentes (A/H1N1, B) que se utilizaron desde 1944 en personal militar y desde 1945 ampliamente en población civil. La vacuna contra el subtipo de influenza A se modificó en 1958 y en 1969 en respuesta a los cambios de la gripe A que desencadenaron pandemias graves.
- Las vacunas trivalentes estacionales de influenza que contienen 2 virus tipo A de influenza y un virus B se produjeron por primera vez en 1978, después de la reaparición y la cocirculación de A/H1N1 con virus A/H3N2. Desde entonces, la vacuna trivalente que incluye 2 subtipos de influenza A (A/H1N1 y A/H3N2) y solo un linaje de influenza B (B/Victoria o B/Yamagata) ha sido la principal estrategia de prevención frente a la gripe estacional.

Las razones epidemiológicas descritas en el apartado anterior de «Evolución antigénica y circulación global del virus influenza» plantearon que las vacunas trivalentes frente a la gripe estacional podrían mejorar su protección mediante la inclusión de ambos linajes B<sup>42-46</sup>. Estas razones B deben considerarse igual de válidas que las que determinaron en 1977 el paso de la vacuna bivalente frente a la gripe (A/H3N2 y B) a la nueva vacuna trivalente (A/H3N2, A/H1N1 y B), al comprobar la falta de protección cruzada entre los 2 subtipos de la gripe A<sup>22</sup>.

En consecuencia, en 2007, en los Estados Unidos la FDA<sup>47</sup> propuso agregar una segunda cepa de linaje B a las vacunas frente a la gripe, y la OMS, en febrero de 2012<sup>48</sup>, para la temporada 2012-2013 en el hemisferio norte, realizó la recomendación de introducir

una nueva cepa gripal B del linaje alternativo y convertir la vacuna antigripal trivalente en una de tipo tetravalente, lo que suponía una nueva era en la estrategia de vacunación antigripal.

Estados Unidos fue el primer país en autorizar y disponer para la temporada 2013-14 de vacunas tetravalentes frente a la gripe<sup>49</sup>, y desde entonces muchos países incluyen las vacunas tetravalentes en sus recomendaciones y programas de vacunación antigripal: Hong Kong (2013)<sup>50</sup>, Alemania (2013)<sup>51</sup>, Reino Unido (2013)<sup>52</sup>, Canadá (2014)<sup>53</sup>, Italia (2014)<sup>54</sup>, Francia (2014)<sup>55</sup>, Brasil (2014)<sup>56</sup>, Australia (2015)<sup>57</sup>, Bélgica (2015)<sup>58</sup>, Países Bajos (2009)<sup>59,60</sup>.

En España, en 2014, estuvo disponible la primera vacuna tetravalente inactivada.

#### **Objetivo**

Mediante una revisión crítica de la evidencia disponible en la literatura, los objetivos de este informe son:

- Analizar las razones que justifican mejorar la protección de la vacuna trivalente convencional (sin adyuvantes ni aumento de la dosis de antígeno) mediante una nueva estrategia de vacunación que incluya ambos linajes de tipo B.
- Evaluar la inmunogenicidad, reactividad y el impacto económico-sanitario de la vacuna tetravalente (inactivada de virus fraccionados) en el adulto respecto a la vacuna trivalente convencional.

Ello contribuirá a la toma racional de decisiones entre estrategias alternativas de inmunización, como la de utilizar una determinada vacuna en las campañas de inmunización antigripal.

#### **Necesidad de utilizar vacunas tetravalentes**

##### *La gripe B representa una proporción significativa de la carga general de la gripe*

Gran parte de la literatura científica publicada sobre la epidemiología de la gripe se había centrado exclusivamente en la gripe A, cuyos subtipos han sido responsables de las pandemias<sup>30</sup>.

Por el contrario, la gripe B, en comparación con la gripe A, ha recibido escasa atención de la literatura científica, por lo que existe una limitada evidencia sobre la epidemiología global y sobre la carga de la gripe B, especialmente fuera de Europa y Estados Unidos<sup>31</sup>.

Sin embargo, durante períodos interpandémicos, la gripe B puede representar una proporción considerable del total de casos y ser una de las principales causas de epidemias de gripe estacional cada 2-4 años, causando una considerable morbimortalidad y aumento de costes<sup>30</sup>.

##### *Magnitud de la gripe B*

La proporción de casos de gripe B sobre el total de casos de gripe varía cada temporada y en cada área geográfica<sup>30,43,44</sup>.

Varios estudios han informado sobre la frecuencia de la gripe B en una sola temporada, o durante temporadas consecutivas en un solo país:

- En Estados Unidos, durante las temporadas de 1976-77 a 1998-99 y de 2001-2002 a 2010-2011 (excluida la pandemia 2009-2010), la gripe B supuso un 25% de las pruebas de laboratorio positivas (rango: 0,1-85,9%)<sup>44</sup>.
- Europa, durante las mismas temporadas, presentó datos similares, con un promedio del 23% (rango: 1-60%)<sup>30,46,60-63</sup>. A continuación se especifica la proporción de casos de gripe B indicada en algunos estudios:
  - Holanda (1992 a 2007): 0-82% (promedio del 29%).

- Reino Unido (1999 a 2013): 2-65%.
- Alemania (2000-2013): 0-70%.
- España (2005-2013): 1,4-80,4%.
- En Australia desde 2002 a 2011: la gripe B ocasionó el 0,8-63,3% de los casos<sup>46</sup>.
- En la región Asia-Pacífico desde 1995-2010: la proporción de casos de gripe B fue muy diferente en Taiwán (6,4-62,9%) y en Corea (0-16,4%)<sup>30</sup>.

Pero existen pocos estudios que hayan analizado la epidemiología global de la gripe B. Un estudio realizó un análisis global pero limitándose a las regiones templadas de ambos hemisferios<sup>64</sup>. Sin embargo, es muy importante evaluar la epidemiología de la gripe en los trópicos, ya que es donde vive aproximadamente el 40% de la población mundial y la gripe presenta una actividad bastante diferente de otras regiones del mundo (los países de los trópicos pueden experimentar 2 picos anuales, y las epidemias no son tan cortas e intensas como en los hemisferios norte y sur)<sup>65</sup>. Estas diferencias pueden tener implicaciones importantes en la toma de decisiones efectivas y basadas en la evidencia sobre la composición y el período de administración de las vacunas antigripales<sup>66,67</sup>.

Por ello, el *Global Influenza B Study* (GIBS)<sup>68</sup> analizó la epidemiología de la gripe B en 26 países (5 del hemisferio sur, 7 del hemisferio norte y 14 del cinturón intertropical) incluyéndose en el análisis 935.673 casos de gripe durante las temporadas 2000-2013, en que la gripe B fue dominante o cocirculó (> 20% de las detecciones totales). El porcentaje medio de gripe B fue de  $22 \pm 6\%$  (rango intercuartílico: 8,3- 37,7%) sin diferencias estadísticamente significativas a lo largo de las estaciones. La gripe B rara vez representó más del 50% de los casos de gripe (una vez cada 7 temporadas). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, hay cierta evidencia de variabilidad geográfica en la ocurrencia de gripe B en todo el mundo, siendo más común en los trópicos (mediana del 24,3%) y menos común en el hemisferio sur (17,8%).

La incidencia específica de la edad de la gripe asociada con las cepas B es tan ampliamente variable de temporada en temporada como la incidencia de la influenza en sí misma. Pero aunque la gripe B causa enfermedad en todos los grupos de edad, su incidencia, en comparación con la gripe A, parece ser más alta entre los niños mayores y los adultos jóvenes<sup>69,70</sup>.

Como lo corrobora el *Global Influenza B Study*<sup>68</sup>, a nivel mundial, donde se halló una proporción significativa más alta de casos de gripe B en el grupo de edad de 5-17 años, y de gripe A en el grupo de edad de 18-64 años en países de los hemisferios sur y norte (excepto Sudáfrica, Brasil, Turquía y Ucrania) y en algunos países del cinturón intertropical (Madagascar, Indonesia, Singapur, Costa Rica, Nicaragua, Guatemala y Vietnam).

Diferentes artículos destacan que en algunas epidemias anuales una gran parte del impacto sanitario de la gripe B (complicaciones, hospitalización, exceso de mortalidad) ocurre en adultos mayores<sup>70-77</sup>.

En el Reino Unido, un estudio de modelización de la enfermedad respiratoria viral en pacientes hospitalizados objetivó que la carga de la enfermedad de la gripe B era 100 veces mayor en el grupo de mayores de 65 años que en el grupo de 18-64 años, mientras que para la gripe A el aumento correspondiente entre jóvenes y ancianos era aproximadamente solo 50 veces mayor<sup>78</sup>.

#### Trascendencia sanitaria de la gripe B

Clínicamente, la gripe B es indistinguible de la gripe causada por el tipo A, presentando la misma duración, clínica, gravedad, complicaciones e, incluso, tasas de hospitalización. Sin embargo, existe la convicción general de que el virus A es responsable de casos de gripe más graves que el virus B<sup>70,71,79-83</sup>.

La tasa de hospitalizaciones y algunas manifestaciones clínicas de la gripe, como la miositis y la leucopenia, parecen ser más frecuentes en los niños infectados con gripe B que con el tipo A<sup>74,83-87</sup>.

