



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA Y
MICROBIOLOGÍA

**Estimating the influenza vaccine effectiveness in Spain
using the test-negative case control study design**

**Estimación de la efectividad de la vacuna antigripal en
España mediante un diseño de estudio epidemiológico
de casos y controles negativos**

TESIS DOCTORAL CON MENCIÓN EUROPEA

CAMELIA SAVULESCU

MADRID 2014

Dr. Salvador de Mateo Ontañón, jefe del Área de Vigilancia de la Salud Pública del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.

INFORMA:

Que D^ª Camelia Savulescu ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado:

“Estimating to influenza vaccine effectiveness in Spain using the test-negative case control study design”.

“Estimación de la efectividad de la vacuna antigripal en España mediante un diseño de estudio epidemiológico de casos y controles negativos”

Es un trabajo original, rigurosamente realizado, y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de Doctor con Mención Europea.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo este documento en Madrid, a 28 de febrero de 2014.



Dr. Rafael Herruzo Cabrera, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, de la Universidad Autónoma de Madrid, y Dr. José Javier Sánchez Hernández, Profesor titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICAN QUE:

El trabajo titulado “**Estimating the influenza vaccine effectiveness in Spain using the test-negative case control study design**”, presentado por D^a. Camelia Savulescu, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones para ser leído y defendido como TESIS DOCTORAL con Mención Europea.

Y para conste a efectos académicos, firmamos el presente CERTIFICADO en Madrid, a 24 de febrero de dos mil catorce.

To my father

ACKNOWLEDGEMENTS

I am grateful to a lot of people without whom I would not be in the position to present this thesis:

- To my thesis directors (Rafael, Salvador, Jose Javier) for their kind comments, encouragements and patience;
- To Alain and Marta who have involved me from the beginning in the I-MOVE project even since I started my EPIET fellowship. Not only have I learnt a lot from you both, but also you allowed me to meet such high level professionals at European and international level;
- To Amparo and Salvador, the leaders of the Spanish national influenza surveillance “dream team” that made me feel welcome and assigned me the management of the first cycEVA studies. Also to Silvia and Concha who facilitate the task of influenza surveillance data collection at the national level that represents the basis of cycEVA and many other nice studies;
- To all cycEVA and SVGE professionals for their kind collaboration and for not taking into account my clumsy Spanish... I hope the project continues for the benefit of both Spanish and European research environments.

Long live cycEVA and I-MOVE!!!

- To my PEAC and EPIET coordinators: Dionisio, Fernando, Marivi and Alicia that supervised me during my EPIET fellowship and for forgiving (I hope) my Eastern European (cultural) belligerence.
- To my EPIET and PEAC colleagues and friends: Nathalie, Johana, Jaume, Luis, Miguel Angel, Clerger, Martin for your friendship (I miss you guys), to Piedad (todavía recuerdo los pasos de sevillanas) and Risa (great pies and parties) and for helping me to immerse in the Spanish culture;
- To all my EpiConcept colleagues for the nice working environment and for letting me feel that I can rely on you;
- To my family that always supported me even... or mainly since I have been away; and
- To one of my best friends ever without whom this thesis would not have been possible...

Thank you all!

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	10
1. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	12
1.1. La gripe: la enfermedad y su agente etiológico.....	13
1.1.1. Epidemiología de la gripe.....	15
1.1.2. Evolución de la gripe.....	18
1.1.3. Vigilancia de la gripe.....	19
1.2. La vacuna antigripal.....	23
1.2.1. Composición de la vacuna antigripal.....	24
1.2.2. Vacunas antigripales disponibles.....	26
1.2.3. Recomendaciones para la vacunación antigripal.....	27
1.2.4. Cobertura vacunal antigripal.....	29
1.2.5. Seguridad de la vacuna.....	30
1.2.6. Eficacia y efectividad de la vacuna antigripal: definiciones y métodos para medirlas.....	31
1.3. Valoración del diseño de casos y controles negativos para medir la efectividad de la vacuna antigripal en el ámbito de la atención primaria.....	40
1.4. Justificación de los estudios.....	43
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	45
2.1. Hipótesis.....	46
2.2. Objetivos de la investigación.....	46
3. ETAPA PREPANDÉMICA.....	48
Estimación con carácter anual de la efectividad de la vacuna antigripal en ancianos mediante la Red Española de Vigilancia de la Gripe - Estudios piloto de caso y controles con diferentes grupos control, España, temporada 2008-2009.....	48
3.1. Introducción.....	49
3.2. Métodos.....	50
3.3. Resultados.....	54

3.4.	Discusión	60
4.	PANDEMIA DE GRIPE A(H1N1)pdm2009.....	65
4.1.	Actividad de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 durante el verano de 2009. Efectividad de la vacuna trivalente 2008-2009 contra la pandemia de gripe en España	65
4.1.1.	Introducción	66
4.1.2.	Métodos	68
4.1.3.	Resultados.....	72
4.1.4.	Discusión.....	77
4.2.	Utilizar los datos de vigilancia para estimar la efectividad de la vacuna pandémica contra la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 confirmada por el laboratorio: dos estudios de casos y controles, España, temporada 2009-2010.....	80
4.2.1.	Introducción	81
4.2.2.	Métodos	83
4.2.3.	Resultados.....	88
4.2.4.	Discusión.....	96
5.	ETAPA POSTPANDÉMICA	101
5.1.	Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe en la temporada 2010-2011 en España: resultados preliminares de un estudio de casos y controles	101
5.1.1.	Introducción	102
5.1.2.	Métodos	103
5.1.3.	Resultados.....	107
5.1.4.	Discusión.....	114
5.2.	Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe de la temporada 2010-2011 en España: estudio cycEVA	117
5.2.1.	Introducción	118
5.2.2.	Materiales y métodos	120
5.2.3.	Resultados.....	124
5.2.4.	Discusión.....	133
6.	CONCLUSIONES.....	138

6.1.	Conclusiones en la etapa prepandémica.....	139
6.2.	Conclusiones en la etapa pandémica	140
6.3.	Conclusiones en la etapa postpandémica.....	142
7.	RESUMENES	144
7.1.	Resumen: etapa prepandémica	145
7.2.	Resumen: etapa pandémica.....	146
7.3.	Resumen: etapa postpandémica	149
8.	ÍNDICE DE TABLAS	151
9.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	153
10.	BIBLIOGRAFIA.....	155
11.	VERSIÓN EN INGLÉS	165
11.1.	General Introduction.....	166
11.2.	Hypothesis and Objectives.....	195
11.3.	Conclusions	197
11.4.	Abstracts	202
11.5.	Articles.....	208

ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico (RNA en inglés)

CE: Comisión Europea

cycEVA: Estudio caso y controles para el estudio de la efectividad vacunal

ECDC: Centro Europeo para el Control de las Enfermedades

EEE: Espacio Económico Europeo

EISN: European Influenza Surveillance Network

EISS: European Influenza Surveillance Scheme

EE.UU: Estados Unidos

EV: Efectividad de la vacuna

HA: Hemaglutinina

IC: Intervalo de confianza (CI en inglés)

I-MOVE: Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe

NA: Neuranimidasa

NIC: Centros Nacionales de Gripe (National Influenza Centers)

OR: Razón de tasas (Odds Ratio en inglés)

OMS: Organización Mundial de la Salud (WHO en inglés)

RR: Riesgo relativo

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SVGE: Sistema de vigilancia de la gripe en España (SISS en inglés)

UE: Unión Europea

VAESCO: Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. La gripe: la enfermedad y su agente etiológico

La gripe es una enfermedad infecciosa producida por uno de los distintos virus gripales que se encuentran en las aves y los mamíferos. En los humanos, los virus afectan a todos los grupos de edad y pueden ocasionar desde formas asintomáticas a cuadros clínicos graves y fallecimientos(1).

El virus gripal es un virus tipo ARN de la familia de los *Orthomyxoviridae*. La familia de los *Orthomyxoviridae* tiene seis géneros: *Influenza (gripe) A, B, C, Isavirus, Quaranjavirus y Thogotovirus*. Los virus de la gripe A y B son los más frecuentes e importantes para la salud pública. Contienen ocho segmentos encapsulados de ARN monocatenario negativo(2). Los virus gripales tipo A se clasifican en subtipos en función de las diferentes combinaciones de dos proteínas de la superficie del virus: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Hasta el presente, hay identificados 18 subtipos de HA y nueve de NA(3–7). Sin embargo, los más importantes para la salud pública son los subtipos A(H1) y A(H3) que están asociados con extensos brotes epidémicos y con pandemias de gripe en humanos(1). Actualmente, si los subtipos de la gripe aviar A(H5N1) y A(H7N9) fueran capaces de transmitirse de forma efectiva entre personas, representarían la principal amenaza para una nueva pandemia de gripe(8).

El cambio antigénico (shift) y la deriva antigénica (drift)

El virus gripal es capaz de evadir el sistema inmunológico del organismo humano por un proceso de mutación continua que puede consistir en variaciones menores (deriva antigénica o *drift*) o mayores (cambio antigénico o *shift*)(3,4). La mutación de los genes que codifican las glicoproteínas de

superficie de la gripe A o B (la deriva antigénica) da lugar a la aparición de nuevas variantes del virus capaces de escapar del control de la inmunidad específica de la población(9). Cada vez que se identifica una nueva deriva antigénica, la nueva cepa recibe una denominación de acuerdo con la zona geográfica donde se ha aislado por primera vez, el número de cultivo viral y el año de aislamiento (por ejemplo: A/California/07/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) o B/Brisbane 60/2008)(1).

Las mutaciones mayores dan lugar a la aparición de nuevos subtipos del virus A, bien por el cambio antigénico del gen HA o por la recombinación impredecible de los antígenos humanos o animales (porcino o aviar) mediante el proceso de redistribución genética. Este fenómeno supone la mezcla del material genético de diferentes cepas virales(1,10). Cada vez que un virus ha experimentado un cambio antigénico es susceptible de hacer derivas antigénicas(11).

Aunque ante la infección por cualquier virus gripal el organismo desarrolla una inmunidad permanente(12), la mutación continua de los virus produce nuevas cepas que no son reconocidas por el sistema inmunológico del organismo. Este hecho es la base de las epidemias anuales, de las pandemias, de la variabilidad de la efectividad de las vacunas antigripales y de la necesidad de revisar anualmente la composición de la vacuna antigripal(11).

1.1.1. Epidemiología de la gripe

Los humanos son el principal reservorio de la gripe B y C, pero los virus de la gripe A también circulan entre las aves y entre otros mamíferos, representando las fuentes de nuevos subtipos de la gripe(13). La transmisión del virus gripal es aérea, por secreciones respiratorias, así como por contacto directo con superficies contaminadas con el virus(1,13). El periodo de incubación es corto (1-4 días), y el periodo de transmisibilidad es desde un día antes y cinco días después de la aparición de los síntomas en adultos y puede llegar hasta siete días en niños(1,9,13).

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad presenta un cuadro agudo de infección respiratoria, caracterizado por fiebre, cefalea, mialgia, malestar general, coriza, tos, dolor de garganta y disnea(1). La tos y la fiebre (temperatura >38 grados) son los síntomas más específicos de la gripe(14), pero la fiebre puede no estar presente en los mayores(15). En la atención primaria, durante el periodo epidémico, hasta el 50% de los síndromes gripales se confirman en el laboratorio, dependiendo de la circulación de otros virus respiratorios(16).

En la población sana, la gripe es normalmente autolimitante con recuperación en 2-7 días(1) sin necesidad de atención médica(17). La recuperación de los enfermos es usualmente muy rápida, pero unos pacientes pueden presentar una baja de estado inmunológico y astenia para algunas semanas(13).

La más habitual complicación de la gripe es la neumonía, debida al mismo virus gripal (neumonía viral) o más frecuente a una infección bacteriana secundaria con bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Staphylococcus aureus*. Otras complicaciones incluyen la miocarditis, las descompensaciones agudas de las enfermedades crónicas y el fallecimiento(13).

Grupos de riesgo

En las personas de alto riesgo, la gripe puede causar una enfermedad grave e incluso el fallecimiento(17). Las personas que corren mayor riesgo de sufrir complicaciones a causa de la gripe son los niños menores de dos años, los mayores de más de 64 años y las personas con antecedentes de enfermedades crónicas (cardiocirculatorias, pulmonares, renales, hepáticas, sanguíneas o metabólicas) o inmunológicas(17).

Prevención y tratamiento

En caso de sospecha o confirmación de gripe, las medidas de protección de la mucosa nasofaríngea y la higiene de manos son los elementos claves para la prevención de la infección(18). Los profesionales de salud deben mantener las medidas de precaución estándar y prevención de la transmisión respiratoria por gotas. Además, en caso de alto riesgo de infección se recomienda la utilización de un protector respiratorio de partículas (PRP) junto con otros elementos del equipo de protección personal (EPP)(18).

Para la prevención y el tratamiento de la gripe se dispone de dos clases de fármacos antivirales:

- adamantanos (amantadina y rimantadina), e
- inhibidores de la neuroaminidasa (oseltamivir y zanamivir).

Algunos virus desarrollan resistencias a los medicamentos antivirales, sobre todo a la amantadina y rimantadina, por lo tanto estos fármacos no se recomiendan más en el tratamiento o profilaxis de la gripe A(13).

El oseltamivir tiene la autorización para el tratamiento de las infecciones no complicadas de la gripe A y B en personas mayores de un año de edad, sintomáticas de menos de 48 horas. El zanamivir está autorizado para el tratamiento de las infecciones no complicadas de la gripe A y B en las personas mayores de siete años de edad, sintomáticas de menos de 48 horas. Tanto oseltamivir y zanamivir están también autorizadas para la profilaxis de la gripe en personas mayores de un año de edad (para oseltamivir) y mayores de cinco años de edad (para zanamivir). La resistencia de los virus de gripe a oseltamivir, desarrollado principalmente por el subtipo A(H1N1) hizo que este fármaco se recomienda utilizarse para el tratamiento o profilaxis de la gripe sólo si los datos de vigilancia indican la circulación del subtipo A(H3N2) o del tipo B de la gripe(13).

La resistencia a los antivirales desarrollada por los virus de la gripe limita la eficacia del tratamiento o la profilaxis, por eso la medida más efectiva para

prevenir la infección y evitar las consecuencias graves de la gripe es la utilización de vacunas antigripales(17).

1.1.2. Evolución de la gripe

En las regiones templadas, la gripe se manifiesta en epidemias anuales durante el otoño y el invierno, mientras en las regiones tropicales puede presentar brotes o casos esporádicos durante todo el año. En España, el patrón temporal de la gripe sigue el patrón de las regiones templadas con periodos epidémicos cada temporada con una duración de 6-12 semanas, y con picos de la actividad gripal que se producen en general a finales de diciembre y principios de enero, con algunas variaciones según el virus circulante(19).

A nivel mundial, la gripe causa anualmente entre 3 y 5 millones de casos graves, y entre 250.000 y 500.000 fallecimientos(1). En adultos, la gripe presenta una tasa de incidencia acumulada anual estimada entre el 5% y el 10%, mientras que en los niños puede alcanzar entre el 20% y el 30%(9). En España, la gripe causa entre 3.000 y 6.000 fallecimientos cada año(20) y una morbilidad que varía según el virus circulante y la disponibilidad de la vacuna.

También se ha documentado la asociación entre la gripe y el aumento de la morbilidad y la mortalidad en la población de alto riesgo. En los EE.UU. la hospitalización por la gripe en los adultos de alto riesgo aumenta de dos a

cinco veces durante las grandes epidemias de gripe(13) y la tasa anual de mortalidad asociada a gripe varió durante el periodo 1976-2007 entre 1,4 y 16,7 defunciones/ 100,000 población(21). En España, durante el periodo 1980-2008, se estimó que el exceso promedio de defunciones debido a neumonía y gripe fue de 2,68 defunciones/100,000 población y más del 90% de los excesos de defunciones atribuible a gripe estacional se produjeron en los mayores >64 años(22).

Desde principios del siglo XX, han tenido lugar varias pandemias de gripe en el mundo: en 1918-1919, la gripe española causada por el virus A(H1N1); en 1957-1958, la gripe asiática causada por el virus A(H2N2); en 1968-1969, la gripe de Hong Kong causada por el virus A(H3N2); en 1977-1978, la gripe rusa causada por A(H1N1) y, recientemente, la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 de la temporada 2009-2010(9). Cada una de estas pandemias ha causado importantes costes humanos y económicos justificando el desarrollo de programas de vigilancia y control de la enfermedad.

1.1.3. Vigilancia de la gripe

A nivel mundial

El Sistema global de vigilancia y respuesta frente a la gripe fue creado por la Organización Mundial de Salud (OMS) en 1952. Actualmente, la OMS reconoce a 138 instituciones de 108 países como Centros Nacionales de la Gripe, entre

ellos seis centros colaboradores de la OMS y cuatro laboratorios esenciales para la vigilancia de la gripe(23).

Los centros nacionales de la gripe («NIC» por su abreviatura en inglés) recogen las muestras respiratorias, las analizan a nivel nacional y mandan algunos aislamientos a los centros colaboradores para los análisis antigénico y genético adicionales. Los centros colaboradores situados en Australia, China, Japón, Reino Unido y Estados Unidos hacen el análisis y la interpretación antigénica y genética en el contexto global, manteniendo una base de datos de las cepas gripales(23).

Según la OMS(24), el objetivo general de la vigilancia de la gripe a nivel mundial es minimizar el impacto de la enfermedad, proporcionando información útil a las autoridades de salud pública para planificar mejor las medidas adecuadas de control y de intervención, asignar los recursos de salud y establecer recomendaciones para el manejo de casos. Los objetivos específicos de la vigilancia de la gripe son: recoger datos epidemiológicos oportunos y de alta calidad, y realizar aislamientos virales, con el fin de obtener los siguientes resultados:

- Describir la estacionalidad de la gripe;
- Señalar el comienzo y el final de la temporada de gripe;
- Identificar y monitorizar a los grupos con alto riesgo de sufrir una enfermedad grave y/o de fallecer;

- Establecer los umbrales de referencia de la actividad gripal y las enfermedades relacionadas con la gripe grave para evaluar el impacto de cada temporada y predecir futuros eventos pandémicos;
- Determinar la carga de enfermedad para ayudar a la toma de decisiones con el fin de priorizar los recursos y planificar las intervenciones oportunas de salud pública;
- Identificar a nivel local la circulación de los tipos y subtipos de virus y su relación con los patrones mundiales y regionales;
- Ayudar a comprender la relación entre las cepas del virus y la gravedad de la enfermedad;
- Monitorizar la resistencia a los antivirales;
- Facilitar la selección de cepas vacunales y proporcionar los virus candidatos para la producción de vacunas;
- Describir el carácter antigénico y la composición genética de los virus circulantes.

Además, mediante la producción de datos básicos, los sistemas de vigilancia de la gripe pueden también servir de plataforma para la evaluación de la eficacia y efectividad de las intervenciones preventivas(24).

A nivel de la Unión Europea

La Red Europea de Vigilancia de la Gripe («EISN» por sus siglas en inglés) del Centro Europeo de Prevención y Control de las Enfermedades («ECDC» por su

sigla en inglés) es la responsable de la vigilancia de la gripe en Europa. El EISN se creó en 2008 a partir de la reorganización de dos proyectos europeos de vigilancia de la gripe (CARE Telematics, iniciado en 1992, y EISS, en 1996). El EISN está integrado por puntos de contacto para la vigilancia epidemiológica y virológica de la gripe, nombrados por los organismos competentes para la vigilancia de los 33 países europeos(25).

La red tiene como objetivo proporcionar datos para evaluar la actividad gripal en Europa y facilitar la información epidemiológica y virológica más precisa para la toma de decisiones a responsables sanitarios y al público en general. Estas actividades tienen como finalidad contribuir a la reducción de la carga de enfermedad asociada a la gripe e incluyen la recogida y el intercambio de información oportuna sobre la actividad gripal, la contribución a la determinación con carácter anual del contenido de la vacuna trivalente, y la contribución a las actividades europeas de preparación frente a una pandemia de gripe. Los centros nacionales de la gripe europeos están incluidos en la red de la OMS y la información que proporcionan se integra en el sistema de la OMS Europea, EuroFLU(25).

A nivel nacional

El Sistema Centinela de Vigilancia de la Gripe en España («SVGE») inició su actividad en el año 1992 como parte del sistema de vigilancia de la OMS, siendo financiado por la Comisión Europea. Desde el año 1996 está incluido en la Red Europea de Vigilancia de la Gripe(26).

El SVGE es un sistema de vigilancia de ámbito estatal, coordinado por el Centro Nacional de Epidemiología («CNE») del Instituto de Salud Carlos III («ISCIII») y los centros de referencia de la gripe (Centro Nacional de Microbiología («CNM»), del ISCIII y los Centros de Referencia de Barcelona y Valladolid). El SVGE está formado por las redes autonómicas de médicos generales y pediatras centinela voluntarios, así como por un conjunto de laboratorios de virología con capacidad de detección del virus de la gripe(27).

El objetivo de la vigilancia de la gripe en España es proporcionar información para la detección precoz del inicio de la actividad gripal y ayudar a la caracterización adecuada de los virus de la gripe circulantes durante las temporadas epidemiológicas (desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente).

Desde su comienzo, el sistema ha evolucionado incluyendo más redes centinela de las Comunidades Autónomas, recogiendo información individualizada de los casos de gripe (desde la temporada 2002-2003), introduciendo la toma sistemática de muestras y utilizando la definición de caso europea desde la temporada 2009-2010(26).

1.2. La vacuna antigripal

Debido a los cambios antigénicos del virus gripal y al hecho de que la inmunidad adquirida después de la infección no protege contra las nuevas variantes genéticas o antigénicas del mismo tipo o subtipo, la vacuna antigripal requiere la adaptación anual de su composición, necesitando una reformulación frecuente. La actualización de la composición de la vacuna debe asegurar una

buena concordancia entre la cepa circulante y la cepa vacunal(9,28,29). Además, la diseminación rápida de los virus gripales hace necesario que el proceso de producción sea muy rápido para que la vacuna sea distribuida cada temporada de manera oportuna(30).

1.2.1. Composición de la vacuna antigripal

Desde el descubrimiento del virus de la gripe en la época preantibiótica, la vacunación se consideraba el único método de prevención. El desarrollo de las vacunas ha evolucionado al mismo tiempo que el conocimiento de la variabilidad antigénica del virus de la gripe(31).

Tabla 1: El descubrimiento de la variabilidad antigénica y la intervención aplicada. Reproducido y adaptado del Kilborne *et al*(31)

<i>Año</i>	<i>Descubrimiento</i>	<i>Intervención</i>
1936	Cambio antigénico – Fallo vacunal	Añadir la nueva variante a la vacuna
1940	Más de un agente causal	Añadir el nuevo agente causal a la vacuna (el virus de la gripe B)
1957-1968	Nuevo subtipo del virus A	Reemplazar la vacuna polivalente A,B con la nueva vacuna A+B
1972-presente	Patrón de cambio antigénico secuencial	Reemplazar anualmente
1977	Co-circulación de dos subtipos A	Añadir un subtipo A adicional y analizar anualmente la composición de la vacuna
Finales de los años 80	Co-circulación de dos linajes del virus B(32)	La vacuna cuadrivalente está disponible por primera vez en la temporada 2013-2014(33)

Desde 1973, la OMS ha ofrecido anualmente recomendaciones formales para la composición de la vacuna basándose en la información transmitida por el

sistema global de vigilancia y respuesta frente la gripe. Desde 1998, la OMS ofrece recomendaciones apropiadas para las temporadas de la gripe en los dos hemisferios, Norte y Sur(34).

Según las recomendaciones actuales de la OMS, las vacunas autorizadas para comercialización internacional contienen la glicoproteína de superficie HA de tres virus: los dos subtipos de la gripe A(H3N2 y H1N1) y un virus de tipo B(9). Desde la temporada 2012-2013, la OMS incluye en las recomendaciones la vacuna cuadrivalente que incluye dos subtipos de la gripe A y los dos linajes de la gripe B(33).

Anualmente, en febrero en el hemisferio norte, y en septiembre, en el hemisferio sur, los expertos de la red global de vigilancia de la gripe examinan la información antigénica, virológica e inmunológica relevante disponible para la selección de las cepas vacunales incluidas en la vacuna cada año(30).

Los pasos clave en la selección de las cepas vacunales(30,35) son:

1. recogida de muestras clínicas en los centros nacionales de gripe;
2. diagnóstico, aislamiento y análisis preliminar del virus (en el centro nacional de gripe y los laboratorios nacionales de referencia para la gripe) con el aislamiento del virus en huevos embrionados;
3. producción de antisuero en hurones;
4. análisis detallado antigénico y genético y estudios serológicos;

5. revisión y selección de virus candidatos para su utilización en la vacuna mediante modelos matemáticos;
6. utilización de la redistribución genética clásica para la producción de virus con alta replicación para los subtipos A(H1N1 y H3N2);
7. caracterización antigénica y genética de los virus derivados;
8. evaluación del crecimiento de los virus gripales;
9. desarrollo de los productos de laboratorio para las vacunas inactivadas.

Actualmente, la vacuna antigripal se produce por el crecimiento del virus semilla en huevos embrionados de pollo. Desde el aislamiento e identificación de la cepa circulante hasta que la vacuna está disponible pasan entre cinco y seis meses(30,35).

1.2.2. Vacunas antigripales disponibles

Desde hace más de 60 años, la vacuna antigripal ha demostrado su eficacia y seguridad(17). Según la forma de administración y tipo de vacuna hay dos tipos de vacunas disponibles: la vacuna inactivada de administración inyectable y la vacuna de virus vivo atenuado de administración en forma de aerosol nasal(36).

La vacuna inactivada trivalente se recomienda a las personas mayores de seis meses. Hay tres tipos de vacuna antigripal inactivada, según el modo de fabricación(36):

- Vacunas de virus completo;

- Vacunas de virus fraccionados (utilizando fracciones del lípido de la membrana por la acción de un detergente);
- Vacunas de subunidades (contienen antígenos de superficie HA y NA):
 - Vacunas adyuvadas (vacunas de subunidades que presentan como adyuvante MF59C.1 (escualeno) o AS04 (alum o MPL) etc);
 - Vacunas de virosomas (vacunas de subunidades envueltas en virosomas).

En la mayoría de los países, la vacuna de virus completo ha sido sustituida ya por las vacunas fraccionadas o de subunidades, menos reactógenas(9,29).

La vacuna de virus vivo atenuado, obtenida por reagrupamiento genético y formulada para la administración mediante nebulizador(29,36), es una vacuna que contiene los antígenos HA y NA de los tres virus vacunales y genes de una cepa adaptada al frío (CAIV-T). Se recomienda a las personas sanas entre dos y 49 años (solamente en los Estados Unidos), y representa un avance importante para la administración universal de la vacuna antigripal(36). La utilización de este tipo de vacuna antigripal es limitada en Europa.

1.2.3. Recomendaciones para la vacunación antigripal

Según la OMS la vacunación antigripal se recomienda a la población general, pero si no es posible por las diferentes prioridades de salud pública o por las limitaciones de los presupuestos sanitarios, se recomienda a los grupos de población con alto riesgos de complicaciones(9):

- embarazadas a lo largo de todo el embarazo;
- niños entre seis y 59 meses;
- todas las personas mayores de 64 años;
- todas las personas mayores de seis meses con enfermedades crónicas;
- trabajadores sanitarios.

En la Unión Europea, el ECDC ha desarrollado recomendaciones similares a las de la OMS, proponiendo tres líneas estratégicas(37):

- proteger a personas vulnerables: personas con alto riesgo de complicaciones causadas por la gripe, trabajadores sanitarios y mujeres embarazadas;
- proteger a los niños, adolescentes y adultos jóvenes: la vacuna antigripal está también autorizada en este grupo de población, que frecuentemente solicita la vacunación o se vacunan en los programas de salud laboral;
- reducir la transmisión global de la gripe: mediante la vacunación de los niños de edad escolar, lo que tiene un efecto indirecto sobre las personas con alto riesgo de complicaciones.

En la Unión Europea, solamente los dos grupos principales para la recomendación de la vacunación antigripal (los mayores de 65 años y las personas con enfermedades crónicas menores de 65 años) ya representan

entre el 19% (84 millones) y el 28% (41 millones), respectivamente, de la población(38).

En España, como en otros países europeos, la vacunación antigripal se recomienda anualmente a los siguiente grupos de riesgo(39,40):

- mayores de 65 años (mayores de 60 años en algunas Comunidades Autónomas: Cataluña, Madrid, Galicia, Navarra);
- todas aquellas personas mayores de seis meses con enfermedades crónicas, con alto riesgo de desarrollar complicaciones por la gripe;
- embarazadas en el primer trimestre;
- trabajadores sanitarios o de servicios esenciales;
- contactos o cuidadores de personas con alto riesgo.

Recientemente, en la temporada pandémica de la gripe A(H1N1)pdm2009 y el periodo postpandémico, las recomendaciones de vacunación se extendieron también a las personas con obesidad y a las embarazadas durante todo el periodo de embarazo.

1.2.4. Cobertura vacunal antigripal

Desde el año 2003, la OMS recomienda a los Estados miembros que incluyan la vacunación antigripal en sus políticas de prevención y control de la gripe y que aumenten la cobertura de la vacunación de todas las personas con alto riesgo, con el objetivo de vacunar al menos al 50% de las personas mayores

para el año 2006 y alcanzar una cobertura vacunal en el mismo grupo de edad del 75% en el año 2010(41).

En la Unión Europea, la Comisión Europea (CE) recomienda seguir las recomendaciones de la OMS y «alcanzar lo antes posible, preferiblemente antes del invierno del 2014-2015», una cobertura de la vacunación antigripal del 75% para las «personas mayores» y otros grupos de riesgo, e incrementar la cobertura de la vacunación antigripal entre los trabajadores de la atención sanitaria(42).

En España, la cobertura de la vacunación antigripal ha aumentado en los últimos años, según datos de la Encuesta Nacional de Salud, alcanzando en 2003 un 63,7% en los mayores de 65 años y un 30% en la población de 15-64 años con enfermedades crónicas y un 8,9% en población sana(43). Según el Ministerio de Sanidad, la cobertura de la vacuna antigripal ha llegado a alcanzar niveles del 55-70% en los años posteriores a 2003 en los mayores de ≥ 65 años, siendo alrededor de 10% en la población general (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

1.2.5. Seguridad de la vacuna

Las autoridades de salud pública deben asegurar que las vacunas antigripales disponibles son seguras para ser administradas en la población. Se han elaborado guías para la evaluación clínica de las vacunas que incluyen la

monitorización de la seguridad(44), mediante el control de las reacciones adversas a las vacunas.

A través de los años se han registrados algunos eventos adversos que merecen ser mencionados:

- la asociación no confirmada entre la vacuna utilizada en 1976 para la gripe porcina y el síndrome de Guillain-Barre(45);
- la asociación entre la vacuna antigripal virosómica inactivada de administración intranasal y la parálisis de Bell que llevó a la retirada de la vacuna del mercado(46);
- reciente asociación entre la vacunación para la gripe pandémica y la narcolepsia en niños y adolescentes con un genotipo específico HLA DQB1 * 0602(47).

Estos eventos adversos poco frecuentes no deberían impedir la vacunación siempre que se siga monitorizando la seguridad de las vacunas. En Europa, la seguridad de las vacunas se monitoriza según el proyecto VAESCO (Vigilancia y Comunicación de los Efectos Adversos de la Vacunas)

(<https://brightoncollaboration.org/vaesco.html>).