Los resultados obtenidos en estudios realizados en diferentes áreas geográficas muestran que la gripe B causa una proporción significativa del total de la carga de morbimortalidad de la gripe. Algunos de los estudios más representativos son:

- En Estados Unidos:
  - De 1976 a 1999: el 16% de la mortalidad atribuible a la gripe fue asociada a la gripe B (menor porcentaje que por A/H3N2, pero más elevado que por A/H1N1)<sup>73</sup>.
  - De 1997 a 2009: el 29% (1-95%) de la mortalidad atribuible a la gripe A fue asociada a la gripe B. En 4 de 12 estaciones, se alcanzó un 51-95% de mortalidad atribuible a la gripe B<sup>88,89</sup>.
  - Desde 1979 a 2001: la tasa de hospitalización durante las temporadas predominantes por gripe B fue de 81,4/100.000, resultado que se acercó al observado en temporadas predominantes de A/H3N2 (99/100.000) y que fue superior al obtenido en las temporadas predominantes de A/H1N1 (55,9/100.000)<sup>90</sup>.
  - De 2001 a 2011: la proporción de visitas al médico general por gripe B fue del 43% (en 5-17 años de edad), 50% (en <65 años) y 26% (en >65 años)<sup>91</sup>.
- En el Reino Unido:
  - De 2001 a 2011: la proporción relativa de visitas de médicos de cabecera por gripe B fue del 24%<sup>92</sup>.
  - De 1996 a 2008: 2.456 muertes atribuibles a gripe B/año en 5/12 temporadas de gripe B  $\geq 40\%$ <sup>93</sup>.
- En Hong Kong:
  - De 2000 a 2010: el promedio anual de ingresos hospitalarios (todas las edades) por gripe B fue del 24% (rango: 10,5-33%)<sup>94</sup>.
- En Canadá:
  - De 2010 a 2012: la gripe B causó un 7,7-54% de los ingresos hospitalarios por gripe<sup>95</sup>.
  - De 2007 a 2009: del total de adultos ingresados en la UCI por gripe, un 37-45,7% era por gripe B<sup>96</sup>.

#### Dificultad para predecir qué linaje B circulará cada temporada

##### Sistemas de vigilancia de la gripe

Debido a que las nuevas cepas variantes de cada tipo/subtipo evolucionan continuamente por la elevada capacidad del virus de la gripe de sufrir variaciones antigénicas, la composición de las vacunas debe revisarse cada año. Por ello es imprescindible una adecuada vigilancia virológica y epidemiológica que permita detectar y caracterizar precozmente los virus de la gripe circulantes y evaluar su capacidad de difusión en la población para asegurar la correspondencia entre los virus que tienen más probabilidades de circular en la próxima temporada y la cepa presente en la vacuna<sup>97,98</sup>.

- A nivel mundial: el Programa de Vigilancia de Gripe de la OMS recoge y analiza la información epidemiológica y virológica de los diferentes países y áreas del mundo proporcionada por la Red Mundial de Vigilancia de la Gripe (creada en 1952) para realizar las recomendaciones sobre la composición anual de la vacuna<sup>99</sup>. Este proceso se lleva cabo desde 1971, y en 1998 se aumentó su frecuencia de una a 2 veces por año, para proporcionar recomendaciones por separado para cada hemisferio<sup>100</sup> (en febrero en el hemisferio norte y en septiembre en el hemisferio sur).
- Estas recomendaciones se emiten aproximadamente 9 meses antes de que la vacuna se administre a la población, para permitir disponer de suficiente tiempo para la fabricación y distribución de la vacuna. El Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta ante la

**Tabla 1**

Composición recomendada por la OMS para las vacunas trivalente y tetravalente de los últimos 10 temporadas y cepa/linaje de B predominante en España en dicha temporada

Temporada	A (H1N1)	A (H3N2)	B (Victoria)	B (Yamagata)	Linaje B prevalente
2007/08	Solomon Islands/3/2006	Wisconsin/67/2005	Malaysia/2506/2004		<b>Yamagata</b>
2008/09	Brisbane/59/2007	Brisbane/10/2007		Florida/4/2006 <sup>a</sup>	<b>Victoria</b>
2009/10	Brisbane/59/2007	Brisbane/10/2007	Brisbane/60/2008 <sup>a</sup>		Victoria
2010/11	California/7/2009	Perth/16/2009	Brisbane/60/2008 <sup>a</sup>		Victoria
2011/12	California/7/2009	Perth/16/2009	Brisbane/60/2008 <sup>a</sup>		<b>Yamagata</b>
2012/13	California/7/2009	Victoria/361/2011		Wisconsin/1/2010 <sup>a</sup>	Yamagata
2013/14	Christchurch/16/2010	Texas/50/2012	Brisbane/33/2008	Massachusetts/2/2012 <sup>a</sup>	<b>Yamagata</b> <sup>b</sup>
2014/15	California/7/2009	Texas/50/2012	Brisbane/60/2008	Massachusetts/2/2012 <sup>a</sup>	Yamagata
2015/16	California/7/2009	Switzerland/9715293/2013	Brisbane/60/2008	Phuket/3073/2013 <sup>a</sup>	<b>Victoria</b>
2016/17	California/7/2009	Hong Kong/4801/2014	Brisbane/60/2008 <sup>a</sup>	Phuket/3073/2013	Victoria
2017/18	A/Michigan/45/2015	Hong Kong/4801/2014	Brisbane/60/2008 <sup>a</sup>	Phuket/3073/2013	<b>Yamagata</b> <sup>c</sup>

En negrita, la discordancia.

<sup>a</sup> Cepa seleccionada para la vacuna trivalente de la temporada.<sup>b</sup> En esta temporada cocircularon Yamagata y Victoria, por lo que hubo discordancia parcial.<sup>c</sup> Datos de 2017/2018 sin haber finalizado la temporada.Fuente: García et al.<sup>103</sup>.

Influenza (GISRS)<sup>101</sup> de la OMS ha realizado importantes esfuerzos para mejorar este proceso de evaluación.

- *En Europa*: el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) coordina desde 2008 la Red de Vigilancia Europea de Gripe (*European Influenza Surveillance Network [EISN]*). La mayoría de los países europeos están integrados en la EISN aportando información epidemiológica y virológica útil para la vigilancia de la gripe estacional o pandémica en Europa. La EISN agrupa también a numerosos laboratorios integrados en la Red Europea de Laboratorios de Referencia para la Gripe Humana (ERLI-Net).
- *En los Estados Unidos*: las predicciones son hechas por el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) de la FDA usando datos e información de vigilancia global de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).
- *En España*: El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE)<sup>98</sup> engloba diferentes fuentes y sistemas de información, que ofrecen una visión amplia del comportamiento de la enfermedad y de los virus gripales circulantes en el conjunto del Estado español y en cada comunidad autónoma. El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España está integrado en la EISN.

#### Discordancia antigénica

Sin embargo, a pesar de los Sistemas de Vigilancia y especialmente durante los últimos 15 años, la predicción de la cepa B predominante a incluir en la vacuna ha resultado muy difícil<sup>43,44,102</sup> debido a las razones ya indicadas en el anterior apartado de «Trascendencia»:

- a) La circulación del virus B es muy variable e impredecible incluso de una región geográfica a otra, por lo que cada año uno de los 2 linajes B puede prevalecer sobre el otro.
- b) Además, los 2 linajes B pueden circular conjuntamente en la misma temporada gripal.
- c) Aunque los virus de la gripe B evolucionan con relativa lentitud, la inmunidad de la población puede provocar un cambio rápido en el linaje dominante B, incluso durante el tiempo entre la selección del virus vacunal y el inicio de la temporada de gripe.

La dificultad en la predicción ocasiona un nivel variable de similitud o diferencia entre la cepa B circulante y la cepa B incluida en las vacunas que se conoce como discordancia antigénica (*mismatch*), la cual es el principal responsable de la disminución de eficacia de la vacuna<sup>43,44</sup>, como se expondrá en el apartado posterior de «Disminución de la eficacia/efectividad de la vacuna trivalente».

Esta discordancia antigénica se ha referenciado en la literatura científica, como lo muestran los siguientes ejemplos:

#### a) A nivel mundial:

Los datos analizados (período 2000–2013) por el *Global Influenza B Study*<sup>70</sup> en 26 países indican que la discordancia antigénica entre la cepa vacunal y el linaje circulante predominante se produjo en un 25% de las 79 temporadas en las que la gripe B representó  $\geq 10\%$  de los casos totales de gripe: 11 de 36 estaciones en el hemisferio norte (31%), 6 de 22 estaciones en el hemisferio sur (27%) y 2 de 21 estaciones en el cinturón intertropical (10%).

#### b) En España:

En 5 de las últimas 10 temporadas hasta 2016–2017 ha existido discordancia entre las cepas de gripe contenidas en la vacuna y las circulantes prevalentes<sup>61,103</sup> (tabla 1). Existían informes preliminares de que en la temporada 2017/2018 también se ha producido discordancia<sup>104</sup>. Según el informe epidemiológico semanal (semana 20 de 2018: 14–20 de mayo) del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España, en lo que respecta a virus B se han caracterizado 512 virus, 66 de ellos del linaje Victoria y 506 virus del linaje Yamagata. Once de los virus Victoria pertenecen al grupo B/Brisbane/60/2008 y, por lo tanto, son concordantes con el virus vacunal. Sin embargo, 55 de los 66 virus B del linaje Victoria (83%) presentan una delección en los aminoácidos 162 y 163 de la hemaglutinina, principal característica de los virus del nuevo grupo representado por B/Norway/2409/2017. Según datos del Centro Colaborador de la OMS, este grupo de virus serían antigénicamente diferentes al resto de los virus del linaje Victoria, y por tanto, discordantes con la cepa vacunal de la temporada 2017–18<sup>105</sup>.

- c) Otros países también han mostrado discordancia en un porcentaje importante de temporadas:

Estados Unidos (desde 1999–2000 a 2013–2014, 50%)<sup>106,107</sup>, Canadá (2001–2002 a 2012–2013, 50%)<sup>108</sup>, Australia (2001–2014, 33%)<sup>109</sup>, Europa (desde 2003–2004 hasta 2010–2011, 50%)<sup>43</sup>, Finlandia (1999–2012, 32,3%)<sup>110</sup>, Reino Unido (2001–2009, 50%)<sup>111</sup>, Brasil (2002–2013, 41,6%)<sup>68</sup>, Taiwán (2002–3 a 2011–2012, 50%)<sup>112</sup>, Hong Kong (2000–2010, 40%)<sup>113</sup>.

#### Limitada o ausente protección cruzada entre los 2 linajes B

El nivel de protección cruzada entre los 2 linajes B no es bien conocido, pero se estima que es limitado o ausente (la vacunación frente a uno de los linajes no comporta una protección adecuada frente al linaje heterólogo), debido a la gran diferencia antigénica entre los 2 linajes de influenza B. Además, con el tiempo, la distancia

**Tabla 2**

Criterios de inmunogenicidad para vacunas antigripales. CHMP y CBER

Criterio	CHMP (Europa)		CBER (Estados Unidos)	
	18-60 años	> 60 años	< 65 años	≥ 65 años
Incremento del título de anticuerpos <sup>a</sup>	> 2,5	> 2		
Tasa de seroconversión <sup>b</sup>	> 40%	> 30%	Límite inferior del IC 95% ≥ 40%	Límite inferior del IC 95% ≥ 30%
Tasa de seroprotección <sup>c</sup>	> 70%	> 60%	Límite inferior del IC 95% ≥ 70%	Límite inferior del IC 95% ≥ 60%

CBER: Center for Biologics Evaluation and Research; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; IC: intervalo de confianza; IH: inhibición de la hemaglutinación.

<sup>a</sup> GMT ratio: cociente de la media geométrica del título individual (títulos de anticuerpos pos/prevacunación).<sup>b</sup> Porcentaje de sujetos con título de IH prevacunación < 1:10 y título de IH posvacunación ≥ 1:40, o que presentaban un título IH prevacunación ≥ 1:10 y ≥ 4 veces en el título de IH posvacunación (incremento significativo).<sup>c</sup> Porcentaje de sujetos con un título de IH ≥ 1:40.

genética entre estas 2 líneas filogenéticas aumenta, lo que hace más y más aleatoria la posibilidad de inmunidad cruzada<sup>17,43,44</sup>.

Este hecho supone una gran limitación de las vacunas trivalentes convencionales siempre que el virus B circulante no coincida con el linaje elegido para la vacuna, ya sea porque la predicción del linaje era incorrecta o porque ambos linajes circulaban conjuntamente en un grado significativo.

La evidencia sobre la protección cruzada entre ambos linajes B aún no es bien conocida y además existe mucha variabilidad respecto a lo que se considera protección cruzada, lo que hace más difícil su estimación o predicción.

Existen estudios que han objetivado una reactividad cruzada significativa entre los 2 linajes B con la vacuna trivalente. Sin embargo, las variaciones en la reactividad cruzada, además de por la variabilidad antigénica de las cepas, puede explicarse por una inmunidad preexistente (por una vacunación o una infección natural previas)<sup>114-118</sup>.

#### Disminución de la eficacia/efectividad de la vacuna trivalente

La consecuencia de lo expuesto en los apartados anteriores es que la eficacia/efectividad de la vacuna trivalente convencional puede verse afectada (reducción de la inmunogenicidad frente a las cepas circulantes) siempre que el linaje B circulante no coincida con el elegido para la vacuna (por una predicción incorrecta o porque ambos linajes circulaban conjuntamente en un grado significativo) debido a la limitada o ausente reactividad cruzada.

Como demuestra la literatura, el alcance de la protección cruzada puede variar, pero, en general, las diferencias entre la vacuna y los linajes circulantes dominantes deben evitarse por el riesgo de protección subóptima. Como ejemplos de esta disminución de la eficacia/efectividad se reseñan los siguientes estudios:

- En Taiwán (2011-2012), la eficacia fue -66% (IC 95%: -132 a -18%) para la gripe B cuando la vacuna trivalente contenía una cepa de linaje B/Victoria, mientras que la predominante era una cepa B/Yamagata<sup>112</sup>.
- En Estados Unidos (2000-2010) hubo una reducción de la eficacia en las 6 temporadas en las que existió discordancia<sup>119,120</sup>.
- Dos metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados encontraron que la eficacia relativa de las vacunas trivalentes frente a la gripe B confirmada por laboratorio es menor cuando la vacuna y las cepas de linaje B circulantes dominantes difieren (71% frente a 49% para adultos no ancianos<sup>116</sup>) y 77% (IC 95%: 18-94%) frente a 52% (IC 95%: 19-72%) en población general<sup>117</sup>.

También se han referido en la literatura resultados contradictorios:

- En 2015-2016, en Dinamarca la eficacia no fue significativa frente a la gripe B, cuando el linaje dominante circulante era Victoria, pero el de la vacuna era Yamagata (discordancia del 88%)<sup>121</sup>. Sin

embargo, en el Reino Unido, durante la misma temporada, la eficacia sí fue significativa<sup>122</sup>.

- En 2011-2012, en Estados Unidos, la eficacia frente a la cepa B no incluida en la vacuna fue significativa e incluso superior que la cepa vacunal<sup>123</sup>, mientras que en Canadá fue significativa frente a la cepa B vacunal, pero no lo fue frente a la cepa B no incluida en la vacuna<sup>124</sup>.
- En 2012-2013, tanto en los Estados Unidos<sup>125</sup> como en Canadá<sup>126</sup>, la eficacia fue similar y significativa frente a las cepas B vacunal y no vacunal.

Es necesario subrayar que una disminución de la efectividad de la vacuna antigripal para prevenir la infección confirmada de gripe puede tener un elevado impacto en salud pública, sobre todo en los grupos de riesgo, de presentar complicaciones asociadas a la gripe. Las consecuencias de ese impacto dependen, además de las respuestas de reactividad cruzada inducidas por la vacunación, de otros factores, como la virulencia de la cepa, la dinámica de la transmisión y la experiencia previa de la población con la cepa de deriva<sup>61,68,127</sup>.

#### Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas tetravalentes inactivadas (virus fraccionados)

##### Inmunogenicidad

La inmunogenicidad indica la respuesta inmune que se produce tras la administración de un antígeno. Los estudios de inmunogenicidad son necesarios para la autorización de una vacuna y deben proporcionar información cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmune (humoral y mediada por células) de acuerdo con las propiedades específicas de esa vacuna<sup>128</sup>.

##### Criterios de inmunogenicidad

La evaluación de la inmunogenicidad de la vacunación antigripal se realiza mediante ensayos clínicos que miden la respuesta inmune frente a las cepas vacunales, para comprobar si se cumplen los requerimientos del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) en Europa<sup>129</sup> o del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) en Estados Unidos<sup>130</sup> indicados en la tabla 2. En adultos, con el método de inhibición de la hemaglutinación (IH), debe cumplirse al menos uno de los criterios para cada cepa vacunal.

El CBER ha establecido los criterios de no inferioridad en la inmunogenicidad de una nueva vacuna (tetravalente) frente a la que se compara (trivalente):

- Límite superior del IC 95% de GMT ratio (trivalente/tetravalente) ≤ 1,5, y
- Diferencia en la tasa de seroconversión (trivalente- tetravalente): límite superior del IC 95% ≤ 10%.

### Correlación de la inmunogenicidad con la eficacia vacunal

Aunque no se ha establecido una correlación entre los niveles específicos del título de anticuerpos de IH tras la vacunación con las vacunas antigripales inactivadas y la protección frente a la enfermedad gripal, se han utilizado los títulos de anticuerpos de IH como una medida de la actividad vacunal. En general se ha aceptado que la tasa de seroprotección se correlaciona con una eficacia o protección clínica (reducción del riesgo) del 50% frente a la infección por gripe en población susceptible<sup>131,132</sup>. Esta asociación estadísticamente significativa entre el título de anticuerpos de IH y la protección clínica frente a la gripe A o B se comprobó mediante un metaanálisis<sup>133</sup> (que incluye 15 estudios) publicado en 2010, así como en posteriores modelos predictivos<sup>134,135</sup>.

Pero en la actualidad, la evidencia demuestra que sigue existiendo la necesidad de una mejor validación de la correlación de protección clínica frente a la gripe ya que esta potencialmente puede variar según las características individuales y poblacionales, los grupos específicos de edad y los tipos de vacunas, por lo que durante los estudios de eficacia se deberían investigar estos parámetros al menos en subconjuntos de población<sup>136</sup>.

### Resultados de los estudios sobre inmunogenicidad

Los diferentes ensayos clínicos de fases I/II<sup>137,138</sup> y de fase III<sup>139-147</sup> (tabla 3) realizados en adultos concluyen que:

- La vacuna inactivada tetravalente (virus fraccionados) cumplió con los criterios del CHMP<sup>129</sup> y CBER<sup>130</sup> para las 4 cepas vacunales demostrando, respecto a la vacuna trivalente y en todos los grupos de edad, un nivel de inmunogenicidad (seroprotección y seroconversión) comparable o superior (significación estadística) para las 3 cepas compartidas y un nivel de inmunogenicidad superior frente a la cepa B adicional no incluida en la vacuna trivalente.
- Por ello, en comparación con la vacuna trivalente, la inclusión de una segunda cepa adicional del linaje B proporciona una protección más amplia frente a la cepa B sin afectar a la inmunogenicidad de las otras 3 cepas vacunales comunes a ambas vacunas.

Es preciso tener en cuenta las siguientes consideraciones<sup>148-154</sup>:

- Los resultados obtenidos se refieren solo a estudios que han utilizado vacunas trivalentes no adyuvadas o sin altas dosis de antígeno y vacunas tetravalentes inactivadas de virus fraccionados, por lo que dichos resultados no pueden aplicarse a otras formulaciones de vacunas.
- Aunque la no inferioridad en la inmunogenicidad fue significativa en todos los grupos de edad, en varios estudios las personas mayores mostraron una menor respuesta que los adultos más jóvenes<sup>138-140,142,147</sup>. Este resultado se atribuye a la disminución de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario relacionado con la edad (inmunosenescencia)<sup>155,156</sup>.
- Un estudio pivotal<sup>144</sup> evaluó la respuesta en sujetos que presentaban condiciones clínicas crónicas de elevado riesgo para desarrollar complicaciones por gripe obteniéndose una buena protección frente a las 4 cepas, por lo que la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente no se vio afectada por la presencia de dichas condiciones clínicas.
- En general, las respuestas de anticuerpos se evaluaron a los 21 días después de la vacunación en todos los estudios. Solamente 2 ensayos evaluaron a más largo plazo la persistencia de la inmunogenicidad:
  - o Un ensayo<sup>139</sup> analizó la respuesta a los 6 meses y observó que los títulos de IH fueron menores a los 6 meses que a los 21 días, aunque se mantuvieron más altos que los niveles iniciales. La inmunogenicidad para los linajes B fue mayor que para la gripe A.