1.2.6. Eficacia y efectividad de la vacuna antigripal: definiciones y métodos para medirlas

Antes del otorgamiento de licencias, la vacuna antigripal debe demostrar su inmunogenicidad, eficacia en los ensayos clínicos, así como seguridad en su administración(44,48). Una vez que la vacuna antigripal está autorizada por las

agencias reguladoras de medicamentos y se utiliza en la población general, son necesarios estudios observacionales para evaluar la efectividad, el impacto y la seguridad de la vacuna(48,49).

Las estimaciones de eficacia y efectividad de la vacuna antigripal varían considerablemente en función de varios factores, entre los cuales destacamos: la concordancia antigénica entre la cepa circulante y la de la vacuna, la edad de las personas vacunadas, la población diana y su estado inmunológico, la definición de caso utilizada para la inclusión de las personas en los estudios, la sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico utilizado(50,51). En los estudios de eficacia y efectividad de la vacuna antigripal, las variables resultado manejadas son habitualmente la infección clínica (síndrome gripal, infección respiratoria aguda), o la gripe confirmada por laboratorio, así como la hospitalización general o por gripe y neumonía u otras enfermedades, y la defunción, bien por cualquier causa o por enfermedad respiratoria o cardiocirculatoria, con diferentes resultados según la especificidad de la variable(52).

Se presenta a continuación la eficacia y la efectividad de la vacuna antigripal trivalente inactivada debido a que la vacuna viva atenuada no está todavía recomendada en Europa. Además, se presentan los datos de eficacia y efectividad de la vacuna antigripal frente a la gripe confirmada por laboratorio ya que la utilización de otras variables resultado menos específicas implican un sesgo de selección de los casos, causando una sobreestimación de la eficacia o efectividad de la vacuna antigripal(52).

A) Eficacia de la vacuna antigripal trivalente inactivada

La eficacia de la vacuna antigripal representa la reducción relativa del riesgo de infectarse con el virus de la gripe, establecida por ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria al grupo de intervención o al grupo de control.(52,53).

La eficacia de la vacuna se calcula según el formula 1(54).

Formula 1: Cálculo de la eficacia de la vacuna antigripal.

$$EV = (I_u - I_v) / I_u * 100\% = (1 - I_v / I_u) * 100\% = (1 - RR) * 100\%$$

donde:

- *EV* es la eficacia de la vacuna;
- *I_u* es la incidencia de la gripe en la población no vacunada;
- *I_v* es la incidencia de la gripe en la población vacunada;
- *RR* es el riesgo relativo.

Es decir, la eficacia vacunal se estima comparando las incidencias (tasas de ataque) de gripe en los vacunados y no vacunados después la administración aleatoria de vacuna antigripal y placebo u otra vacuna de control (por ejemplo, vacuna antineumocócica o antihepatitis B) a una población diana sana. Cuando las condiciones de administración aleatoria y de doble ciego de la vacuna se cumplen, se asume que las diferencias en la incidencia de la gripe entre los dos grupos se deben al efecto directo de la vacuna antigripal(48,54).

Aunque considerados desde un punto de visto metodológico el «estándar de excelencia» (*gold standard*) para medir la eficacia de cualquiera vacuna, los

ensayos clínicos aleatorios son muy costosos y presentan diferentes problemas éticos por no ofrecer a los grupos controles una intervención que se sabe que normalmente es protectora(55).

Un reciente revisión de la literatura científica y metaanálisis(52) ha investigado la eficacia de la vacuna antigripal trivalente inactivada frente a la gripe confirmada en laboratorio en el período entre 1967 y 2011. De los diez ensayos clínicos incluidos en la primera revisión de la literatura(52) llevados a cabo en 12 temporadas de la gripe, ocho presentan una eficacia estadísticamente significativa y cuatro no presentan un efecto protector de la vacuna. Ocho estudios se llevaron a cabo en adultos entre 18 y 64 años y el análisis conjunto de la eficacia vacunal antigripal fue del 59% (intervalo de confianza al 95% (IC): 51-67) y el valor mediano de la eficacia fue de 62% (rango: 16-67). No se han encontrado ensayos clínicos en niños de 2-17 años o en adultos mayores de 64 años. Los autores concluyen que la vacuna antigripal ofrece una protección moderada frente a la infección y la enfermedad y presenta una variabilidad por temporada y grupos de edad.

B) Efectividad de la vacuna antigripal trivalente inactivada

La efectividad de la vacuna antigripal se define como la reducción relativa del riesgo de la gripe entre la población vacunada comparada con la población no vacunada en los estudios observacionales(52,53).

Los estudios observacionales se llevan a cabo utilizando diferentes diseños de cohorte, de casos y controles y el método de *screening* (caso-coverage) según las fuentes de datos disponibles.

En los estudios de cohorte que se realizan en el ámbito de la vigilancia de la gripe, sí se pueden identificar las cohortes de vacunados y no vacunados, se puede verificar el estado vacunal y se pueden recoger un conjunto mínimo de factores de confusión que se considera que influye en la relación entre la enfermedad y la vacunación(50).

La efectividad de la vacuna antigripal se mide comparando la tasa de ataque en vacunados con la de no vacunados(54), según la fórmula 2.

Formula 2: Cálculo de la efectividad mediante estudios de cohorte:

$$EV = \frac{T_{Anv} - T_{Av}}{T_{Anv}} = 1 - \frac{T_{Av}}{T_{Anv}} = (1 - RR) * 100$$

donde:

- *EV* es la efectividad de la vacuna antigripal;
- *T_{Av}* es la tasa de ataque en vacunados;
- *T_{Anv}* es la tasa de ataque en no vacunados;
- *RR* es el riesgo relativo.

Los estudios de efectividad vacunal utilizando el diseño de cohorte se están llevado a cabo en Europa en el ámbito de vigilancia de la gripe(56,57) o utilizando bases de datos administrativas(58–60).

El método de screening compara la proporción de los casos vacunados con la cobertura de la vacuna antigripal en la población de referencia, según la fórmula 3.

Formula 3: Cálculo de la efectividad de la vacuna antigripal por el método de *screening*:

$$EV = \frac{PPV - PCV}{PPV (1 - PCV)}$$

donde:

- EV es la efectividad de la vacuna antigripal;
- PPV es la proporción de los vacunados en el grupo de referencia (la cobertura de la vacuna antigripal);
- PCV es la proporción de los casos de gripe vacunados.

El cálculo de la fórmula 3 se deriva de la fórmula 2, según un cálculo que se presenta adelante en la fórmula 4(61).

Formula 4: El cálculo de la efectividad vacunal por el método de *screening* según Halloran *et al*(61)

$$\begin{aligned} EV &= \frac{TAnv - TAv}{TAnv} = 1 - \frac{TA_{Av}}{TA_{Anv}} = 1 - \frac{\frac{Cv}{Nv}}{\frac{Cnv}{Nnv}} = 1 - \frac{Cv * Nnv}{Cnv * Nv} = \frac{Cnv * Nv}{Cnv * Nv} - \frac{Cv * Nnv}{Cnv * Nv} = \\ &= \frac{Cv * Nv + Cnv * Nv - Cv * Nv - Cv * Nnv}{Cnv * Nv} = \frac{Nv * (Cv + Cnv) - Cv * (Nv + Nnv)}{Cnv * Nv} = \\ &= \frac{\frac{Nv}{Nv + Nnv} - \frac{Cv}{Cv + Cnv}}{\frac{Nv}{Nv + Nnv} * (1 - \frac{Cv}{Cv + Cnv})} = \frac{PPV - PCV}{PPV * (1 - PCV)} \end{aligned}$$

donde:

- EV = efectividad de la vacuna;
- TAnv = tasa de ataque entre no vacunados;
- TAv = tasa de ataque entre vacunados;
- Cv = casos vacunados;
- Cnv = casos no vacunados;
- Tnv = total no vacunados;
- Tv = total vacunados.

Los estudios de efectividad vacunal utilizando el método de *screening* se están llevado a cabo en Europa en el ámbito de vigilancia de la gripe(62) en España, Portugal(63), Francia(64) e Italia(65).

Los estudios de caso y controles se han llevado a cabo en diferentes ámbitos, utilizando distintas poblaciones diana y grupos control. Normalmente se utiliza como población diana personas a las que se recomienda la vacunación (personas mayores o con enfermedades crónicas), pero también a la población general. Los grupos control se seleccionan en función de la población diana y de las fuentes de datos disponibles. Muchos estudios se organizan en el ámbito ambulatorio (redes de médicos centinelas), hospitalario o laboral.

En los estudios de casos y controles, la efectividad de la vacuna antigripal se mide comparando el estado vacunal de los casos con lo de los controles(54), según la fórmula 5.

Formula 5: Cálculo de la efectividad de la vacuna en los estudios de casos y controles:

$$EV = (1 - OR) * 100$$

donde:

- *EV* es la efectividad de la vacuna antigripal;
- *OR* es la *odds ratio* de vacunación entre los casos y controles.

Según la selección del grupo control, hay varios tipos de estudios de casos y controles:

1. En los estudios de **casos y controles tradicionales**, los controles son seleccionados entre la población que no ha desarrollado la enfermedad y están todavía en riesgo al final de su inclusión en el estudio.
2. En los estudios de **casos y controles concurrentes**, los controles son seleccionados entre los sujetos sanos en el momento de la inclusión de un caso de gripe en el estudio.
3. En los estudios de **casos y controles negativos**, los controles son seleccionados entre los sujetos que requieren atención médica para un síndrome gripal, que será después no confirmado por laboratorio. El estado vacunal de los casos de gripe confirmados por laboratorio se compara con el de los síndromes gripales no confirmados por laboratorio. Aunque el análisis es similar a los estudios de casos y controles concurrentes, este tipo de estudios no son propiamente estudios de casos y controles, y algunos autores han propuesto denominarlos de diseño test negativo(66). Se pueden considerar una variante del estudio de cohorte indirecto propuesto por Broome en los años ochenta para el cálculo de efectividad de la vacuna neumocócica(67) comparando el estatus vacunal de los casos de enfermedad neumocócica invasora de los serotipos incluidos en la vacuna con los de los casos producidos por los serotipos no vacunales.

Como en todos los estudios observacionales donde la intervención (vacunación) no se administra de manera aleatoria, los estudios de casos y controles para estimar la EV antigripal son propensos a errores debidos a la

presencia de diferentes factores de confusión que deberían controlarse en el diseño del estudio o análisis(50):

- Factores de confusión negativos conduciendo a los errores por indicación(68): Este tipo de error es debido al hecho de que los sujetos con mayor riesgo de infectarse o de tener complicaciones por la gripe son también quienes más se vacunan (por ejemplo, los grupos de riesgo para los que se recomienda la vacunación: enfermedades crónicas, inmunológicas, etc.). Este tipo de sesgo infraestima la efectividad de la vacuna antigripal(50).
- Factores de confusión positivos que se reflejan en los sesgos del «vacunado sano» o de fragilidad extrema. Los sujetos con hábitos sanos están más motivados y piden la vacunación. Los indicadores del estado de salud (por ejemplo: fumador/no fumador, actividad física, nivel educacional, estatus socioeconómico, etc.) revelan este sesgo. Por otro lado, la vacunación se recomienda a personas con enfermedades crónicas que tienen más probabilidad de ser vacunados, pero también tienen un mayor riesgo de infección debido a su deteriorado estado de salud. Ambos sesgos sobreestiman la efectividad de la vacuna antigripal(50).

Una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de la vacuna de la gripe en las personas mayores(69) llegó a la conclusión de que los estudios disponibles hasta la fecha tenían un nivel de evidencia bajo y no permitían proporcionar recomendaciones sobre la efectividad de las vacunas antigripales

en este grupo de edad, que representa la población diana para la vacunación; por ello los autores destacaron la necesidad de estudios de alta calidad. Otra revisión sistemática más reciente (2012) también señala la falta de evidencia sobre la efectividad de la vacuna en personas mayores, mientras que para el resto de grupos de edad los resultados mostraron una protección moderada de las vacunas antigripales(52).

1.3. Valoración del diseño de casos y controles negativos para medir la efectividad de la vacuna antigripal en el ámbito de la atención primaria

El diseño de casos y controles negativos para medir la efectividad de la vacuna antigripal fue utilizado por la primera vez en el ámbito de la vigilancia de la gripe en Canadá durante la temporada gripal 2004-2005(70). Desde entonces, se han llevado a cabo varios estudios en diferentes países de Europa(62), en Estados Unidos(71,72) y en Australia(73,74), y se han valorado diferentes aspectos metodológicos para demostrar su validez(75), que se presentan a continuación:

1. El papel de la especificidad de los test de laboratorio.

Orestein 2007(76) demostró la importancia del uso de variables resultado específicas, como la confirmación por laboratorio, haciendo diferentes simulaciones. Los siguientes parámetros fueron utilizados para este análisis: la EV, la tasa de ataque por la gripe, la tasa de ataque por otros síndromes gripales, la sensibilidad y especificidad de los test. La conclusión de los autores

fue que el estudio de casos y controles negativos proporciona resultados similares a los estudios de cohorte y de casos y controles tradicionales.

2. El papel de la tasa de ataque en los síndromes gripales en los que no se ha confirmado la gripe.

El estudio de casos y controles negativos se basa en la suposición de que la vacuna no tiene efecto en los pacientes con síndromes gripales de una etiología diferente a la gripe. Esta suposición fue verificada de De Serres 2013(75), tras comparar los resultados obtenidos en el diseño de casos y controles negativos con los de cuatro ensayos clínicos aleatorios. Solamente en una de las bases de datos utilizadas los resultados mostraron un pequeño riesgo de síndrome gripal de otra etiología que no fuese gripe. Otro estudio abarcando seis temporadas gripales tampoco confirmó la asociación entre la vacuna antigripal y el riesgo de aumentar la tasa de ataque de los síndromes gripales de otra etiología diferente a la gripe(77).

3. El papel del sesgo de selección.

Jackson 2013(66) comparó la utilización del diseño de casos y controles negativos con otros tipos de estudios de casos y controles, como son los tradicionales, concurrentes, y el método de cohorte indirecto. Los autores llegaron a la conclusión que los estudios de casos y controles negativos frente a los de otros tipos de controles tienen la ventaja de que evitan mejor el sesgo de selección, porque tienen en cuenta las conductas de utilización de los

servicios de salud por parte de los pacientes con síndromes gripales. Entre las recomendaciones por llevar a cabo estos tipos de estudios para evitar diferentes sesgos se incluyen:

- Restringir el análisis al periodo con circulación de gripe;
- Ajustar por tiempo (semana o mes de la temporada) porque se asocia tanto con la vacunación como con el riesgo de los síndromes gripales.

Foppa 2013(78) estudió la validez de la utilización de casos y controles negativos para el cálculo de la efectividad de la vacuna antigripal, realizando simulaciones a partir de dos suposiciones:

- Un escenario base que consiste en asumir que todos los pacientes con síndrome gripal, tanto vacunados como no vacunados, tienen el mismo comportamiento a la hora de solicitar los servicios sanitarios, y además, que la probabilidad de estar infectados con el virus es independiente del estado de vacunación antigripal.
- La segunda asunción consiste en suponer que la gripe y otros síndromes respiratorios tienen el mismo cuadro clínico.

Los autores concluyen que, teniendo en cuenta estas suposiciones, los estudios de casos y controles negativos ofrecen estimaciones válidas. Sin embargo, se necesita tener en cuenta la gravedad de la enfermedad porque los vacunados pueden presentar una enfermedad más leve debido a la acción protectora de la vacuna.