- o Otro ensayo<sup>144</sup> objetivó que las tasas de seroprotección se mantuvieron más altas que las basales un año después de la vacunación ( $\geq 98\%$  en adultos más jóvenes y  $\geq 90\%$  en adultos mayores) para todas las cepas vacunales, aunque los títulos de anticuerpos IH disminuyeron gradualmente después del día 21 posvacunación y fueron de 2 a 3 veces más bajos en los meses 6 y 12 que en el día 21.

### Seguridad

La seguridad indica la probabilidad de la vacuna de causar efectos adversos. La seguridad de una vacuna se evalúa mediante ensayos clínicos previos a la autorización de comercialización que se complementan con estudios poscomercialización y sistemas de farmacovigilancia. El objetivo principal de la evaluación de la seguridad de los fármacos es garantizar que su relación beneficio-riesgo es favorable.

### Ensayos clínicos previos a la autorización

Las vacunas tetravalentes contienen un 25% más de antígeno (15 µg adicionales) que la vacuna trivalente, por lo tanto, se evaluó en el programa de ensayos clínicos el posible aumento de riesgo en el perfil de reactividad que podría suponer la utilización de la vacuna tetravalente en comparación con la trivalente.

Los ensayos mostraron que la vacuna tetravalente presentó un perfil de seguridad aceptable, similar al de la vacuna trivalente. Las reacciones adversas locales y sistémicas fueron similares para ambas vacunas y en su mayoría leves/moderadas y transitorias (resolución en menos de 3-5 días). Las reacciones más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección, cefalea, malestar general y mialgia. No se registraron eventos adversos graves o muertes relacionadas con la vacuna<sup>137-147</sup>.

### Vigilancia poscomercialización

El análisis de las notificaciones realizadas al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) en los Estados Unidos desde el 1-7-2013 al 31-5-2015 mostró que el perfil de seguridad poscomercialización de la vacuna tetravalente fue similar al de la vacuna trivalente, siendo consistente con los resultados obtenidos en los ensayos precomercialización<sup>157</sup>. Durante ese período el VAERS recibió 1.265 notificaciones en personas mayores de 18 años de los cuales 199 (11%) ocurrieron en  $\geq 65$  años quienes presentaron reacciones de características similares a las de los adultos de 18-64 años, siendo las reacciones adversas más frecuentes: dolor en las extremidades (19%), eritema en el lugar de la inyección (17%), fiebre y dolor en el sitio de inyección (15%).

También se obtuvo un perfil de seguridad poscomercialización similar en ambas vacunas en un estudio<sup>158</sup> realizado en 2015 en Australia occidental sobre 1.685 empleados del sistema de salud, aunque los que recibieron la vacuna tetravalente mostraron dolor e inflamación local en el sitio de inyección en una proporción levemente mayor (6,9% frente a 4,2%,  $p=0,02$ ).

### Evaluación del impacto sanitario y económico que tendría la utilización de vacunas tetravalentes

Al obtenerse una protección inmunológica frente al segundo linaje de la gripe B, la utilización de vacunas tetravalentes mejora la prevención frente a la gripe siempre que el virus B circulante no coincida con el linaje B elegido para la vacuna trivalente, ya sea porque la predicción del linaje era incorrecta o porque ambos linajes circulen conjuntamente de manera significativa.

Sin embargo, uno de los criterios fundamentales a tener en cuenta en la decisión de utilizar o priorizar el uso de las vacunas tetravalentes en lugar de las trivalentes en los programas de



**Tabla 3**  
Estudios de inmunogenicidad y reactividad de las vacunas antigripales inactivadas (virus fraccionados) tetravalentes

Ensayo	País	Diseño	Temporada Hemisferio	Edad (años)	N.º participantes / N.º vacunados Q4	Edad (subgrupo): n.º vacunados Q4	Seguimiento	Laboratorio
Beran et al., 2013 <sup>137</sup>	Rep. Checa	Fase I/II Simple ciego	2008-2009 Norte	18-60	420 / 104 (sin adyuvante)	—	21 días	GlaxoSmithKline
Greenberg et al., 2013 <sup>138</sup>	EE. UU.	Fase II Open label	2009 Norte	≥ 18	590 / 189	18-60: 93 ≥ 61: 96	21 días	Sanofi Pasteur
Kieninger et al., 2013 <sup>139</sup>	Taiwán Corea Alemania Rumanía España EE. UU.	Fase III Parcialmente ciego	2010-2011 Norte	≥ 18	4.656 / 3.036	18-64: 1.518 ≥ 65: 1.518	21 días	GlaxoSmithKline
Pépin et al., 2013 <sup>140</sup>	Alemania Francia Canadá	Fase III Doble ciego	2011-2012 Norte	≥ 18	1.565 / 1.112	18-60: 556 ≥ 60: 556	21 días	Sanofi Pasteur
Jain et al., 2014 <sup>141</sup>	Francia Canadá	Fase III (vial multidosis)	2011-2012 Norte	≥ 18	232 / 112	18-60: 56 > 60: 56	21 días	GlaxoSmithKline
Tinoco et al., 2014 <sup>142</sup>	EE. UU. Canadá México	Fase III Doble ciego	2010-2011 Norte	≥ 18	1.707 / 1.272	18-64: 636 ≥ 65: 636	21 días	GlaxoSmithKline
Cadorna et al., 2015 <sup>143</sup>	Australia Filipinas	Fase III Doble ciego (lotes Q4)	2011-2012 Norte 2012 Sur	9-60	2.090 / 1.977	9-17: 329 18-60: 1.648	21 días 6 meses (subcohorte)	Sanofi Pasteur
Sesay et al., 2018 <sup>144</sup>	Bélgica Francia Alemania Polonia Corea	Open label (Q4/TV) Fase III Doble ciego (Q4 y TV2)	2014-2015 Norte	≥ 18	225 / 1.668	18-60: 834 ≥ 60: 834	1 año	Sanofi Pasteur
Choi et al., 2018 <sup>145</sup>	Corea	Simple ciego (TV1) Fase III	2015-2016 Norte	18-60	300 / 200	—	21 días	Sanofi Pasteur
Greenberg et al., 2017 <sup>146</sup>	EE. UU.	Simple ciego Fase III	2010 Norte	> 65	675 / 225	—	21 días	Sanofi Pasteur
Treanor et al., 2017 <sup>147</sup>	EE. UU.	Fase III Doble ciego	2014-2015 Norte	≥ 18	3.484 / 1.740	18-65: 870 ≥ 65: 870	21 días	Seqirus

Q4: vacuna tetravalente.

inmunización es la evaluación coste-efectividad<sup>159</sup>. Dicha evaluación se basa en modelos matemáticos que pretenden estimar el impacto potencial (sobre la incidencia y morbilidad de la enfermedad) en relación con los costes sanitarios y sociales que tendría la nueva estrategia de vacunación tetravalente respecto a la trivalente.

#### Resultados de los estudios de coste-efectividad

En 2017 se publicaron 2 revisiones sistemáticas<sup>19,160</sup> de la literatura de los principales estudios realizados en diferentes países sobre el coste-efectividad de la vacuna tetravalente frente a la trivalente (no adyuvada o sin altas dosis de antígeno) utilizando modelos dinámicos o estáticos. Los resultados de dichos estudios<sup>127,161-174</sup> se resumen en la tabla 4.

La evidencia publicada indica que utilizar la vacuna tetravalente inactivada (virus fraccionados) en lugar de la vacuna trivalente es una intervención coste-efectiva:

- El impacto sobre el número total de casos de gripe (tipos A y B) osciló entre una reducción del 0,15% en los Estados Unidos usando un modelo estático<sup>162</sup> al 6,47% en los Estados Unidos utilizando un modelo dinámico<sup>164</sup>. Estudios que presentan resultados para la gripe B encontraron reducciones de un 29,2% de casos en los Estados Unidos usando un modelo dinámico<sup>165</sup> y de un 14,7% en Hong Kong utilizando un modelo estático<sup>174</sup>.
- El impacto de la vacuna tetravalente sobre morbilidad relacionada asociada a la gripe varió considerablemente en todos los estudios. En general, con los modelos dinámicos se obtuvieron mayores reducciones de la morbilidad que con los modelos estáticos. Se estimó un impacto más elevado sobre la mortalidad que sobre la morbilidad.
- La vacuna tetravalente inactivada (virus fraccionados) podría considerarse como una intervención rentable al suponer un importante ahorro de costes para el sistema de salud y para la sociedad (gracias a los casos y complicaciones evitadas), compensando parcial o totalmente el mayor precio de la vacuna tetravalente en comparación con la trivalente.
- a. Desde la perspectiva del proveedor, 3 estudios (Finlandia<sup>171</sup>, Australia<sup>173</sup> y la Unión Europea<sup>168</sup>) obtuvieron ahorro de costes en la intervención con tetravalente. Sin embargo, estos estudios asumieron paridad en el precio de la vacuna<sup>171,173</sup> o excluyeron los costes de la vacunación en su análisis. El cociente coste-efectividad incremental (ICER) más elevado (145.705 dólares estadounidenses/*quality-adjusted life years* [QALY]) se estimó en un estudio realizado en Estados Unidos usando un modelo estático<sup>163</sup>.
- b. Desde una perspectiva social, 3 estudios objetivaron ahorro de costes (un modelo estático en Estados Unidos<sup>161</sup> y 2 modelos dinámicos en Alemania<sup>170</sup> y Estados Unidos<sup>164</sup>). El ICER más alto se obtuvo en un estudio realizado en Hong Kong<sup>174</sup>, estimando que en una temporada con una buena coincidencia antigénica y un precio de vacuna incremental de 10 dólares estadounidenses, el ICER podría aumentar a 254.245 dólares estadounidenses por QALY obtenido.
- c. Todos los estudios de coste-utilidad concluyeron que la vacunación con vacuna tetravalente sería al menos rentable en comparación con la trivalente, cuando se consideraron umbrales oficiales o hipotéticos, mostrando que una intervención es rentable si el ICER está por debajo de 3 veces el producto interno bruto per cápita de un país<sup>175</sup>.
- En la Unión Europea, un modelo estático publicado en 2016<sup>168</sup> y realizado en 5 países (Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido), de manera retrospectiva durante 2002-2013 (excluyendo la temporada 2009), estimó que la sustitución de la vacuna

trivalente por la tetravalente habría evitado 1.034.727 casos de gripe adicionales (327,9/100.000 habitantes), 453.000 consultas a médicos generales (143,9/100.000), 672.000 días de trabajo perdidos (213,1/100.000), 24.453 hospitalizaciones (7,7/100.000) y 9.799 muertes (3,1/100.000). Si se extrapolan esos resultados a los 27 países de la Unión Europea, se habrían evitado 1.624.533 casos de gripe, 37.317 hospitalizaciones y 14.866 muertes. La mayoría de las hospitalizaciones y casi todas las muertes evitadas habrían sido en grupos de alto riesgo o en personas mayores.