1.4. Justificación de los estudios

Debido a la evolución del virus gripal y a la epidemiología de la gripe, las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal de una temporada no se pueden utilizar en la temporada siguiente. Por ello, son necesarias estimaciones anuales de la efectividad de la vacuna antigripal. Además, es preciso que estas estimaciones sean precoces para orientar las diversas medidas de acción en el caso de que la vacuna no proteja según las expectativas.

Desde el año 2008, España participa junto con otros países en el proyecto europeo I-MOVE, financiado por el ECDC (2008-2012), y que tiene como objetivo evaluar anualmente y en tiempo real la efectividad de la vacuna antigripal en los países de la Unión Europea y del Espacio Económico Europeo. El proyecto se desarrolló en varias temporadas, que incluyeron: una temporada inicial para definir la metodología y los tipos de estudios que se pueden llevar a cabo para generar estimaciones de la efectividad de la vacuna válidas y robustas, y varias temporadas para la consolidación de dichos métodos(62).

En este proyecto, España participa de manera activa en el desarrollo de los protocolos y en las reuniones de expertos, y proporciona las estimaciones de efectividad de la vacuna antigripal tanto de forma temprana como al final de la temporada, suministrando datos para estudios multicéntricos europeos.

De este modo, se llevaron a cabo varios estudios de la efectividad de la vacuna antigripal en el ámbito de la vigilancia de la gripe en España (proyecto cycEVA):

- En la etapa prepandémica (temporada 2008-2009), dos estudios de casos y controles en personas mayores de 64 años, comparando el diseño de casos y controles negativos con el de casos y controles concurrentes y el *screening* (artículo publicado en la revista *Vaccine*(79).
- En la etapa pandémica (temporada 2009-2010), un estudio para medir la efectividad de la vacuna antigripal trivalente 2008-2009 frente a la gripe A(H1N1)pdm2009 utilizando los datos del sistema de vigilancia de la gripe (publicado en la *Gaceta Sanitaria*(80) y un estudio para medir la efectividad vacunal de la vacuna pandémica (publicado en el *BMC Public Health*(81).
- En la etapa postpandémica (temporada 2010-2011), un estudio de casos y controles negativos llevado a cabo temprano en la temporada (publicado en *Eurosurveillance*(82) y al final de la temporada (publicado en *Vaccine*(83).

A continuación se presentan estos estudios.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

1. La incidencia de gripe confirmada por laboratorio es menor entre los vacunados que entre los no-vacunados.
2. La efectividad de la vacuna antigripal medida por el diseño de casos y controles negativos es similar a la efectividad medida con el diseño de caso y controles concurrente.
3. La efectividad de la vacuna antigripal medida utilizando el sistema de vigilancia de la gripe es similar a la efectividad estimada en los estudios epidemiológicos específicos.
4. La efectividad de la vacuna antigripal medida de forma precoz en la temporada ofrece resultados similares a la efectividad medida al final de la temporada.

2.2. Objetivos de la investigación

1. Estimar la efectividad de la vacuna antigripal en la población sujeta a vigilancia en el Sistema Centinela de Vigilancia de la Gripe en España y en una muestra elegida de esa población.
2. Comparar las efectividades de la vacuna antigripal estimadas en el estudio de casos y controles negativos y el estudio de casos y controles concurrentes en la temporada 2008-2009.

3. Utilizar el Sistema Centinela de Vigilancia de la Gripe para medir la efectividad de la vacuna antigripal y comparar los resultados obtenidos con los resultados del estudio cycEVA en la temporada pandémica 2009-2010.

4. Estimar la efectividad de la vacuna antigripal de forma precoz en la temporada y al final de la temporada gripal postpandémica 2010-2011.

3. ETAPA PREPANDÉMICA

Estimación con carácter anual de la efectividad de la vacuna antigripal en ancianos mediante la Red Española de Vigilancia de la Gripe - Estudios piloto de caso y controles con diferentes grupos control, España, temporada 2008-2009

3.1. Introducción

La vacunación anual es la principal intervención para prevenir las consecuencias de la gripe estacional en los ancianos(29,38). Todos los Estados Miembros de la Unión Europea (UE) y del Espacio Económico Europeo (EEE) recomiendan la vacunación anual de la gripe en grupos de a riesgo(84,85). La mayoría de las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal (EV) en estos países se basan en los datos proporcionados por los sistemas nacionales de vigilancia de la gripe(86). Es el caso de España, cuyo sistema de vigilancia de la gripe (Sistema Centinela Español de Vigilancia de la Gripe, SVGE) se puso en marcha en 1996 junto con otras redes europeas(26,27). Los objetivos del SVGE son proporcionar oportunamente información clínica y virológica sobre la actividad de la gripe e identificar las cepas circulantes. En la temporada 2008-2009, el SVGE incluyó a más de 700 médicos de familia y pediatras de 16 de las 18 regiones españolas, lo que cubre el 2,08% de la población española. Los médicos centinela informan sobre los casos de síndrome gripal con una regularidad semanal y toman muestras para su vigilancia virológica. Desde 2002-2003, la estimación de la EV se realiza en el marco del SVGE mediante la utilización del método de *screening*, comparando la proporción de los casos de síndrome gripal vacunados con la cobertura de la vacuna antigripal de la población española. La fuente para la cobertura de la vacuna antigripal en los mayores de ≥ 65 años fue las estimaciones del Ministerio de Sanidad español, disponibles poco tiempo después del final de la campaña de vacunación contra la gripe.

Los estudios publicados con diferentes diseños y variables resultado proporcionaron una amplia gama de estimaciones de EV en

ancianos(69,86,87). Sólo hay unos pocos estudios publicados en Europa en los que se utiliza la gripe confirmada por laboratorio como variable resultado(88–90). Dado que la mayoría de los estudios de EV son observacionales, éstos son propensos a diferentes sesgos. Factores de confusión como la escala de gravedad de la enfermedad o la existencia de trastornos funcionales pueden distorsionar las estimaciones, y se han propuesto diferentes métodos para ajustar por los mismos(91,92).

Para desarrollar un sistema de monitorización de la EV estacional y pandémica en la UE/el EEE, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) financió un proyecto (el proyecto I-MOVE), que puso a prueba diferentes diseños de estudio durante la temporada 2008-2009 (86). En el marco del sistema I-MOVE, se realizaron cinco estudios casos y controles(93) y dos estudios de cohorte en seis países de la UE. España participó en el proyecto I-MOVE con un estudio de casos y controles utilizando dos grupos de control distintos. También estimamos la EV utilizando el método de *screening*. Ambos diseños (casos y controles y método de *screening*) se llevaron a cabo en el marco del SVGE. El objetivo fue de medir la EV utilizando como variable resultado la gripe confirmada por laboratorio en los mayores de ≥ 65 años y la identificación de un diseño de estudio viable y sostenible para el monitoreo de la EV en España.

3.2. Métodos

Se realizó un estudio casos y controles en los mayores de ≥ 65 años de edad. Participaron en el estudio siete de las 16 redes regionales españolas incluidas

en el SVGE. Invitamos a participar en el estudio a la totalidad de los 219 médicos centinela de esas siete redes. La población cubierta por dichos médicos participantes representaba el 1,74% de la población de edad avanzada en las siete regiones españolas anteriormente mencionadas.

Los médicos participantes tomaron muestras a todos los pacientes en el grupo de edad ≥ 65 años que fueron atendidos por un síndrome gripal desde la semana 40/2008 hasta la semana 20/2009. Basándonos en la definición de caso de la Comisión Europea (CE)(94), se definió el síndrome gripal como aquel caso con un inicio súbito de los síntomas, y que presenta al menos uno de los siguientes cuatro síntomas sistémicos: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia, y al menos uno de los tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta, disnea, en ausencia de otros diagnósticos clínicos sospechados.

Los casos participantes en el estudio fueron pacientes con síndrome gripal a los que se tomó muestras y la gripe se confirmó por el laboratorio mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o mediante cultivo. Utilizamos dos grupos de control. El primer grupo de control era el compuesto por los casos de síndrome gripal que dio negativo en los test para gripe (controles negativos). Para el segundo grupo de control, los médicos reclutaron a pacientes que no habían tenido síntomas respiratorios desde el inicio de la temporada (controles sin síndrome gripal). Para cada uno de los casos, se seleccionaban simultáneamente dos controles sin síndrome gripal y éstos se emparejaban con los primeros por la semana en la que habían acudido a su médico de familia y por grupo de edad (menores de 75 y mayores de 74 años). El proceso de reclutamiento de los controles negativos no permitió la aplicación de los

criterios de emparejamiento del primer grupo control. Excluimos aquellos casos y controles que se negaron a participar en el estudio, aquellos que no cumplían los requisitos para vacunarse de la gripe (como las personas que sufren de algún trastorno o enfermedad que figure en el resumen de características del producto), las personas internadas en las residencias de los ancianos, las que no estaban en condiciones de dar su consentimiento informado o de mantener una entrevista en español o en alguna de las lenguas cooficiales).

Los médicos entrevistaron a los casos y controles mediante un cuestionario estandarizado en el que se incluían datos sobre vacunación antigripal en la temporada 2008-2009, enfermedades crónicas, vacunación antigripal en los cinco temporadas anteriores, vacunación antineumocócica, hábito tabáquico, existencia de algún trastorno funcional (necesidad de ayuda para bañarse o andar) y hospitalizaciones relacionadas con enfermedades crónicas en los últimos 12 meses. Se consideró que un paciente estaba vacunado si había recibido la vacuna trivalente contra la gripe recomendada por la OMS(95) por lo menos con 14 días de antelación antes de la toma de muestras. Se consideró que los sujetos tenían al menos una enfermedad crónica si padecían al menos uno de los siguientes trastornos o enfermedades: diabetes *mellitus*, enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca crónica por cualquier causa, infarto de miocardio, angioplastia arterial, cirugía coronaria de *bypass*, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, y tratamiento contra la hipertensión), enfermedades pulmonares crónicas, inmunodeficiencia congénitas o adquiridas.

Se utilizó la regresión no condicional y condicional, lo que procediese en cada caso, para calcular la *odds-ratio* (OR) ajustada. Hemos calculado la EV como

1-*odds ratio* (OR) \times 100 y con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Para el análisis con los controles negativos, se excluyeron los controles reclutados antes de la semana 48/2008 (semana de declaración del primer caso de gripe), o que tuviesen un retraso entre el inicio de los síntomas y la toma de sus muestras de más de tres días.

Para el análisis mediante el método de *screening*, se compararon la proporción de casos vacunados en el estudio con la cobertura de vacunación de la población en la lista de los médicos participantes. Se estimó la EV utilizando la regresión logística binomial, con el número de casos vacunados como variable dependiente y el vector *logit* de proporción de la población vacunada como la variable *offset*(96).

Se llevó a cabo PCR y/o cultivo en líneas celulares renales caninas Madin-Darby (MDCK) para la confirmación de gripe a nivel regional. Las cepas aisladas se sometieron a caracterización genética/antigénica en el Centro Nacional de Microbiología (Centro Nacional de Gripe de la OMS) en Madrid(97).

Para evaluar la sostenibilidad de este estudio, hemos calculado la tasa de participación de los médicos y evaluado el grado de cumplimentación de las variables del cuestionario. Además, llevamos a cabo un estudio de aceptabilidad entre los médicos participantes de cuatro de las siete regiones. Enviamos un cuestionario a los médicos que recogían los datos sobre su percepción de la carga de trabajo relacionado con el estudio y la forma en que validaban el estado de vacunación y las enfermedades crónicas. También

preguntamos a los médicos sobre su disposición a participar en el estudio 2009-2010.

3.3. Resultados

En España, la actividad gripal fue moderada en la temporada 2008-2009. El virus de la gripe circulante predominante fue el A(H3N2). Los niveles de referencia de la actividad gripal se sobrepasaron en la semana 50/2008, alcanzando el pico en la semana 01/2009 (218 casos de síndrome gripal/100.000 habitantes). El periodo epidémico se prolongó durante nueve semanas, desde la semana 50/2008 a la semana 07/2009. La tasa de incidencia más alta se registró en menores de 15 años de edad, por lo que la incidencia acumulada fue de 3365/100.000 en el grupo de menores de 5 años y de 3175/100.000 en los sujetos entre 5 y 14 años, con una tasa de incidencia máxima en el pico epidémico de 304/100.000 y 272/100.000, respectivamente. La incidencia acumulada de síndromes gripales en el grupo de ≥ 65 años fue de 603/100.000 habitantes (93/100.000 habitantes en el pico de la temporada) (Figura 1).

Se reclutó a un total de 103 pacientes con síndromes gripales en el estudio: 44 casos positivos para gripe y 59 controles que habían dado negativo en las pruebas de laboratorio. La distribución por semana de reclutamiento de los casos de síndrome gripal siguió la tendencia de la tasa de síndrome gripal de la temporada (Figura 1).

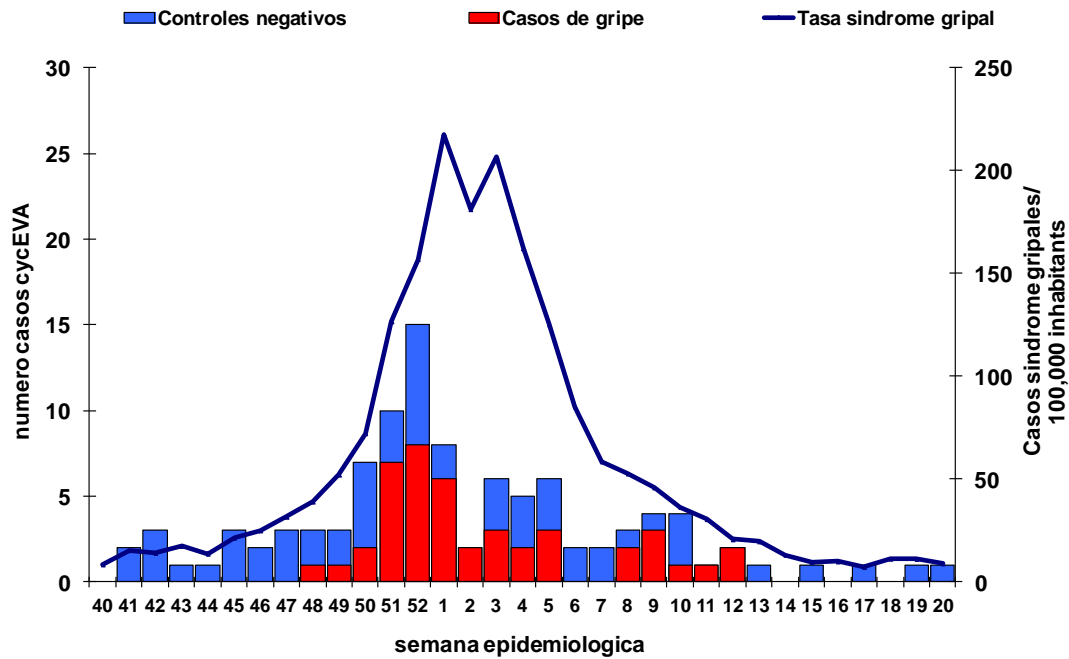


Figura 1: Número de casos de síndrome gripal (N = 44) y de controles negativos (N = 53) incluidos en el estudio por semana e incidencia de síndromes gripales por semana según lo comunicado por el Sistema español de Vigilancia Centinela de la Gripe, temporada 2008/2009, España.

El mayor número de síndromes gripales (N = 63) se reclutó durante el periodo epidémico de la temporada de gripe (semana epidemiológica en la que la incidencia de la gripe ha superado el umbral de la actividad basal).

El análisis restringido (reclutamiento después de la semana 48/2008, o con un periodo entre el inicio de los síntomas y la toma de muestra de menos de cuatro días) con los controles negativos incluyó 79 casos de síndrome gripal: 43 casos y 36 controles negativos. Los casos y controles negativos diferían en el estado de vacunación antigripal (60,5% de los casos vacunados frente al 91,7% de controles negativos) y en su historial de vacunación contra el neumococo (58,1% frente a 85,7%) (Tabla 2).

Tabla 2: Descripción de los casos de síndrome gripal positivos en el laboratorio (43 casos) y de los controles negativos (36 controles), temporada de gripe 2008-2009, España.

Características	Casos n (%)	Controles negativos n (%)	Valor <i>p</i> ^a
Edad media (desviación estándar)	72.5±6.05	74.9±7.57	0.121
Sexo: masculino	22/43 (51.2)	17/36 (47.2)	0.727
Vacunación antigripal 2008	26/43 (60.5)	33/36 (91.7)	0.001
Síntomas:			
▪ Fiebre	39/41 (95.1)	28/31 (90.3)	0.427
▪ Malestar	42/42 (100.0)	35/35 (100.0)	.
▪ Dolor de cabeza	31/39 (79.5)	21/27 (77.8)	0.867
▪ Mialgia	37/43 (86.1)	28/33 (84.9)	0.883
▪ Tos	42/43 (97.7)	31/34 (91.2)	0.202
▪ Dolor de garganta	30/39 (76.9)	23/29 (79.3)	0.814
▪ Disnea	10/32 (31.3)	10/26 (38.5)	0.565
Vacunación previa en los últimos 5 años	17/43 (39.5)	19/36 (52.8)	0.239
Vacunado contra el neumococo	25/43 (58.1)	30/35 (85.7)	0.008
Fumador	10/43 (23.3)	8/35 (22.9)	0.966
Por lo menos una hospitalización en los últimos 12 meses por sus enfermedades crónicas	4/41 (9.76)	5/36 (13.9)	0.573
Por lo menos sufre una enfermedad crónica	28/42 (66.7)	28/35 (80.0)	0.190
▪ Diabetes	10/41 (24.4)	7/35 (20.0)	0.647
▪ Enfermedades cardiovasculares	22/42 (52.4)	25/35 (71.4)	0.087
▪ Enfermedades pulmonares	7/42 (16.7)	5/34 (14.7)	0.815
▪ Enfermedades inmunes	0/41	0/34	.
Trastornos funcionales	2/43 (4.6)	3/36 (8.3)	0.503
▪ Ayuda para bañarse	1/43 (2.3)	3/36 (8.3)	0.225
▪ Ayuda para andar	1/43 (4.6)	1/36 (2.8)	0.898

*Chi-cuadrado

En el análisis con el grupo de control sin síndrome gripal, se incluyeron 43 pares: 43 casos de gripe y 86 controles sin síndrome gripal. Un total de 26 casos (60,5%) fueron vacunados en comparación con los controles sin síndrome gripal (81,4%). Los grupos no difieren en otras variables incluidas en el estudio (Tabla 3).

Tabla 3: Descripción de casos y del grupo control sin síndrome gripal (43 pares: 43 casos y 86 controles), temporada de gripe 2008/2009, España.

Características	Casos n (%)	Controles sin síndrome gripal, n (%)	Valor p^a
Edad media (desviación estándar)	72.5±6.05	74.1 ±6.21	0.171
Sexo: masculino	22 (51.1)	43 (50.0)	0.900
Vacunación antigripal 2008	26 (60.5)	70 (81.4)	0.010
Vacunación previa en los últimos 5 años	17 (39.5)	45 (52.3)	0.170
Vacunado contra el neumococo	25 (58.1)	53 (61.6)	0.702
Fumador	4/41 (9.7)	3 (3.5)	0.147
Por lo menos una hospitalización en los últimos 12 meses por sus enfermedades crónicas	10 (23.2)	33 (38.4)	0.086
Por lo menos sufre una enfermedad crónica	28/42 (66.7)	64 (74.4)	0.359
▪ Diabetes	10/41 (24.4)	19 (22.1)	0.773
▪ Enfermedades cardiovasculares	22/42 (52.4)	57 (66.3)	0.128
▪ Enfermedades pulmonares	7/42 (16.7)	15 (17.4)	0.913
▪ Enfermedades inmunes	0/41	5/85 (5.8)	0.104
Trastornos funcionales	2 (4.6)	3 (3.5)	0.747
▪ Ayuda para bañarse	1 (2.3)	2 (2.3)	1.000
▪ Ayuda para andar	1 (2.3)	3 (3.5)	0.719

*Chi-cuadrado

En el análisis con los controles negativos, la EV cruda fue del 86% (IC 95%: 43, 98) y la ajustada por de las enfermedades crónicas, hospitalizaciones previas, estado funcional, tabaquismo, vacunación anti-gripal y anti-neumocócica previas fue del 79% (IC del 95%: -26; 96). En el caso del grupo de control sin síndrome gripal, la estimación cruda de EV fue del 78% (IC del 95%: 33; 93) y la ajustada del 68% (IC del 95%:-20; 92) (Figura 2).

La cobertura de vacunación en la población de referencia de los médicos participantes fue del 65,2% y del 66% entre la población española ≥ 65 años (Fuente: Ministerio de Sanidad español). La EV estimada utilizando el método de *screening* fue de 18,7% (IC 95%: -49,8; 55,9) (Figura 2).

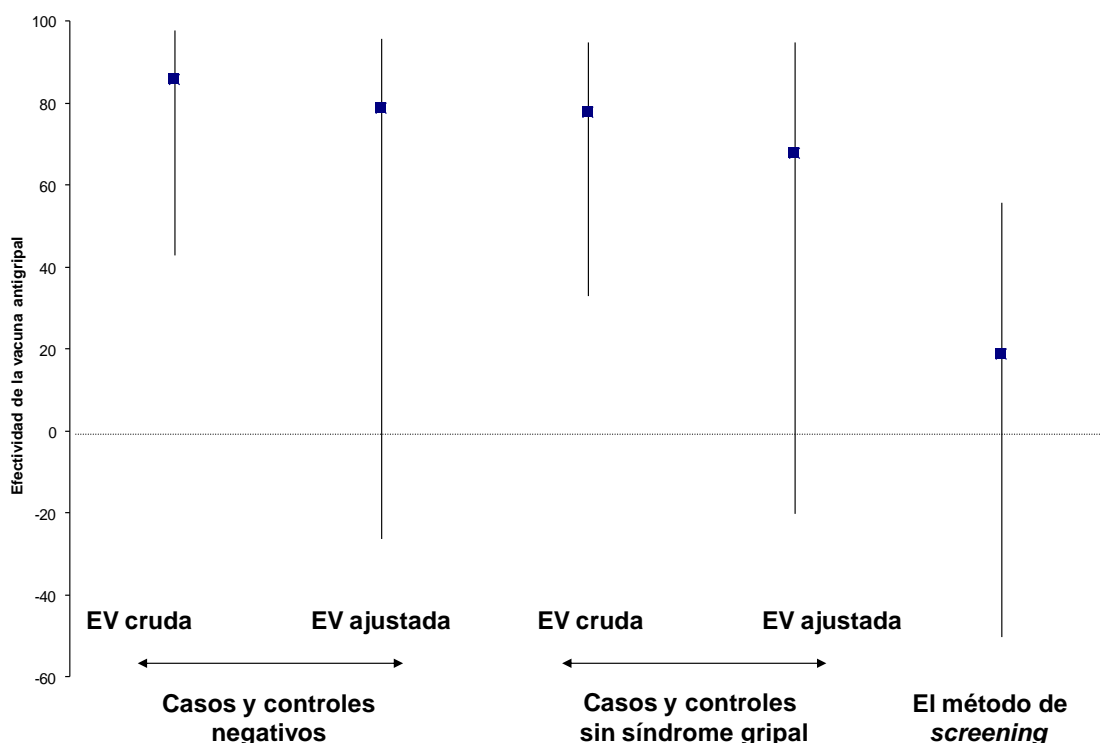


Figura 2: Efectividad cruda y ajustada de la vacuna antigripal frente la gripe confirmada por el laboratorio en el grupo de edad ≥ 65 años por diseño de estudio, temporada 2008/2009, España.

Entre los 43 casos confirmados incluidos en el estudio, se dispuso del tipo de gripe para 37 de ellos (86%): 33/37 gripe A y 4/37 gripe B. Se caracterizaron genéticamente un total de 31 cepas. Entre ellas, 29 cepas (93,5%) de gripe A/Brisbane/10/07 (H3N2): 16/29 (55%) estaban vacunados y 45% no estaban vacunados. Las otras dos cepas (6,5%) fueron gripe B/Brisbane/60/08 (linaje Victoria). El análisis filogenético de las cepas estudiadas demostró que todas las cepas de la gripe A pertenecían al grupo de la cepa vacunal A/Brisbane/10/07. Las cepas de la gripe B no se parecían a la cepa de la vacuna de temporada.

Entre los 219 médicos invitados a participar en el estudio, 164 (74,8%) aceptaron y 67 (40,8%) han reclutado por lo menos un caso de síndrome gripal. La cumplimentación de las variables del estudio osciló entre el 90,3% y el 100% para todas las variables, a excepción de la disnea (cumplimentación del 84,5%).

De los 65 médicos con los que se contactó para la encuesta de aceptabilidad, 43 (66,2%) completaron el cuestionario. Entre los médicos encuestados, 23 (53,5%) no notificaron ningún caso de síndrome gripal. La principal razón mencionada (17/23) fue que no vio ningún caso de síndrome gripal en mayores ≥ 65 años en la temporada. Entre los 20 médicos que notificaron casos durante la temporada, 17 (89,5%) dijeron que el tiempo dedicado a participar en el estudio fue aceptable y 16 (84,2%) opinaron que las preguntas eran fáciles de entender. El tiempo dedicado al reclutamiento de los controles sin síndrome gripal fue aceptable para 12 (66,7%) de los encuestados. La principal fuente de información para determinar la cobertura de la vacuna antigripal fue el registro de vacunación (17/18). Las enfermedades crónicas fueron documentadas

mediante el registro computarizado de atención primaria de sanidad (13/19), la historia clínica del paciente (5/19) o la entrevista con el paciente (6/20). La mayoría de los encuestados (37/39, 94,8%) expresaron su interés en participar en el estudio en la próxima temporada.

3.4. Discusión

En la temporada 2008-2009 estimamos la EV en España en el marco de la SVGE, utilizando diseños de casos y controles y de *screening*. La EV cruda estimada en los estudios de casos y controles con dos grupos de control fueron similares. Estas estimaciones sugieren un buen efecto protector de la vacuna antigripal 2008-2009 contra los casos confirmados de gripe entre los síndromes gripales atendidos por los médicos de familia entre personas mayores. La estimación puntual de EV utilizando el método de *screening* fue menor que las estimaciones del estudio de casos y controles a pesar de que los intervalos de confianza se superponían. Las EV ajustadas en los estudios de casos y controles fueron ligeramente inferiores a las EV crudas, y con un intervalo de confianza del 95% más amplio que incluía el cero. Esto puede explicarse por el pequeño número de casos de síndrome gripal reclutados. Debido al pequeño tamaño de muestra, los resultados deben interpretarse con precaución.

La pequeña diferencia entre las estimaciones puntuales crudas y ajustadas podría sugerir que la población de adultos mayores que acude a su médico es similar en términos de posibles factores de confusión o que el impacto de los factores de confusión es menor cuando se utiliza una variable resultado específica, como la gripe confirmada por laboratorio(73).

En ambos grupos de control (controles negativos y controles sin síndrome gripal), la cobertura de la vacuna antigripal fue mayor que en la población de referencia de los médicos y en la población española ≥ 65 años. Esto sugiere que la población que recibe asistencia sanitaria por parte de sus médicos de familia se vacuna más que la población general. Esto puede ser debido a una mayor demanda de la vacuna o a una prescripción mayor en las personas que utilizan los servicios sanitarios con frecuencia. Por lo tanto, los dos grupos de control (controles negativos y controles sin síndrome gripal) representan a la población que es atendida por los médicos, pero no a la población de referencia de los médicos de familia. Por eso, estas estimaciones de la EV no pueden extrapolarse a toda la población mayor de edad.

Las estimaciones de EV en el estudio de casos y controles con controles negativos están en línea con otros estudios que utilizan a estos sujetos como grupo control(71,98). Las mayores estimaciones puntuales de EV de nuestro estudio podrían estar relacionadas con una buena concordancia antigénica entre el subtipo circulante de la gripe A dominante y el componente de la vacuna antigripal A(H3N2) de la temporada 2008-2009.

El reclutamiento de casos y controles por parte de los médicos podría introducir un sesgo de selección. En nuestro estudio, esta tendencia se minimizó por el hecho de que se tomaron muestras a todos los pacientes con síndromes gripales ≥ 65 años y porque el estatus de los casos y de los controles negativos no se conocía en el momento del reclutamiento. Las coberturas de vacunación similares en los dos grupos control (controles negativos y sin síndrome gripal) sugieren que los controles sin síndrome gripal fueron seleccionados independientemente de su estado de vacunación.

El tamaño de la muestra fue demasiado pequeño para estratificar la EV por subgrupos de población (por ejemplo, grupos de edad, grupos de riesgo) o para obtener estimaciones por tipo o subtipo de virus de la gripe. El bajo número de casos reclutados de síndrome gripal está relacionado más bien con una actividad gripal moderada y una baja incidencia en los pacientes mayores que con el no cumplimiento con el protocolo del estudio. Esto se ve apoyado por la alta proporción de médicos que presentaron informes en los que indicaban no haber visto ningún caso de síndrome gripal en adultos mayores. Otro factor que podría haber contribuido al bajo reclutamiento de los casos de síndrome gripal fue la coincidencia del pico de la epidemia de gripe con las vacaciones de Navidad. Durante las vacaciones de Navidad, el modelo sanitario de atención primaria en España cambia, principalmente debido a la menor cantidad de pacientes que acuden a su médico y al menor número de pacientes a los que se toma muestras(26,99).

El estudio de casos y controles fue posible en el marco del actual sistema de vigilancia centinela de la gripe. La ventaja de usar una red bien asentada es la de que incluye médicos capacitados con años de experiencia en el SVGE. Esto se refleja en la menos información que falta para las variables del estudio. Los resultados del estudio sobre aceptabilidad sugieren que el diseño del estudio es aceptable para los médicos. Estos resultados están en línea con un estudio realizado en Dinamarca que se utilizó como referencia cuando diseñamos el cuestionario de la encuesta sobre aceptabilidad(88).

La estimación de la EV mediante el método de *screening* es simple y no supone un elevado coste, ya que no es necesario ningún esfuerzo adicional por parte de los médicos. Sin embargo, la utilización de la cobertura de vacunación

de la población de referencia de los médicos y no la de la población atendida por los médicos infraestima la efectividad de la vacuna. Además, con el método de *screening*, no pueden controlarse los factores de confusión principales. Si suponemos que los sesgos potenciales son constantes a lo largo de los años, llevar a cabo el método de *screening* de forma repetida cada temporada o varias veces en la temporada permite la comparación de las estimaciones de la EV a lo largo del tiempo. Es también una herramienta útil para estimar la EV contra otras variables resultado menos específicas y para compararlas a los de los años anteriores(100).

Los informes de noviembre de 2009 de las Redes Europeas de Vigilancia de la Gripe (EISN), que supervisan la actividad de la gripe por toda Europa, demostraron que el virus de la gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 fue el virus circulante dominante y que las cepas estacionales registraron una circulación esporádica(25). Medir la efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2009-2010 fue más difícil, puesto que se necesitaban estimaciones tanto para la vacuna estacional como para la pandémica con diferentes poblaciones-diana y con cobertura de vacunación que varía a lo largo del tiempo.

De acuerdo con el objetivo de vacunación, se consideraron diferentes grupos diana de la vacunación contra la pandemia en la UE, y en España se los estableció en la misma línea(39). Dado que la carga de trabajo de los médicos no pueda permitir ningún trabajo adicional durante una pandemia, el método de *screening* podría ser la forma menos perjudicial para medir la EV tanto para la vacuna estacional como para la pandémica. Sin embargo, para interpretar las estimaciones mediante el método de *screening*, hay que tener en cuenta sus limitaciones y que la cobertura de vacunación contra la pandemia en la

población diana va a cambiar a lo largo del tiempo. El diseño con controles negativos fue simple y puede controlar los principales factores de confusión, basándose en datos recogidos en el sistema de vigilancia centinela.