- La carga económica total evitada en los 5 países con el uso de la vacuna tetravalente fue de 87,2 millones de euros desde la perspectiva de un tercer pagador (13,539 millones en consultas a médicos generales y 73,583 millones en hospitalizaciones) y 241,4 millones de euros desde una perspectiva social (14,741 millones en consultas a médicos generales, 76,630 millones en hospitalizaciones y 149,996 millones en días de trabajo perdidos).
- En España, un modelo estático publicado en 2016<sup>172</sup> estimó que reemplazar la vacuna trivalente por la tetravalente en individuos de riesgo ( $\geq 3$  años de edad) y en  $\geq 65$  años era una intervención coste-efectiva. En el primer año de aplicación se evitarían 18.565 casos de gripe; 2.577 complicaciones relacionadas con la gripe; 407 hospitalizaciones, y 181 muertes; con un coste incremental de 11.203.359 de euros debido a que el coste incremental de la vacuna (17,7 millones de euros) fue compensado parcialmente por el ahorro de costes de absentismo laboral (3,7 millones); complicaciones de la gripe (2,2 millones) y gripe no complicada (0,4 millones). El ICER fue de 8.748 €/años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Estos resultados ponen de manifiesto la oportunidad perdida, que supone el no utilizar las vacunas tetravalentes, de reducir la incidencia de casos, la morbilidad asociada a la gripe estacional y sus costes asociados<sup>176</sup>.

#### Factores clave en la estimación del coste-efectividad

Aunque en los estudios realizados las conclusiones sobre el coste-efectividad de la intervención fueron en general similares, existe heterogeneidad en los resultados entre los diferentes estudios. Ello se debe a una serie de factores, ya descritos por Quinn et al. en 2014<sup>177</sup>, que actúan como parámetros clave en la estimación del potencial impacto y el coste-efectividad de la vacunación antigripal tetravalente determinando que el impacto real sea muy variable y difícil de cuantificar.

Dichos factores o parámetros clave son: 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, la propia variabilidad de cada cepa, la inmunidad preexistente debido a una infección previa, el nivel de protección cruzada de la vacuna trivalente frente a la cepa B no incluida en la vacuna, la cobertura vacunal alcanzada, la diferencia de precio entre la vacuna trivalente y la tetravalente, y la utilización de datos específicos por subtipo viral y edad para estimar la carga y los costes de la enfermedad<sup>160</sup>.

Cada temporada, la mayoría de estos factores pueden variar y por tanto también lo harán los beneficios y el impacto de la vacuna tetravalente. Por este motivo se recomienda evaluar dicho impacto utilizando datos de múltiples temporadas de gripe, que en promedio reflejarán mejor la variabilidad de dichos factores de un año a otro.

#### Tipo de modelo utilizado

Los modelos estáticos son más conservadores (no cuantifican la inmunidad colectiva, el impacto indirecto de la vacunación sobre la población no vacunada), por lo que en comparación con los modelos dinámicos predicen un menor impacto y ofrecen peores

**Tabla 4**  
Coste efectividad de la vacuna antigripal tetravalente inactivada frente a la vacuna antigripal trivalente. Revisión de la literatura

Estudio País Año Modelo	Edad Población Horizonte temporal	Cobertura vacunal (%)	Impacto sanitario/económico evitado por la VQI frente a la VTI			Perspectiva del proveedor	Perspectiva social
			Casos	Hospitalizaciones	Muertes		
Lee et al. <sup>161</sup> EE.UU. 2012	Todas las edades $270-304 \times 10^3$ 10 años	18-30	2.741.575	21.440	1.371	Promedio del coste anual: – 325 a 50 millones	Promedio del coste anual: – 325 a 50 millones
Estático Clements et al. <sup>162</sup> EE.UU. 2014	Todas las edades $311,6 \times 10^3$ 1 año	21,3-66,6 <sup>a</sup>	30.251	3.512	722	-----	95.150 \$/QALY
Estático Chit et al. <sup>163</sup> EE.UU. 2015	$\geq 65$ $41,5 \times 10^3$ 1 año	67	30.251	26.701	1.345	145.705 \$/QALY	139.159 \$/QALY
Estático Mullikin et al. <sup>164</sup> EE.UU. 2015	Todas las edades $313,9 \times 10^3$ 1 año	46,2	1.382.509/año	18.354	2.981	5.188 \$/QALY	27.891 \$/QALY
Dinámico De Boer et al. <sup>165</sup> EE.UU. 2016	Todas las edades Población de EE.UU. 20 años	Semanal referenciada por CDC	$16 \times 10^3$	137.645	16.199	31.934 \$/QALY	27.891 \$/QALY
Dinámico Chit et al. <sup>166</sup> Canadá 2015	Todas las edades $12,8 \times 10^3$ 2000-2008	27-81 <sup>a</sup>	2.516/año	27/año	58/año	78.303 \$/QALY	52.179 \$/QALY
Estático Thommes et al. <sup>167</sup> Canadá 2015	Todas las edades $34,8 \times 10^3$ 10 años	16,1-64,4 <sup>a</sup>	135.538/año	1.876/año	328/año	6.551 \$/QALY	No aplicable
Dinámico Thommes et al. <sup>167</sup> UK 2015	Todas las edades $62,8 \times 10^3$ 10 años	17,6-71,1 <sup>a</sup>	88.755/año	1.050/año	230/año	10.676- 11.791 \$/QALY	-----
Dinámico							

Tabla 4 (continuación)

Estudio País Año Modelo	Edad Población Horizonte temporal	Cobertura vacunal (%)	Casos	Impacto sanitario/económico evitado por la VQJ frente a la VTI			Perspectiva del proveedor	Perspectiva social
				Hospitalizaciones	Muertes	Perspectiva del proveedor		
Meier et al. <sup>169</sup> UK 2015 Estático	≥ 65 y grupos de riesgo 63,7 × 10 <sup>3</sup> 100 años	34,07-100 <sup>a</sup>	1,4 × 10 <sup>3</sup>	41.781	19.906	21.615 \$/QALY	19.921 \$/QALY	
Dolk et al. <sup>170</sup> Alemania 2016 Dinámico	Todas las edades 81,3 × 10 <sup>3</sup> 20 años	Sin datos	276.505/año	5.690/año	262/año	18.770\$/QALY	Ahorro	
Nagy et al. <sup>171</sup> Finlandia 2016 Dinámico	Todas las edades Población finlandesa 20 años	10-75 <sup>a</sup>	40.500/año	360/año	54/año	Ahorro	Ahorro	
García et al. <sup>172</sup> España 2016 Estático	≥ 3 de grupos de riesgo y ≥ 65 46.727.318 100 años > 65	0-72,47 <sup>a</sup>	18.565 el 1.º año	407 el 1.º año	181 el 1.º año	16.695 \$/QALY	13.054 \$/QALY	
Uhart et al. <sup>168</sup> 5 países de la UE <sup>b</sup> 2016 Estático	--- 2002-2013	48,6-69,2	393.270	21.155	9.391	117.437\$/QALY <sup>c</sup>	325.354 \$/QALY <sup>c</sup>	
You et al. <sup>174</sup> Hong Kong 2015 Estático	≥ 65 747.000-924.000 2001-2010	39,1	191,3/100.000	41.781	19.906	21.615 \$/QALY	65-79 años: 14.906- 245.245 \$/QALY ≥ 80 años: ahorro -70.147 \$/QALY Ahorro total 32,3 millones	
Jamotte et al. <sup>173</sup> Hong Kong 2016 Estático	≥ 65 3.221.312 ---	74,6	36.322	3.257	675	Ahorro 25,3 millones		

QALY: quality-adjusted life years; VQJ: vacuna antigripal tetraivalente inactivada; VTI: vacuna antigripal trivalente.

<sup>a</sup> Variación entre grupos de edad.

<sup>b</sup> Alemania, España, Francia, Italia y Reino Unido.

<sup>c</sup> Se muestra el ahorro total en todos los grupos etarios incluidos en el estudio, no solo en > 65.

resultados de coste-efectividad. Por ello es recomendable utilizar modelos dinámicos aunque requieran incorporar más datos o información que los modelos estáticos<sup>178</sup>.

#### *Población diana objetivo del programa de vacunación*

Los resultados de coste efectividad pueden estar muy influidos por el grupo objetivo del programa de vacunación. El impacto adicional de los modelos dinámicos sobre los estáticos será mayor en los países con programas de vacunación antigripal universal en comparación con los países que restringen la vacunación a las personas mayores o a grupos de riesgo. Además, cuando desde una perspectiva social se considera el ahorro de costes debido a los días de trabajo perdidos, pueden obtenerse mejores resultados en cuanto a coste-efectividad. Por otro lado, las tasas de complicaciones por gripe son más altas entre las personas mayores<sup>179,180</sup>.

#### *Nivel de circulación del virus B en el área geográfica estudiada y coincidencia antigénica*

Los resultados de los estudios coste-efectividad, incluido el ICER, tienden a ser muy sensibles al nivel de circulación del virus de la gripe B y de su concordancia antigénica con la cepa seleccionada en la vacuna:

- En temporadas con una coincidencia antigénica adecuada entre la cepa vacunal y la circulante y sin cocirculación de ambos linajes B, es probable que el impacto de la vacuna tetravalente frente a la trivalente no sea significativo. Esto se evidenció en algunos estudios que analizaron el impacto retrospectivamente durante el período 2001-2010, lo que demuestra una amplia variación en los resultados de coste-efectividad entre las diferentes temporadas<sup>161,174</sup>.
- La incidencia de la gripe B varía según los países y las regiones geográficas<sup>68</sup>. Por lo tanto, los estudios coste-efectividad que analizan el impacto retrospectivo de la vacuna tetravalente deben utilizar datos específicos del área geográfica analizada.