4. PANDEMIA DE GRIPE A(H1N1)pdm2009

- 4.1. Actividad de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 durante el verano de 2009. Efectividad de la vacuna trivalente 2008-2009 contra la pandemia de gripe en España**

4.1.1. Introducción

El 27 de abril de 2009, España informó del primer caso de infección por gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 en Europa(101). Desde entonces, se ha adaptado la estrategia de vigilancia de la gripe al progreso de la pandemia, de acuerdo con las recomendaciones del plan de preparación para las fases de contención y mitigación de la pandemia española(102,103). Tras la alerta de inicio de la fase pandémica lanzada por la OMS(104), el ECDC recomendó a los Estados Miembros de la Unión Europea que continuaran con la vigilancia de la gripe en el ámbito de los sistemas de vigilancia centinela de gripe(105). Después de la declaración de la fase 6 de pandemia(106), en España se produjo una transición gradual de la notificación de casos a la vigilancia centinela y a la vigilancia de los casos graves(102).

El Sistema de Vigilancia de la Gripe Española (SVGE) se puso en marcha en 1996(27) y desde ese mismo momento se integró en la Red de Vigilancia Europea de la Gripe (antiguo «Plan Europeo de Vigilancia de la Gripe»)(25). Los objetivos del sistema de vigilancia son proporcionar información oportuna desde un punto de vista epidemiológico y virológico sobre la actividad gripal en España desde la semana 40 de un año determinado, a la semana 20 del año siguiente. De acuerdo con la recomendación del ECDC, el SVGE mantuvo su actividad durante el verano de 2009, desde la semana 20/2009 hasta la semana 39/2009. A los dieciséis laboratorios regionales y redes centinelas regionales españoles integrados en el sistema de vigilancia se les recomendó: 1) aumentar el número de médicos de familia y pediatras centinelas que participaban en la red; 2) tomar muestras a todos los pacientes que cumplían la definición de caso de gripe y consultan a un médico de familia centinela, y 3)

formar a los médicos de familia y pediatras centinelas en la adopción de la definición de caso de gripe de la Comisión Europea(94).

En otros países se ha estimado la efectividad de la vacuna de la gripe estacional trivalente contra la gripe pandémica A(H1N1)pdm2009(107–109) con diferentes diseños. En Australia se utilizó el sistema rutinario de vigilancia para estimar la efectividad de la vacuna trivalente durante la temporada de gripe en el hemisferio sur, comparando el estado de vacunación de los casos confirmados por el laboratorio con el de los controles con pruebas negativas (controles negativos)(107). El diseño de casos y controles negativos se había utilizado anteriormente para estimar la efectividad de la vacuna trivalente estacional de la gripe(71,98), realizándose una prueba piloto con el SVGE(79,93,110) como parte del proyecto I-MOVE financiado por el ECDC(86).

El objetivo de este trabajo fue de describir los aspectos epidemiológicos y virológicos de la actividad de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 en España, de mayo a septiembre de 2009, utilizando la información obtenida de la vigilancia de la gripe. También hemos calculado la efectividad de la vacuna trivalente estacional 2008-2009 contra la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 de aquellas personas que recibieron atención médica y cuyos casos fueron confirmados en laboratorio a fin de que ésta sirva para orientar recomendaciones de salud pública.

4.1.2. Métodos

Descripción del Sistema Español de Vigilancia de la Gripe

El sistema español de vigilancia de la gripe cuenta con redes de médicos centinela y laboratorios afiliados a la red, entre los que se incluyen el Centro Nacional de Gripe de Madrid (Centro Nacional de Gripe de la OMS, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII). Además de las muestras tomadas por los médicos centinela, los laboratorios regionales también recogen muestras de fuentes no centinela (es decir, de hospitales y laboratorios colaboradores). Los casos detectados de gripe de fuentes no centinela se notifican al sistema anteriormente mencionado. En la temporada 2008-2009, el SVGE contaba más de 524 médicos de familia y 173 pediatras de 16 Comunidades Autónomas (CCAA) españolas. El sistema abarcaba 926.092 habitantes, lo que representa el 2,07% de la población total de dichas dieciséis CCAA. Los médicos de familia y pediatras comunican semanalmente los casos de síndromes gripales detectados en sus poblaciones de referencia. En la temporada 2008-2009, 12 redes centinela españolas utilizaron la definición de síndrome gripal que aparece en la Clasificación Internacional de Problemas de Salud en Atención Primaria(111): 1) en el contexto de epidemia de gripe más cuatro de los criterios enumerados en el punto 2; o 2) seis de los siguientes criterios: inicio antes de 12 horas, tos, fiebre, escalofríos, postración y debilidad, mialgia o dolor generalizado, rinitis, faringitis, contacto con un caso. Cuatro redes centinelas españolas utilizaron una definición de síndrome gripal basada en la definición europea de caso(94): inicio súbito de los síntomas y, por lo menos, uno de estos cuatro síntomas sistémicos: fiebre o febrícula, malestar general, dolor de cabeza, mialgia; y al menos uno de estos tres síntomas respiratorios:

tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, en la ausencia de otro diagnóstico clínico sospechoso.

Para la vigilancia virológica de la gripe, los médicos centinela tomaron muestras nasales o nasofaríngeas, y los enviaron, para la detección del virus de la gripe a los laboratorios regionales y a los laboratorios afiliados a la red en cada una de las Comunidades Autónomas. A partir de la mejora en la vigilancia de la gripe, se tomaron muestras a todos los pacientes que cumplían la definición de caso de síndrome gripal. La estrategia de toma de muestras fue cambiando a lo largo del período de vigilancia, de tomarse a todos los casos a una toma de muestras sistemática, de acuerdo con los recursos de la red y la capacidad de los laboratorios en cada momento. Si la prueba para confirmar la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 no estaba disponible en los laboratorios regionales, las muestras se enviaban al Laboratorio Nacional de Referencia. Se utilizaron dos estudios independientes para la detección de la gripe pandémica A(H1N1)pdm2009: 1) un análisis múltiple de reacción en cadena de la polimerasa anidada con transcripción inversa (RT-PCR) para la detección genérica de las Gripes A, B y C diseñado en el gen de la nucleoproteína, y 2) un análisis múltiple de RT-PCR para la subtipificación de la hemaglutinina de los genes del virus de la gripe. Se secuenciaron los productos amplificados de ambos ensayos de RT-PCR y se realizó la identificación del virus A(H1N1)pdm2009 después del análisis de la secuencia. Para las caracterizaciones moleculares de la resistencia a los antivirales, también se llevaron a cabo el análisis de matrix y de los genes de la neuraminidasa en todas las cepas disponibles.

Los datos recogidos en la SVGE incluyeron: sexo, edad, fuente centinela/ no centinela, fecha de inicio de los síntomas, fecha de toma de muestra, estado de vacunación, confirmación por parte del laboratorio de gripe, tipo/ subtipo de gripe y cepa de gripe. Cada red centinela regional introdujo los datos semanalmente en una aplicación en línea y éstos fueron analizados a nivel central por el Centro Nacional de Epidemiología, con el fin de proporcionar oportunamente información sobre la evolución de la actividad gripal tanto a nivel regional como nacional (<http://vgripe.isciii.es/gripe>).

Estudio de la efectividad de la vacuna antigripal 2008-2009

Sobre la base de los datos disponibles en la SVGE, se realizó un estudio de casos y controles usando los resultados de laboratorio de las muestras tomadas desde la semana 20 hasta la semana 39 (de mayo a septiembre de 2009). Los casos fueron casos de síndrome gripal atendidos por médicos centinela cuyo diagnóstico de gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 había sido confirmado en laboratorio. Los controles fueron personas atendidas por médicos centinela por síndromes gripales cuyos resultados para cualquier tipo de gripe dieron negativo en los análisis llevados a cabo por uno de los laboratorios afiliado al SVGE (controles negativos).

La triple vacuna contra la gripe para el hemisferio norte en la temporada 2008-2009 recomendada por la OMS(95) fue la variable de exposición en el estudio de la efectividad. En España se recomienda la vacunación anual para los

grupos con alto riesgo de complicaciones asociadas a la gripe: pacientes con enfermedades crónicas de cualquier edad, trabajadores sanitarios, ancianos mayores de 65 años de edad (o de más de 60 años en algunas CCAA)(39). La vacunación se llevó a cabo en la consulta del médico de familia o pediatra durante la campaña anual que duró de octubre a diciembre de 2008, dependiendo de la Comunidad Autónoma en cuestión. Los datos sobre vacunación los recogen los médicos de familia/ pediatras en la historia clínica del paciente. Excluimos del análisis los casos de síndrome gripal cuyo estado de vacunación era desconocido, así como aquellos casos de los que no constaba su edad ni los resultados de laboratorio en el sistema.

Para el análisis estadístico, se compararon las características de los casos y de los controles en cuanto a la edad y el sexo mediante la prueba de la χ^2 de Pearson. Calculamos las *odds ratio* (OR) crudas y ajustadas y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%) mediante regresión logística y se calculó la efectividad de la vacuna como $(1-OR)*100$. Las variables incluidas en el modelo de regresión fueron: edad, sexo, mes de toma de la muestra y Comunidad Autónoma. Hemos ajustado para el mes de toma de la muestra para controlar las diferencias en la incidencia de la gripe a lo largo del período del estudio. Después de comprobar la agregación por comunidad autónoma, se utilizó un modelo de regresión logística de dos niveles, introduciendo la CA como efecto aleatorio(112). Se utilizó STATA/IC 10 para llevar a cabo el análisis estadístico.

4.1.3. Resultados

Actividad de la gripe pandémica A(H1N1)pdm2009, mayo-octubre de 2009, España

La temporada de gripe 2008-2009 (desde la semana 40/2008 a la semana 19/2009) fue moderada, estando asociada a una circulación mixta de gripe A(H3N2) durante la ola epidémica, con una circulación predominante de virus B al final de la temporada(113). El número de médicos centinela que participaron en el SVGE se incrementó de 525 médicos y 173 pediatras en la semana 20/2009 a 647 médicos y 220 pediatras en la semana 39/2009. La población bajo vigilancia incrementó un 22%, hasta alcanzar el 2,53% en la semana 39/2009.

Desde la semana 20/2009 a la semana 25/2009 (primeras semanas del período de vigilancia ampliada), la actividad gripal fue baja (la tasa de síndrome gripal se situó por debajo de 12 casos por cada 100.000 habitantes). La tasa de síndrome gripal comenzó a aumentar de forma constante desde la semana 26/2009 (del 28 de junio al 4 de julio de 2009), aunque las tasas de incidencia de gripe se mantuvieron por debajo de los niveles de referencia sobrepasándolos en la semana 38/2009 (19-25 de septiembre de 2009). La Figura 3 muestra la evolución de la tasa de síndrome gripal semanal en la temporada 2008-2009, durante el período de vigilancia habitual (de la semana 40/2008 a la semana 20/2009) y durante el período de vigilancia prolongado (de mayo a septiembre de 2009). De mayo a septiembre de 2009, la proporción de muestras positivas entre población centinela de gripe aumentó de 0 a 31%. Desde la semana 28, esta proporción fue superior al 30% (Figura 3). La tasa más alta de síndrome gripal se encontró en el grupo de edad de entre 5 y 14

años de edad (233 casos/100.000 habitantes), seguido por el grupo de entre 0 y 4 años (153 casos/100.000 habitantes) en la semana 39/2009.

El primer virus pandémico de gripe A(H1N1)pdm2009 se detectó en la semana 20/2009, a partir de una fuente no centinela. En la semana 23/2009 el sistema centinela ha detectado los primeros casos confirmados de A(H1N1)pdm2009. Entre el total de virus de la gripe detectados por las fuentes centinelas y no centinelas, la proporción de gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 fue del 14% en la semana 20/2009, del 67% en la semana 21/2009 y de más del 90% desde la semana 34/2009.

En el período de estudio, se tomaron muestras de 3.245 casos de síndrome gripal centinela (3.220 casos con la edad disponible), lo que representan el 70% del total de síndromes gripales atendidos por médicos centinela, yendo desde un 85% en el grupo de edad de 0-4 a un 66% en los mayores de 64 años (Tabla 4). De los 919 casos centinela de gripe confirmados, el 92% lo eran por gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 (Tabla 4).

La caracterización molecular de los virus de la gripe pandémica detectados por los ensayos de RT-PCR, y posteriormente secuenciados, mostró que los virus circulantes eran similares al tipo A/California/07/2009 (H1N1) tanto en sus nucleoproteínas como en sus genes de hemaglutinina. Por otra parte, todos los virus de pandemia analizados se mostraron resistentes a los inhibidores M2 (adamantanos), y ninguno de ellos mostró una mutación en el gen NA que confiere resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir).

Estudio de la efectividad de la vacuna contra la gripe 2008-2009

Tras la exclusión de los tipos de gripe B y C (n = 24), de los casos de gripe A de otros subtipos (n = 53), de aquellos pacientes con síndromes gripales cuyo estado de vacunación era desconocido (n = 148) o cuya edad no aparecía notificada (n = 25), se incluyeron en el estudio de efectividad de la vacuna estacional a 2.707 sujetos con síndrome gripal confirmado: 844 casos de pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 y 1.863 controles negativos. El número de casos semanales de pacientes con virus pandémico A(H1N1)pdm2009 y de controles negativos aumentó en función de la semana de toma de muestras (Figura 4).

Los casos tenían significativamente menos edad que los controles ($p < 0,001$): edad media de los casos de 20,8 años (desviación estándar: 14,4), en comparación con los controles, quienes tenían una edad media de 25,1 años (desviación estándar: 20,1). No se registraron diferencias en cuanto a género entre los casos y los controles ($p = 0,202$).

Tabla 4: Número de síndromes gripales centinela analizados, proporción de síndromes gripales de los que se tomaron muestras, proporción de gripe pandémica y de casos vacunados y controles, y odds ratio (OR) correspondiente por grupos de edad, entre mayo y septiembre de 2009, España.

Grupo de edad	Casos de síndrome gripal n (%)	Toma de muestras n(%)	Gripe A(H1N1)2009/ Total gripe (%)	Gripe A(H1N1)2009/ Total gripe A subtipados (%)	Vacunados (%)	Casos vacunados/ Total casos (%)	Controles vacunados/ Total controles (%)	Odds Ratio (IC 95%)
0-4 años	546 (12,0)	464 (85,0)	47/55 (85,4)	47/47 (100,0)	24/388 (6,19)	3/47 (6,38)	21/341 (6,16)	1,04 (0,19; 3,69)
5-14 años	1120 (24,5)	839 (75,0)	328/345 (95,1)	328/329 (99,7)	39/733 (5,32)	18/328 (5,49)	21/405 (5,19)	1,06 (0,52; 2,13)
15-44 años	2174 (47,6)	1443 (66,4)	389/429 (91,7)	389/394 (98,7)	43/1183 (3,63)	11/389 (2,83)	32/797 (4,02)	0,69 (0,31; 1,44)
45-64 años	561 (12,3)	365 (65,1)	74/83 (89,1)	74 /77 (98,7)	46/309 (14,9)	9/74 (12,2)	37/235 (15,7)	0,74 (0,29; 1,67)
+64 años	166 (3,6)	109 (65,7)	6/7 (85,7)	6/6 (100,0)	44/91 (48,4)	1/6 (16,7)	43/85 (50,6)	0,19 (0,00; 1,88)
Total	4567 (100,0)	3220 (70,5)a	844/919 (91,8)	844/853 (98,9)	196/2707 (7,24)	42/844 (4,98)	154/1863 (8,27)	-

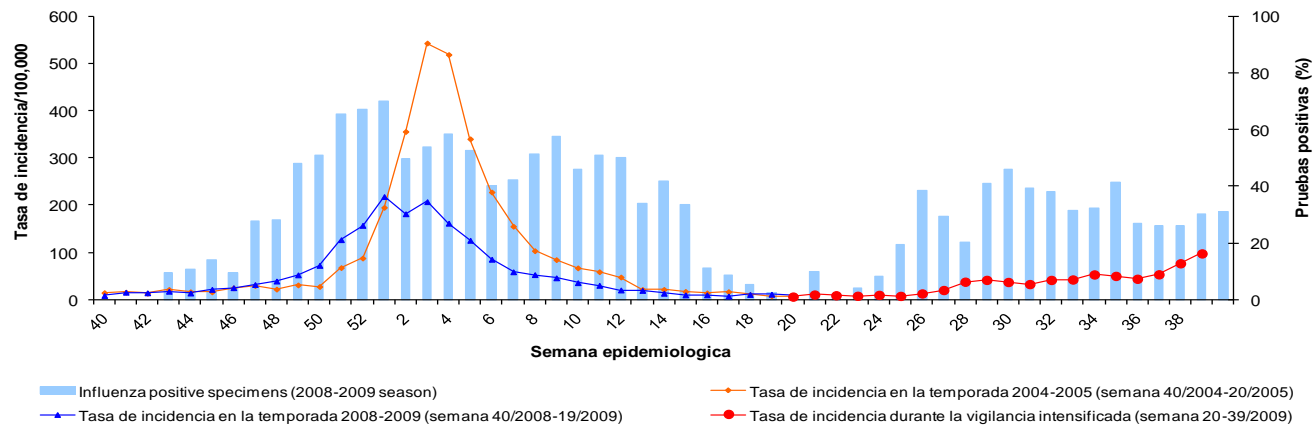


Figura 3: Tasa de incidencia semanal de la gripe y proporción de muestras positivas de gripe del sistema centinela. Temporada 2008-2009, España (Fuente: SVGE).

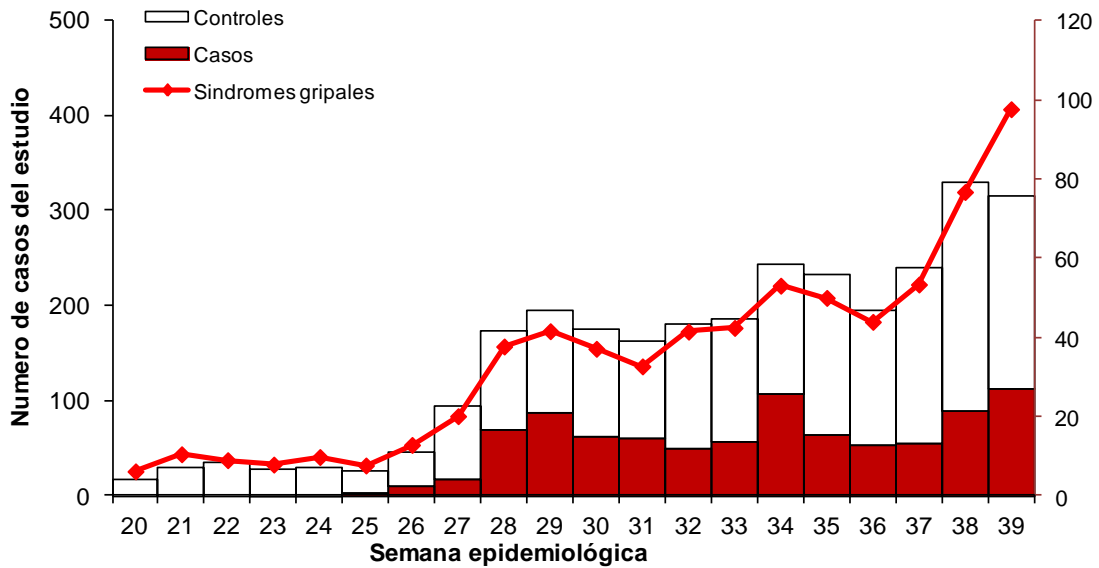


Figura 4: Casos confirmados por el laboratorio de gripe A(H1N1)pdm2009 y controles negativos, mayo-septiembre de 2009, España. (Fuente: SVGE).

Un total de 196 (7,24%) de los pacientes con síndrome gripal incluidos en el estudio fueron vacunados con la vacuna trivalente de la temporada 2008-2009: 42 casos (4,98%), y 154 controles negativos (8,27%). El OR crudo fue de 0,58 (IC 95%: 0,39; 0,83). Al estratificar por grupos de edad (Tabla 4), no se encontraron diferencias entre los estratos (prueba de homogeneidad $p = 0,61$) y un OR combinado Mantel Haenzel de 0,79 (IC 95%: 0,54; 1,16). El OR ajustado por sexo, grupo de edad, mes de toma de la muestra y Comunidad Autónoma fue de 0,88 (IC 95%: 0,59; 1,30), resultando en una efectividad de la vacuna de la gripe del 12% (IC 95%: -30, 41).

4.1.4. Discusión

El sistema español de vigilancia de la gripe demostró ser válido en una situación de emergencia, desempeñando un papel decisivo en la supervisión de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 en España. Los sistemas de vigilancia centinela confirmaron ser una herramienta útil para controlar la pandemia de gripe en los diferentes países y regiones(107,114,115).

Por primera vez en 2009, España experimentó una importante actividad de gripe durante el verano, debido a la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009. A partir de finales de junio de 2009, la proporción de casos centinelas de síndromes gripales positivos de virus pandémico A(H1N1)pdm2009 entre todas las cepas de gripe circulantes mostró una circulación sostenida del virus en todas las CCAA españolas y en todos los grupos de edad. En años anteriores, la vigilancia virológica llevada a cabo fuera de la temporada de vigilancia de la gripe habitual, casi no mostró circulación de la gripe(116).

Siguiendo las recomendaciones de vigilancia, la proporción de pacientes con síndrome gripales de los que se tomaron muestras en el marco del sistema centinela aumentó más del 50% en comparación con la temporada 2008-2009(117). Con el fin de hacer frente a la cantidad de muestras recogidas, la estrategia de toma de muestras cambió a lo largo del período de vigilancia (de toma de muestras en todos los casos que acudían a la consulta de médicos centinelas a una toma de muestras sistemática, de acuerdo con los recursos de la red y la capacidad del laboratorio). La proporción de pacientes a los que se realizó el análisis fue similar en todos los grupos de edad lo que demuestra que, durante el verano 2009, la toma de muestras no se vio influenciada por la edad del paciente como en los anteriores temporadas de gripe(27), y refleja la

distribución de la cobertura de la vacunación de la gripe en España por grupo de edad(118).

Las similitudes entre el virus pandémico A(H1N1)pdm2009 y el virus A(H1N1) estacional(119) podrían sugerir la posibilidad de que hubiese alguna efectividad de la vacuna de la temporada 2008-2009 que incluía un antígeno de A(H1N1) para la cepa pandémica. Un estudio realizado en Australia no mostró ningún efecto de la vacuna del hemisferio sur de la temporada 2009 contra la gripe pandémica confirmada por el laboratorio en atención primaria(107). En EE.UU., los resultados de un estudio(108) que utilizaba el método del *screening* sugirió que no existía efectividad de la vacuna estacional trivalente 2008-2009 contra la gripe pandémica confirmada por laboratorio. En un estudio hospitalario(109) que utilizaba un diseño de casos y controles, la efectividad de la vacuna de la gripe de la temporada 2008-2009 contra los casos de gripe pandémica hospitalizados se estimó en un 73% (IC 95%: 34-89). Sin embargo, se argumentó que la protección comunicada podría deberse a una combinación de sesgo de selección y sesgo de memoria, debido a que el grupo de controles utilizados podría no representar a la población que daba lugar a los casos(120).

Nuestros resultados sugieren que la vacunación de temporada 2008-2009 no tuvo ningún efecto contra la gripe A(H1N1)pdm2009 atendida por médicos y confirmada por el laboratorio. Los grupos de edad más afectados por la pandemia de la gripe no son aquellos recomendados por la vacunación estacional lo que da como resultado un bajo número de vacunados en nuestra población objeto de estudio. Además, se registró un número importante de casos con información faltante en la variable de exposición. Dado que no se recogió información sobre los factores de confusión conocidos que influyen la

efectividad de la vacuna antigripal (enfermedades crónicas, estado funcional, tabaquismo, etc.) en el sistema de vigilancia de rutina, solamente podíamos ajustar por edad, sexo, mes de toma de la muestra, y comunidad autónoma. Estas limitaciones podrían influir en los resultados de la efectividad de la vacuna antigripal en ambos sentidos, tanto positivo como negativo.

Controlar el efecto aleatorio introducido por la variable de Comunidad Autónoma mejoró nuestro modelo, a pesar de que la estimación puntual de la efectividad de la vacuna o el intervalo de confianza no se vieron significativamente modificados (no se muestra los datos). Esto puede deberse a las diferencias en la estrategia de vacunación, la cobertura de los médicos centinela y el comportamiento de las Comunidades Autónomas en relación con las conductas saludables.

4.2. Utilizar los datos de vigilancia para estimar la efectividad de la vacuna pandémica contra la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 confirmada por el laboratorio: dos estudios de casos y controles, España, temporada 2009-2010

4.2.1. Introducción

En abril de 2009, España informó del primer caso de infección por gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 en Europa(101), y desde ese momento, la actividad del virus pandémico fue supervisada por el Sistema de Vigilancia Centinela de la Gripe en España (SVGE). El sistema entró en vigor en 1996(121) con el objetivo de proporcionar oportunamente información epidemiológica y virológica de la actividad gripal en España(27), participando también en la Red Europea de Vigilancia de la Gripe(25). Para un mejor seguimiento de la pandemia de gripe, las 17 redes centinela españolas autonómicas integradas en el sistema de vigilancia aumentaron el número de médicos de familia y pediatras centinelas que participaban en la vigilancia de la gripe e introdujeron la toma de muestras sistemática de los pacientes.

Anualmente, en España, la vacunación contra la gripe estacional se recomienda para grupos con alto riesgo de sufrir complicaciones por gripe: pacientes de más de seis meses de edad con enfermedades crónicas, trabajadores sanitarios y personas mayores(39). La vacuna contra la gripe estacional 2008-2009 no mostró ningún efecto en la prevención de la infección por gripe pandémica A(H1N1)pdm2009(80). Sin embargo, la campaña rutinaria de vacunación se llevó a cabo entre septiembre y noviembre de 2009 con una vacuna estacional similar a la de la temporada 2008-2009 (<http://www.who.int/influenza/vaccines/vaccinerecommendations1/en/index1.html>).

La campaña de vacunación contra la pandemia comenzó el 16 de noviembre de 2009 (semana 46/2009) y continuó durante toda la temporada utilizando la vacuna pandémica monovalente basada en los virus similares al A/California/7/09 recomendada por la Organización Mundial de la Salud (http://www.who.int/csr/don/2009_09_25/en/). La vacuna se recomendó para los profesionales sanitarios, servicios esenciales, cualquier persona de más de seis meses de edad con enfermedades crónicas (cardiopatías, enfermedades pulmonares (incluido asma), renales, hepáticas, metabólicas, neuromusculares e inmunológicas), con obesidad mórbida, mujeres embarazadas, y los contactos cercanos de las personas incluidas en los grupos de alto riesgo(39). Se utilizaron varias marcas de vacunas, principalmente con adyuvante en la mayoría de los grupos de riesgo, y sin adyuvante en mujeres embarazadas y niños.

Desde la temporada 2008-2009, España ha participado en el proyecto I-MOVE «Monitorizar la Efectividad de la Vacuna Antigripal», financiado por Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC)(86), cuyo objetivo es identificar el mejor método para estimar la efectividad de la vacuna de la gripe en la Unión Europea (UE). Como parte del proyecto I-MOVE, se pusieron a prueba diferentes diseños entre la población mayor de edad, para identificar el mejor enfoque para evaluar la efectividad de la vacuna antigripal en España (estudio cycEVA). El diseño de casos y controles negativos, que comparaba el estado de vacunación de los casos confirmados por el laboratorio con el de los pacientes con resultados negativos para la gripe, se consideró factible y adecuado para España, en un contexto de pandemia(79).

El sistema rutinario de vigilancia se había utilizado(73,98,122) con anterioridad para estimar la efectividad de la vacuna estacional contra la cepa circulante de gripe, utilizando el diseño con controles negativos. Se consideró que cuando sufrían un episodio de síndrome gripal, los sujetos control que daban negativo en la prueba consultaban a los médicos centinela de la misma manera en que lo hacían los casos de gripe confirmados en laboratorio, reduciendo el sesgo relacionado con la búsqueda de atención sanitaria(71,123).

Tuvimos como objetivo de evaluar la efectividad de la vacuna antigripal pandémica contra la infección por gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 confirmada en laboratorio utilizando tanto los datos de vigilancia como el estudio cycEVA, con el fin de explorar la capacidad del sistema de vigilancia para proporcionar de forma anual estimaciones acerca de la efectividad de la vacuna antigripal en España.

4.2.2. Métodos

Utilizando un diseño de casos y controles negativos durante la temporada de gripe 2009-2010, se analizaron los datos de vigilancia de la gripe (estudio basado en vigilancia epidemiológica) y se realizó un estudio observacional (estudio cycEVA) integrado en el sistema de vigilancia, recopilando más información de una manera más controlada. A continuación describimos los dos estudios:

Estudio basado en la vigilancia epidemiológica

Un total de 647 médicos de familia y 220 pediatras de 17 de las 19 comunidades autónomas españolas participaron en el sistema de vigilancia centinela de gripe durante la temporada 2009-2010, lo que abarcó al 2,6% de la población española. Los médicos centinela tomaron muestras sistemáticamente a los dos primeros pacientes con síndromes gripales que acudían a consulta cada semana. Se recomendó el uso de una definición de caso basada en la definición de síndrome gripal de la UE(94) para la toma de muestras a los pacientes, de la siguiente manera: inicio súbito de los síntomas, y por lo menos uno de estos cuatro síntomas generales (fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia), y al menos un síntoma respiratorios (tos, dolor de garganta, dificultad para respirar), en ausencia de sospecha de otros diagnósticos clínicos.

En el estudio de efectividad de la vacuna se incluyó a todos los pacientes para quienes se disponía de resultados de laboratorio y de estado de vacunación, al quedar registrado en el sistema de vigilancia durante el período de estudio. Los casos fueron aquellos pacientes con gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 confirmada por el laboratorio. Los controles fueron aquellos pacientes que daban resultado negativo en la prueba para el virus de la gripe (controles negativos).

Las variables recogidas a efectos de la vigilancia epidemiológica incluyeron: edad, sexo, síntomas clínicos, la fecha de inicio de los síntomas, la fecha de toma de muestras, el estado de vacunación (vacunas pandémica y estacional), y los datos de laboratorio (confirmación, tipo/subtipo de gripe, cepa). Por

primera vez, los datos de vigilancia también incluyeron información sobre los síntomas clínicos, las enfermedades crónicas y el embarazo. Se consideró como pacientes con «cualquier enfermedad crónica» aquellos que tenían al menos una enfermedad crónica y padecían al menos uno de los siguientes trastornos o enfermedades: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas, y inmunodeficiencia congénita o adquirida. El estado de vacunación (tanto pandémica como estacional) se recogió como una variable dicotómica (sí/ no). Los datos fueron comunicados semanalmente por cada médico centinela a la unidad de epidemiología de su comunidad autónoma y fueron incluidos en una aplicación en línea (<http://vgripe.isciii.es/gripe>).