#### *Protección cruzada e inmunidad preexistente*

La existencia del efecto potencial atribuible a la protección cruzada en los análisis puede llevar a infraestimaciones sobre el impacto de la vacuna tetravalente de manera significativa. La mayoría de los estudios incluyeron protección cruzada en sus análisis basándose en las revisiones sistemáticas de Tricco et al.<sup>116</sup> y Diaz Granados et al.<sup>117</sup>. Sin embargo, de todos es conocido que la estimación puede ser inexacta por la posibilidad de presentar sesgos de múltiples orígenes, como podría ser la existencia de inmunidad preexistente (por una vacunación o una infección natural previas), por lo que, en este parámetro, se recomienda realizar análisis de sensibilidad.

Respecto a la duración de la inmunidad adquirida por infección previa, se espera que esté influida por la disminución natural de la inmunidad en el individuo y por la deriva de los virus de la gripe a lo largo del tiempo<sup>181</sup>. Sin embargo, la evidencia sobre este aspecto es escasa.

Diferentes estudios de modelado dinámico han establecido o asumido una duración de la inmunidad adquirida natural para la gripe B más prolongada que para la gripe A (6 años para la gripe A y 12 para la B en el estudio de Vynnycky et al.<sup>182</sup> y 3,5 años frente a 7 en el estudio de Eichner et al.<sup>183</sup>).

Respecto a la duración de la inmunidad inducida por la vacuna, un estudio<sup>181</sup> mostró que la protección frente a la gripe B era más prolongada que frente a la gripe A/H3N2, posiblemente debido a una deriva antigénica más rápida de A/H3N2.

#### *Precio de la vacuna*

El precio de la vacuna debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de coste-efectividad, como por ejemplo en los estudios

que asumen una paridad de precios entre ambas vacunas que casi automáticamente dará como resultado un ahorro de costes.

Asumir la paridad de precios en ausencia de un precio oficial de la vacuna tetravalente y simplemente mostrar el beneficio de salud neto esperado de la tetravalente respecto a la trivalente evita obtener conclusiones equivocadas. Los resultados podrían actualizarse cuando esté disponible el precio de la vacuna. Además, los costes pueden estar sobrestimados debido a que hay que tener en cuenta que en los programas de salud pública masivos con un gran volumen de compras, como son las campañas de vacunación antigripal, las vacunas pueden obtenerse a precios relativamente más bajos con descuentos sobre el precio de partida<sup>160</sup>.

#### *Estimaciones específicas del uso de recursos y costes por subtipo y edad de la carga*

El uso de estimaciones de resultados que no están especificadas por el subtipo de influenza estacional podría considerarse no óptimo porque, aunque la mayoría de los estudios utilizaron estimaciones iguales de uso de recursos y costes en todos los subtipos de gripe, la realidad es que estas estimaciones pueden diferir entre los subtipos virales A y B en todos los grupos de edad<sup>160</sup>.

## **Conclusiones**

### *Cada temporada, la gripe B representa una proporción significativa de la carga general de la gripe*

- Debido a la evolución antigénica y epidemiológica del virus influenza B, existe una cocirculación generalizada de los 2 linajes B desde la temporada 2001-2002. La circulación del virus B es muy variable (porcentaje medio del  $22 \pm 6\%$  del total de gripe) e impredecible cada temporada, incluso de una región geográfica a otra, por lo que cada año uno de los 2 linajes B puede prevalecer sobre el otro o circular ambos conjuntamente de manera significativa.
- La gripe B, clínicamente, es indistinguible de la gripe A (duración, signos y síntomas, gravedad y complicaciones) aunque exista la convicción general de que el virus influenza A es responsable de casos de gripe más graves que el virus influenza B.
- La gripe B causa una proporción significativa del total de la carga sanitaria, social y económica de la gripe.

### *Las limitaciones de la vacuna trivalente convencional, determinadas por la epidemiología de la gripe B, hacen necesario adoptar una nueva estrategia de vacunación tetravalente*

- La eficacia/efectividad de la vacuna trivalente convencional puede verse disminuida siempre que el linaje B circulante no coincida con el elegido para la vacuna trivalente (como ha ocurrido en un 25-50% de las temporadas);
- Por una predicción incorrecta (debido a la dificultad de los Sistemas de Vigilancia para predecir qué linaje B circulará cada temporada);
- porque ambos linajes circulan conjuntamente en un grado significativo.
- La reducción de la inmunogenicidad frente a las cepas circulantes se debe a que la gran diferencia antigénica entre los 2 linajes B condiciona un nivel de protección cruzada limitado o ausente (la vacunación frente a uno de los linajes no conlleva una protección adecuada frente al linaje heterólogo).
- Una disminución en la eficacia/efectividad de la vacuna antigripal para prevenir la infección confirmada de gripe puede tener un elevado impacto en salud pública, sobre todo en los grupos de riesgo de presentar complicaciones por gripe.

Los estudios de evaluación de esta nueva estrategia de vacunación concluyen que, en comparación con la vacuna trivalente, la vacuna tetravalente inactivada (virus fraccionados) en adultos

- Cumple los criterios del CHMP (Europa) y CBER (Estados Unidos) para las 4 cepas vacunales demostrando, en todos los grupos de edad, un nivel de inmunogenicidad (seroprotección y seroconversión) comparable o superior (significación estadística) para las 3 cepas compartidas y un nivel de inmunogenicidad superior frente a la cepa B adicional no incluida en la vacuna trivalente.
- Proporciona una protección más amplia frente a la cepa B sin afectar a la inmunogenicidad de las otras 3 cepas vacunales comunes a ambas vacunas y sin comprometer la seguridad (perfil de seguridad aceptable en los estudios pre y poscomercialización, similar al de la vacuna trivalente).
- Es una intervención coste-efectiva al disminuir el número total de casos de gripe, así como las tasas de hospitalización y de mortalidad asociadas. Sin embargo, los diferentes estudios de coste-efectividad disponibles muestran gran variabilidad en el impacto causado por la enfermedad.
- Es una intervención rentable al suponer un importante ahorro de costes para el sistema de salud y para la sociedad (gracias a los casos y complicaciones evitadas), compensando parcial o totalmente el mayor precio de la vacuna tetravalente en comparación con la trivalente.

Estas ventajas evidencian la oportunidad perdida para reducir el impacto sanitario, económico y social asociado a la gripe estacional en adultos que supondría no utilizar la vacunación tetravalente inactivada en lugar de la trivalente convencional, por lo que se recomienda priorizar la elección de una estrategia de vacunación tetravalente en la campaña anual de vacunación antigripal.

### Nota del suplemento

Este suplemento ha sido patrocinado por Sanofi-Aventis, S.A.

A efectos de transparencia, le informamos de que Sanofi-Aventis, S.A. ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Sanofi-Aventis, S.A. Sanofi-Aventis, S.A. recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med.* 2000;51:407–21.
2. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2016-2017 (Desde la semana 40/2016 hasta la semana 20/2017). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España [consultado 4 May 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>
3. Rolfes M, Foppa IM, Garg S, Flannery B, Brammer L, Singleton JA, et al. Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: A tool for strengthening influenza surveillance and preparedness. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12:132–7.
4. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJ, Plass D, McDonald SA, et al, on behalf of the BCoDE consortium. 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. *Euro Surveill.* 2018;23:17-00454.
5. Ortiz de Lejarazu R, Tamames SS. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:480–90.
6. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017-2018. Semana 20 (14-20 de mayo) de 2018.
7. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al., Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;391:1285–300.
8. Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill.* 2017;22:30506.
9. Ryan J, Zoellner Y, Gradi B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine.* 2006;24:6812–22.
10. Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally – a review. *Vaccine.* 2013;31:5339–48.
11. Keech M, Scott AJ, Ryan PJ. The impact of influenza and influenzalike illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occup Med (Lond).* 1998;48:85–90.
12. McCauley J, Hongo S, Kaverin N, Kochs G, Lamb R. Family - orthomyxoviridae. En: King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB, editores. *Virus taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* San Diego: Elsevier; 2012. p. 749–61.
13. Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviruses. En: Fields Virology, Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields virology.* Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 1151–85.
14. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: Dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol.* 2018;31:174–83.
15. De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD. Influenza virus: A master of metamorphosis. *J Infect.* 2000;40:218–28.
16. Reperant LA, Grenfell BT, Osterhaus AD. Quantifying the risk of pandemic influenza virus evolution by mutation and re-assortment. *Vaccine.* 2015;33:6955–66.
17. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine.* 2007;25:6852–62.
18. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:47–60.
19. 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;13:1640–52.
20. Hao W, Li X, Goraya MU, Wang S, Chen JL. Evolution of influenza. A virus by mutation and re-assortment. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1650.
21. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation and pandemic formation. *Cell Host Microbe.* 2010;7:440–51.
22. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12:1085–94.
23. Chen R, Holmes EC. The evolutionary dynamics of human influenza B virus. *J Mol Evol.* 2008;66:655–63.
24. Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nishimura H, Saito T, Nerome R, Nerome K. Comparative analysis of evolutionary mechanisms of the hemagglutinin and three internal protein genes of influenza B virus: multiple cocirculating lineages and frequent reassortment of the NP, M, and NS genes. *J Virol.* 1999;73:4413–26.
25. Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology.* 1990;175:59–68.
26. McCullers JA, Saito T, Iverson AR. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol.* 2004;78:12817–28.
27. 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;152:415–22.
28. Shaw MW, Xu X, Li Y, Normand S, Ueki RT, Kunimoto GY, et al. Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000–2001 and 2001–2002 seasons. *Virology.* 2002;303:1–8.
29. Chi XS, Bolar TV, Zhao P, Rappaport R, Cheng SM. Cocirculation and evolution of two lineages of influenza B viruses in Europe and Israel in the 2001–2002 season. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5770–3.
30. Glezen PW, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health.* 2013;103:e43–5.
31. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe temporal 2017-2018. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; 2017.
32. Salleras L, Arrazola P, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales. *Med Prev.* 2014;20:1–273.
33. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos [consultado 4 May 2018]. Disponible en: <https://www.msssi.gob>

- es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#decimo
34. Ventola CL. Immunizations in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance. Part 2: adult vaccinations. *P T*. 2016;41:502–6.
  35. Castilla J, Godoy P, Domínguez A, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis*. 2013;57:167–75.
  36. Viboud C, Miller M. Health benefits of universal influenza vaccination strategy. *PLoS Med*. 2008;5:e21.
  37. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3. CD001269.
  38. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36–44.
  39. Lambert ND, Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. Understanding the immune response to seasonal influenza vaccination in older adults: a systems biology approach. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:985–94.
  40. Mato G, Mariano A, Alcudia F, Verdejo C. Vacunación antigripal en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46:89–95.
  41. Barberis I, Myles P, Ault SK, Bragazzi NL, Martini M. History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:E115–20.
  42. Crovari P, Alberti M, Alicino C. History and evolution of influenza vaccines. *J Prev Med Hyg*. 2011;52:91–4.
  43. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:81–8.
  44. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28:D45–53.
  45. Dolin R. The quadrivalent approach to influenza vaccination. *J Infect Dis*. 2013;208:539–40.
  46. Barr IG, Jelley LL. The coming era of quadrivalent human influenza vaccines: Who will benefit? *Drugs*. 2012;72:2177–85.
  47. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Meeting report, February 28, 2007. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2007 [consultado 4 May 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/transcripts/2007-4282t2.htm>
  48. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:83–95.
  49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2013–2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–43. PMID: 24048214.
  50. Centre for Health Protection, Department of Health, Hong Kong Special Administrative Region. Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases. Recommendations on seasonal influenza vaccination for the 2013/14 season; 2013 [consultado 7 May 2018]. Disponible en: [http://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations.on.seasonal.influenza.vaccination.for.the.201314\\_season.pdf](http://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations.on.seasonal.influenza.vaccination.for.the.201314_season.pdf)
  51. Robert Koch Institut. Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. *Epid Bull*. 2013; 36/37:365–70.
  52. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 4 June 2014 [consultado 7 May 2018]. Disponible en: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtsur2tc/1/2199012147/19052160649/1>
  53. Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2014–2015; 2014 [consultado 7 May 2018]. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/nacici/assets/pdf/flu-2014-grippe-eng.pdf>
  54. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: Raccomandazioni per la stagione 2014–2015.
  55. Haut Conseil de la santé publique. L'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra®; 2014.
  56. Sociedade Brasileira de Imunizações. Vacinas influenza no Brasil em 2015; 2015 [consultado 30 Abr 2018]. Disponible en: [http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2015/03/nota\\_tecnica\\_influenza.pdf](http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2015/03/nota_tecnica_influenza.pdf)
  57. Australian Government Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council. The Australian Immunisation Handbook 10th ed [actualizado Jun 2015] [consultado 30 Abr 2018]. Disponible en: <http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>
  58. Haut Conseil de la santé publique. L'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière Saison hivernale 2015–2016; 2015 [consultado 30 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.vaccination-info.be/assets/files/avisCSSgrippe2015.pdf>
  59. Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MA. Long time trends in influenza-like illness and associated determinants in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2009;137:473–9.
  60. 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;12:993–1002.
  61. Eiros-Bouza JM, Perez-Rubio A. Burden of influenza virus type B and mismatch with the flu vaccine in Spain. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:39–46.
  62. Robert Koch Institut. Influenza-assoziierte Mortalität in Deutschland 1985–2006. *Epid Bull*. 2007;35:325–330 [consultado 1 Jun 2018]. Disponible en: <http://edoc.rki.de/documents/rki.fv/re3BNEVpkzVE/PDF/26k5qbYqF4loFg.pdf>
  63. Robert Koch Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Berlin; 2013 [consultado 1 Jun 2018]. Disponible en: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
  64. Finkelmann BS, Viboud C, Koelle K, Ferrari MJ, Bharti N, Grenfell BT. Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients. *PLoS One*. 2007;2:e1296.
  65. Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, Bhuiyan MU, Mah-E-Muneer S, Al Mamun A, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012;206:838–46.
  66. Lee VJ, Yap J, Ong JB, Chan KP, Lin RT, Chan SP, et al. Influenza excess mortality from 1950–2000 in tropical Singapore. *PLoS One*. 2009;4:e8096.
  67. Saha S, Chadha M, Al Mamun A, Rahman M, Sturm-Ramirez K, Chittaganpitch M, et al. Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia. *Bull World Health Organ*. 2014;92:309–84.
  68. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniarz 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.
  69. Grant KA, Carville K, Fielding JE, Barr IG, Riddell MA, Tran T, et al. High proportion of influenza B characterises the 2008 influenza season in Victoria. *Commun Dis Intell*. 2009;33:328–36.
  70. 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 Med*. 2007;4:e247.
  71. Hong KW, Cheong HJ, Song JY, Noh JY, Yang TU, Kim WJ. Clinical manifestations of influenza A and B in children and adults at a tertiary hospital in Korea during the 2011–2012 season. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68:20–6.
  72. Hinds AM, Bozat-Emre S, van Caesele P, Mahmud SM. Comparison of the epidemiology of laboratory-confirmed influenza A and influenza B cases in Manitoba, Canada. *BMC Public Health*. 2015;15:35.
  73. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179–86.
  74. Li WC, Shih SR, Huang YC, Chen GW, Chang SC, Hsiao MJ, et al. Clinical and genetic characterization of severe influenza B-associated diseases during an outbreak in Taiwan. *J Clin Virol*. 2008;42:45–51.
  75. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1–52.
  76. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179–86.
  77. Glezen WP, Couch RB, Taber LH, Paredes A, Allison JE, Frank AL, et al. Epidemiologic observations of influenza B virus infections in Houston, Texas, 1976–1977. *Am J Epidemiol*. 1980;111:13–22.
  78. 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. *J Clin Virol*. 2011;52:215–21.
  79. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, et al. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis*. 2010;50:707–14.
  80. Bettis R, Iacuzio D, Jung T, Fuchs R, Aultman R, Gyldmark M. Impact of influenza treatment with oseltamivir on health, sleep and daily activities of otherwise healthy adults and adolescents. *Clin Drug Investig*. 2006;26: 329–40.
  81. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical characteristics are similar across Type A and B influenza virus infections. *PLoS One*. 2015;10, e0136186.
  82. Cohen JM, Silva ML, Caini S, Ciblak M, Mosnier A, Daviaud I, et al. Striking similarities in the presentation and duration of illness of influenza A and B in the community: A study based on sentinel surveillance networks in France and Turkey, 2010–2012. *PLoS One*. 2015;10, e0139431.
  83. Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004–2005 through 2007–2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:37–43.
  84. Hite LK, Glezen WP, Demmler GJ, Munoz FM. Medically attended pediatric influenza during the resurgence of the Victoria lineage of influenza B virus. *Int J Infect Dis*. 2007;11:40–7.
  85. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis*. 2003;36:299–305.
  86. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Lu CY, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:95–8.
  87. Esposito S, Molteni CG, Daleno C, Valzano A, Fossali E, Da Dalt L, et al. Clinical and socioeconomic impact of different types and subtypes of seasonal influenza viruses in children during influenza seasons 2007/2008 and 2008/2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:271.

88. 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;8:507–15.
89. Matias G, Haguinet F, Lustig RL, Edelman L, Chowell G, Taylor RJ. Model estimates of the burden of outpatient visits attributable to influenza in the United States. *BMC Infect Dis*. 2016;16:641.
90. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292:1333–40.
91. Fleming DM, Taylor RJ, Haguinet F, Schuck-Paim C, Logie J, Webb DJ, et al. Model estimates of age-specific influenza-attributable physician office visits in the United States in recent years. Poster presented at The 19th WONCA Europe Conference; 2014 Jul 2–5; Lisbon, Portugal [consultado 12 May 2018]. Disponible en: <http://www.woncaeurope2014.org/en>
92. Matias G, Taylor RJ, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig RL, Fleming DM. Model estimates of age-specific influenza-related outpatient visits in the UK in recent years. Poster presented at Options for the Control of Influenza VIII. Vol. P1–203. 2013 Sep 5–10; Cape Town. pp. 148–149.
93. Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, et al. Model estimates of age specific influenza related mortality in the UK in recent years. Poster presented at Influenza Vaccines for the World (IVW 2012); 2012 Oct 9–12; Valencia.
94. Chan PKS, Chan MCW, Cheung JLK, Lee N, Leung TF, Yeung ACM, et al. Influenza B lineage circulation and hospitalization rates in a subtropical city, Hong Kong, 2000–2010. *Clin Infect Dis*. 2013;56:677–84.
95. Public Health Agency of Canada. Underlying conditions associated with influenza B related hospital admissions: results of surveillance networks in Canada. Coleman BL (editor). Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2013.
96. Kuster SP, Katz KC, Blair J, Downey J, Drews SJ, Finkelstein S, et al. When should a diagnosis of influenza be considered in adults requiring intensive care unit admission? Results of population-based active surveillance in Toronto. *Crit Care*. 2011;15:R182.
97. Agor JK, Özalp OY. Models for predicting the evolution of influenza to inform vaccine strain selection. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:678–83.
98. Guía de procedimientos para la vigilancia de gripe en España. Octubre 2017. Sistema de Vigilancia de la gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III.
99. WHO Writing Group Ampofo WK, Baylor N, Cobey S, Cox NJ, Daves S, Edwards S, et al. Improving influenza vaccine virus selection: Report of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 14–16 June 2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:142–52.
100. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018–2019 northern hemisphere influenza season. WHO; 2018 [consultado 12 May 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802\\_recommendation.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf?ua=1)
101. Zhang W, Wood J. The Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)-65 years of building trust and sharing and a role model for global health security. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12548>.
102. Dos Santos G, Neumeier E, Bekkat-Berkani R. Influenza - Can we cope better with the unpredictable? *Hum Vaccin Immunother*. 2015;12:699–708.
103. García A, Aristegui J, Moreno D, Redondo E, Jimeno I, García M. Documento de actualización y reflexión sobre vacunación antigripal en España. 2018. Barcelona.
104. Castilla J, Navascués A, Casado I, Pérez-García A, Aguinaga A, Ezpeleta G, et al. Interim effectiveness of trivalent influenza vaccine in a season dominated by lineage mismatched influenza B, northern Spain, 2017/18. *Euro Surveill*. 2018;23, 18-00057.
105. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017–2018. Semana 19 (7–13 de mayo) de 2018.
106. Centers for Disease Control and Prevention. FluView Surveillance Reports Past Seasons (2010–2011 to 2013–2014).
107. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Seasonal influenza activity surveillance reports: 1999–2000 to 2010–2011 seasons [consultado 30 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>
108. Public Health Agency of Canada. FluWatch. Ottawa, ON; 2002–2013.
109. Sternal J, Hammond A, Fitzner J, Besselaar T, Jackson S, Vandemaele K, et al. Review of the 2015 influenza season in the southern hemisphere. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:645–60.
110. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999–2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1519–24.
111. Pockett RD, Watkins J, McEwan P, Meier G. Burden of illness in UK subjects with reported respiratory infections vaccinated or unvaccinated against influenza: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0134928>, e0134928.
112. Lo YC, Chuang JH, Kuo HW, Huang WT, Hsu YF, Liu MT, et al. Surveillance and vaccine effectiveness of an influenza epidemic predominated by vaccine-mismatched influenza B/Yamagata-Lineage viruses in Taiwan, 2011–12 season. *PLoS One*. 2013;8, e58222.
113. Chan PKS, Chan MCW, Cheung JLK, Lee N, Leung TF, Yeung ACM, et al. Influenza B lineage circulation and hospitalization rates in a subtropical city, Hong Kong, 2000–2010. *Clin Infect Dis*. 2013;56:677–84.
114. Pyhälä R, Kleemola M, Kumpulainen V, Vartiainen E, Lappi S, Pönkä A, et al. Immune response to inactivated influenza virus vaccine: antibody reactivity with epidemic influenza B viruses of two highly distinct evolutionary lineages. *Vaccine*. 1992;10:631–6.
115. Barr IG, Komadina N, Durrant C, Sjogren H, Hurt AC, Shaw RP. Circulation and antigenic drift in human influenza B viruses in SE Asia and Oceania since 2000. *Commun Dis Intell Quart Rep*. 2006;30:350–7.
116. 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.
117. 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;31:49–57.
118. Beran J, Wertzova V, Honegr K, Kaliskova E, Havlickova M, Havlik J, et al. Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. *BMC Infect Dis*. 2009;9:2.
119. United States Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 2000–2001 to 2009–2010 seasons; 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>
120. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, Greenlee RT, Balish A, Foust A, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004–2005 season to the 2006–2007 season. *J Infect Dis*. 2009;199:159–67.
121. 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;21:1–6.
122. 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, article 4.
123. Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, Thaker SN, Jackson ML, Belongia EA, et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011–2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. *Clin Infect Dis*. 2014;58:319–27.
124. 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;210:126–37.
125. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012–2013: variable protection by age and virus type. *J Infect Dis*. 2015;211:1529–40.
126. Skowronski DM, Janjua NZ, de Serres G, Sabaiduc S, Eshaghi A, Dickinson JA, et al. Low 2012–13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. *PLoS One*. 2014;9, e92153.
127. Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30:1993–8.
128. Mahanty S, Prigent A, Garraud O. Immunogenicity of infectious pathogens and vaccine antigens. *BMC Immunol*. 2015;16:31.
129. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products [consultado 14 May 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf)
130. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Food and Drug Administration (FDA) [consultado 10 May 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>
131. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)*. 1972;70:767–77.
132. Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res*. 2004;103:133–8.
133. Coudeville L, Bailleux F, Riche B, Megas F, Andre P, Ecochard R. Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titres and clinical protection against influenza: development and application of a Bayesian random-effects model. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:1–11.
134. Trombetta CM, Montomoli E. Influenza immunology evaluation and correlates of protection: a focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15:967–76.
135. Huang Y, Anderson SA, Forshee RA, Yang HA. A modified dose-response model that describes the relationship between haemagglutination inhibition titre and protection against influenza infection. *J Appl Microbiol*. 2018;124:294–301.
136. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. Committee for Medicinal Products for Human Use; 21 July 2016. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.
137. Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis*. 2013;13:224.
138. Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vac-



- cine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine*. 2013;31:770–6.
139. Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, et al. Immunogenicity, reactivity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged  $\geq 18$  years. *BMC Infect Dis*. 2013;13:343.
  140. Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2013;31:5572–8.
  141. Jain VK, Chandrasekaran V, Wang L, Li P, Liu A, Innis BL. A historically-controlled Phase III study in adults to characterize the acceptability of a process change for manufacturing inactivated quadrivalent influenza vaccine. *BMC Infect Dis*. 2014;14:133.
  142. Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, et al. Immunogenicity, reactivity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged  $\geq 18$  years: a phase III, randomized trial. *Vaccine*. 2014;32:1480–7.
  143. Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine*. 2015;33:2485–92.
  144. 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;14:596–608.
  145. Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, et al. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18–60 years of age in the Republic of Korea. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:587–92.
  146. Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 y of age and older. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:2058–64.
  147. 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;35:1856–64.
  148. Montomoli E, Torelli A, Manini I, Giancchetti E. Immunogenicity and safety of the new inactivated quadrivalent influenza vaccine vaxigrip tetra: preliminary results in children  $\geq 6$  months and older adults. *Vaccines (Basel)*. 2018;6: E14.
  149. Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, et al. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra™). *Expert Rev Vaccines*. 2018;17:1–11.
  150. Beyer WEP, Palache AM, Bouffich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: A meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine*. 2017;35:4167–76.
  151. 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;34:4092–102.
  152. Graaf Hd, Faust SN. Fluorix quadrivalent vaccine for influenza. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:1055–63.
  153. McKeage K. Inactivated quadrivalent split-virus seasonal influenza vaccine (Fluarix® quadrivalent): a review of its use in the prevention of disease caused by influenza A and B. *Drugs*. 2013;73:1587–9.
  154. Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15:201–14.
  155. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1078–84.
  156. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24:1159–69.
  157. Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013–May 31, 2015. *Vaccine*. 2016;34:2507–12.
  158. Regan AK, Tracey L, Gibbs R. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. *Vaccine*. 2015;33:6149–51.
  159. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggjenjürgen 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;34:227–44.
  160. De Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ultsch B, Dolk FCK, Crépey P, et al. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17:249–65.
  161. Lee BY, Bartsch SM, Willig AM. The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30:7443–6.
  162. Clements KM, Meier G, McGarry LJ, Pruttivarasin N, Misurski DA. Cost-effectiveness analysis of universal influenza vaccination with quadrivalent inactivated vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1171–80.
  163. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015;33:734–41.
  164. Mullikin M, Tan L, Jansen JP, van Ranst M, Farkas N, Petri E. A novel dynamic model for health economic analysis of influenza vaccination in the elderly. *Infect Dis Ther*. 2015;4:459–87.
  165. De Boer PT, Crépey P, Pitman RJ, Macabeo B, Chit A, Postma MJ. Cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in the United States. *Value Health*. 2016;19:964–75.
  166. Chit A, Roiz J, Aballea S. An assessment of the expected cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccines in Ontario, Canada using a static model. *PLoS One*. 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133606>, e0133606.
  167. Thommes EW, Ismaila A, Chit A, Meier G, Bauch CT. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. *BMC Infect Dis*. 2015;15:465.
  168. 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;12:2259–68.
  169. Meier G, Gregg M, Poulsen Nautrup B. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccination in at-risk adults and the elderly: an updated analysis in the UK. *J Med Econ*. 2015;18:746–61.
  170. Dolk C, Eichner M, Welte R, Anastassopoulou A, van Bellinghen LA, Poulsen Nautrup B, et al. Cost-utility of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Germany, using an individual-based dynamic transmission model. *Pharmacoeconomics*. 2016;34:1299–308.
  171. Nagy L, Heikkinen T, Sackeyfio A, Pitman R. The clinical impact and cost effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccination in Finland. *Pharmacoeconomics*. 2016;34:939–51.
  172. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2269–77.
  173. Jamotte A, Chong CF, Manton A, Macabeo B, Toumi M. Impact of quadrivalent influenza vaccine on public health and influenza-related costs in Australia. *BMC Public Health*. 2016;16:630.
  174. You JHS, Ming W-K, Chan PKS. Cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in Hong Kong - A decision analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:564–71, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1011016>.
  175. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93:118–24.
  176. 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;57:28–33.
  177. 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;14:425–35.
  178. Van Maanen BM, de Boer PT, Dolk FCK, Friedrich AW, Wilschut JC, Pitman R, et al. Dynamic modelling approaches for the analysis of the cost-effectiveness of seasonal influenza control. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1–4.
  179. Hodgson D, Baguein M, van Leeuwen E, Panovska-Griffiths J, Ramsay M, Pebody R, et al. Effect of mass paediatric influenza vaccination on existing influenza vaccination programmes in England and Wales: a modelling and cost-effectiveness analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2:e74–81.
  180. Weidemann F, Remschmidt C, Buda S, Buchholz U, Ultsch B, Wichmann O. Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. *BMC Infect Dis*. 2017;17:258.
  181. Kissling E, Nunes B, Robertson C, Valenciano M, Reuss A, Larrauri A, et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: is there within season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill*. 2016;21:16.
  182. Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine*. 2008;26:5321–30.
  183. Eichner M, Schwehm M, Hain J, Uphoff H, Salzberger B, Knuf M, et al. 4Flu - an individual based simulation tool to study the effects of quadrivalent vaccination on seasonal influenza in Germany. *BMC Infect Dis*. 2014;14:365.