Estudio cycEVA

Siete de las 17 comunidades autónomas españolas participaron en este estudio. Invitamos a la totalidad de los 304 médicos centinelas de estas regiones a participar, de los que 235 (77%) aceptaron hacerlo. La población cubierta por dichos médicos centinelas representaba el 2,0% de la población total de las siete regiones españolas anteriormente mencionadas.

Los 235 médicos centinelas del estudio también participaron en el sistema de vigilancia de la gripe y tomaron sistemáticamente muestras a los pacientes a lo largo de todo el período de estudio. La definición de caso de síndrome gripal fue la misma que en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica. Por lo tanto, los casos y los controles de estudio cycEVA también fueron incluidos en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica.

Utilizando un cuestionario estandarizado, los médicos participantes recogieron, además de los datos de vigilancia (véase más arriba), las siguientes variables: fecha de vacunación, vacunación antigripal en las temporadas anteriores, tabaquismo, estado funcional, obesidad, hospitalizaciones por enfermedades crónicas y visitas ambulatorias en los 12 meses anteriores. La variable «cualquier enfermedad crónica» se ha definido del mismo modo que en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica. Se definieron la obesidad (índice de masa corporal superior a 30) y el embarazo como factores de riesgo para la gripe pandémica. Se consideró que existían trastornos funcionales cuando existía necesidad de ayuda para bañarse o caminar. Se consideraba que un paciente estaba vacunado si había recibido la vacuna contra la gripe pandémica al menos en los 14 días anteriores de la fecha de inicio de los síntomas. El estado de vacunación se verificó mediante el registro de vacunación y/o la historia clínica del paciente disponible en las consultas de los médicos centinela.

Se excluyeron del estudio cycEVA: a los pacientes que se negaron a participar, y a los que no cumplían los requisitos para la vacunación contra la gripe debido a que sufrían una afección de las que aparecían mencionada en el resumen de características del producto, a los pacientes ingresados en las residencias de ancianos, a aquellos que no podían dar su consentimiento informado, o aquellos que habían recibido tratamiento antiviral en el momento de la toma de muestras.

En ambos estudios, se incluyeron en el análisis a todos los pacientes de los que se tomaron muestras con un retraso de menos de ocho días entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra, y que fueron atendidos por los médicos centinela dos semanas después del inicio de la campaña de vacunación contra la pandemia (semana 48/2009) y hasta la semana 8/2010, cuando se comunicó el último caso de gripe A(H1N1)pdm2009 al estudio cycEVA. En una etapa posterior, se restringió el análisis a aquellos pacientes que cumplían la definición de caso de síndrome gripal de la Comisión Europea. También estimamos la efectividad de la vacuna pandémica restringiendo el análisis a los pacientes con un retraso de menos de cuatro días entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra para evitar errores de clasificación debido al período de la difusión viral.

Se calcularon las *odds ratios* crudas y ajustadas y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante regresión logística. Se incluyeron en los modelos de regresión logística todas las variables disponibles y conocidas en la literatura que pueden influir en las estimaciones de efectividad de la vacuna antigripal así como el mes de toma de la muestra. Así, en el modelo para el estudio basado en la vigilancia epidemiológica se incluye: grupo de edad, sexo, vacunación estacional, enfermedades crónicas, embarazo y mes de toma de muestras. En el estudio cycEVA, primero ajustamos por las variables comunes a ambos estudios y luego incluimos las covariables adicionales recogidas, así como el mes de toma de muestras (modelo completo). Hemos calculado la efectividad de la vacuna antigripal pandémica como $(1-OR)*100$. Se utilizó STATA/IC 10 para todos los análisis estadísticos (Stata Statistical Software: Release 10. StataCorp LP, TX, EEUU.)

Los laboratorios afiliados a la red o el Centro Nacional de Microbiología (Centro Nacional de Gripe de la OMS) confirmaron los casos de gripe mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cultivo utilizando líneas celulares renales caninas Madin-Darby (MDCK). Para una proporción de los casos confirmados en laboratorio los productos amplificados fueron secuenciados en el Centro Nacional de Microbiología. El análisis filogenético se llevó a cabo para identificar la gripe A(H1N1)pdm2009.

Ambos estudios se llevaron a cabo en el marco del Sistema de Vigilancia Centinela de la Gripe supervisado por el Centro Nacional de Epidemiología, sin que fuera necesaria la aprobación de la comisión de ética para las actividades de vigilancia epidemiológica en España. Sin embargo, no se recogieron datos personales y los pacientes dieron su consentimiento informado de forma verbal en el momento de toma de muestras. El estudio cycEVA se realizó siguiendo un protocolo genérico desarrollado para el ECDC(124) y adaptado para España por el Centro Nacional de Epidemiología.

4.2.3. Resultados

En España, la actividad de la gripe pandémica superó el nivel basal en la semana 40/2009, alcanzando el pico en la semana 46/2009 (372 casos de síndrome gripal/100.000 habitantes) (Figura 5). El periodo epidémico se prolongó durante 11 semanas, desde la semana 40/2009 hasta la semana 50/2009. La mayor incidencia se registró en el grupo de 5-14 años de edad (incidencia acumulada: 7.507 casos de síndrome gripal por 100.000

habitantes). La incidencia semanal máxima de la gripe en este grupo fue de 1.104 casos de síndrome gripal/100.000 habitantes en el pico de la epidemia.

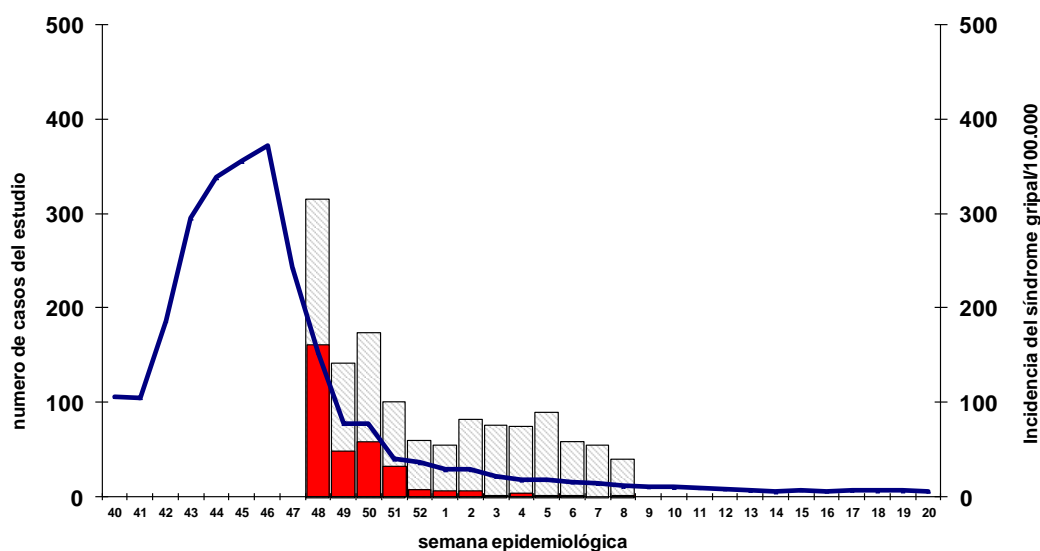


Figura 5: Casos de síndrome gripal (n=1326) en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica e incidencia de síndromes gripales a escala nacional, temporada 2009-2010, España. Casos positivos de gripe pandémica confirmados en laboratorio (en rojo), controles negativos en las pruebas de laboratorio (en gris con cuadrícula) e incidencia del síndrome gripal por cada 100.000 habitantes a escala nacional (línea azul) por semana de toma de muestras en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica.

Estudio basado en la vigilancia epidemiológica

Desde la semana 48/2009 hasta la semana 8/2010, los médicos centinela notificaron 4.580 casos de síndrome gripal, de los cuales se tomaron muestras de 1.909 (42%). Después de excluir a los pacientes de quienes no se disponía de resultados de laboratorio (160 registros), a las personas con gripe tipo B o C (seis registros), con subtipo H3N2 (dos registros) o cuyo subtipo no estaba disponible (siete registros), se incluyeron en el análisis 425 casos de gripe pandémica A(H1N1)pdm2009. El estado de vacunación contra la gripe pandémica estaba disponible para 1.413 (74%) pacientes. Se incluyeron en el

análisis los 1.326 pacientes que tomaron muestras menos de ocho días después de la aparición de los síntomas: 331 casos de gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 y 995 controles negativos en las pruebas por cualquier virus gripal. El número de casos de gripe pandémica reclutados disminuyó por semana de toma de muestras durante el período de estudio (Figura 5). Los casos y los controles negativos no se diferenciaban por las características de los pacientes disponibles en el sistema de vigilancia, a excepción de los síntomas clínicos. Los casos presentaron mayor probabilidad de presentar inicio súbito, fiebre, malestar general, dolor de cabeza, tos y dolor de garganta que los controles. Nueve casos (2,7%) y 41 controles (4,1%) fueron vacunados con la vacuna pandémica monovalente (Tabla 5).

La efectividad cruda de la vacuna de la gripe pandémica fue del 35% (IC 95%: -38; 73) y el valor ajustado fue del 62% (IC 95%: -5; 87). Se obtuvieron resultados similares en el análisis restringido a los pacientes con retraso en el inicio de los síntomas - toma de muestra menor de cuatro días (Tabla 6). Las estimaciones puntuales ajustadas que utilizaban a los pacientes que cumplían con la definición de caso de la Comisión Europea por síndrome gripal fue de 41% (IC 95%: -95; 82). Cuando, además, se restringió el análisis a los pacientes con síndrome gripal de los que se tomaron muestras menos de cuatro días después el inicio de los síntomas, la efectividad ajustada de la vacuna antigripal pandémica fue del 48% (IC 95%: -110; 82) (Tabla 6).

Tabla 5: Características de los casos de gripe confirmados en el laboratorio (n=331) y de los controles negativos (n=995) en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica^a, temporada 2009-2010, España.

Características	Casos, n (%)	Controles negativos sin síndrome gripal n (%)	Valor p ^b
Media de edad (DE ^c)	23·4 (17·8)	25·4 (21·4)	0·125
Sexo: masculino	162/330 (49·1)	492/984 (50·0)	0·775
Vacunación antigripal pandémica	9/331 (2·7)	41/995 (4·1)	0·234
Vacunación antigripal estacional	37/330 (11·2)	104/988 (10·5)	0·727
Síntomas:			
▪ aparición repentina	211/241 (87·5)	562/817 (68·8)	<0·0001
▪ fiebre	321/328 (97·9)	890/991 (89·8)	<0·0001
▪ malestar general	268/315 (85·1)	713/967 (73·7)	<0·0001
▪ dolor de cabeza	251/320 (78·4)	588/964 (61·0)	<0·0001
▪ mialgia	213/322 (66·2)	589/978 (60·2)	0·057
▪ tos	295/329 (89·7)	775/985 (78·7)	<0·0001
▪ dolor de garganta	224/322 (69·6)	601/970 (61·9)	0·013
▪ Dificultad para respirar	27/305 (8·9)	84/948 (8·9)	0·996
Sufre al menos una enfermedad crónica	39/247 (15·8)	120/826 (14·5)	0·624
Embarazo	5/329 (1·5)	7/976 (0·7)	0·187
Cumple con la definición de caso de la UE	195/331 (58·9)	506/995 (50·8)	0·011
Retrasar del comienzo de los síntomas/toma de muestras de menos de cuatro días	301/331 (90·9)	874/995 (87·8)	0·124

^a Casos y controles reclutados entre la semana 48/2009 y la semana 8/2010, y con un retraso de inicio de los síntomas/toma de muestras menor a ocho días; ^b Prueba Chi-square o prueba exacta de Fisher, cuando sea el caso; ^c DE- Desviación estándar.

Tabla 6: Efectividad de la vacuna antigripal pandémica en el estudio basado en la vigilancia y en el estudio cycEVA, temporada 2009-2010, España.

	Población incluida	Estudio basado en la vigilancia epidemiológica		Estudio cycEVA	
		N	Efectividad de la vacuna antigripal pandémica % (95%IC ^b)	N	Efectividad de la vacuna antigripal pandémica % (95%IC ^b)
Crudo	Todos los pacientes	1326	35 (-38; 73)	436	58 (-81; 95)
	▪ Retraso en el inicio de los síntomas/toma de muestras de menos de cuatro días	1175	35 (-45; 74)	381	57(-87; 95)
	Definición de caso de la UE	701	14 (-131; 72)	377	53 (-109; 95)
	▪ Retraso en el inicio de los síntomas/toma de muestras de menos de cuatro días	627	5 (-161; 70)	336	64 (-104; 95)
Modelos ajustados	Todos los pacientes				
	▪ modelo completo ^c covariables del SVGE ^d	993	62 (-5; 87)	301	75 (-293; 98)
	Todos los pacientes y retraso del comienzo de los síntomas/toma de muestras de menos de cuatro días				
	▪ modelo completo ^c covariables del SVGE ^d	853	58 (-21; 85)	258	77 (-296; 98)
	Definición de caso de la UE				
	▪ modelo completo ^c covariables del SVGE ^d	644	41 (-95; 82)	255	71 (-402; 98)
	Definición de caso de la UE y retraso del comienzo de los síntomas/toma de muestras de menos de cuatro días				
	▪ modelo completo ^c covariables del SVGE ^d	568	48 (-110; 82)	231	72 (-290; 99)
			263	68 (-215; 97)	

^a Casos y controles reclutados entre la semana 48/2009 y la semana 8/2010 y con retraso entre inicio un síntomas y toma de frotis menos de ocho días; ^b IC = intervalo de confianza; ^c Ajustado por edad, sexo, vacunación estacional, enfermedades crónicas, hospitalizaciones anteriores, número de visitas al médico de familia el año anterior, estado funcional, tabaquismo, vacunación antigripal previa, factores de riesgo de pandemia de gripe, y mes de toma de muestras ^d Ajustado por grupo de edad, sexo, vacunación estacional, enfermedades crónicas, embarazo, y mes de toma de muestras; SVGE = Sistema de Vigilancia Centinela de la Gripe en España.

Estudio cycEVA

Un total de 440 pacientes con síndrome gripal fueron reclutados entre semana 48/2009 y la semana 8/2010. Después de excluir los casos confirmados de otros virus de la gripe (un caso de tipo B) y aquellos con un retraso entre el inicio de los síntomas y la toma de muestras de más de siete días (tres registros), se incluyeron en el análisis 436 casos de síndrome gripal: 85 casos de gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 y 351 sujetos control cuyas pruebas habían dado negativo para cualquier virus de gripe. El número de pacientes reclutados disminuyó a lo largo del período de estudio (Figura 6). La mayoría de los pacientes (62%) fueron reclutados hacia el final del periodo epidémico (semanas 48-50/2009). Los casos y los controles negativos en las pruebas arrojaron resultados similares en la mayoría de las variables incluidas en el estudio. Entre los casos, el 92,7% presentó tos, en comparación con el 80,7% de los controles (Tabla 7).

Se identificaron dos (2,4%) casos y 19 (5,4%) controles vacunados con la vacuna pandémica monovalente. La efectividad cruda de la vacuna antigripal pandémica fue del 58% (IC 95%: -81; 95) y la ajustada para todas las covariables fue del 75% (IC 95%: -293; 98). La efectividad ajustada de la vacuna antigripal pandémica para las covariables disponibles en el sistema de vigilancia fue de 65% (IC 95%: -221; 96). Se obtuvieron resultados similares en el análisis restringido a los pacientes con retraso en el inicio de los síntomas y la toma de muestras menor de cuatro días (Tabla 6). Al usar los casos que cumplieron con la definición de caso de síndrome gripal de la UE, la efectividad ajustada de la vacuna antigripal pandémica para todas las covariables fue del 71% (IC 95%: -402; 98) y del 59% (IC 95%: -300; 96) al ajustar por las

covariables comunes a ambos estudios. Las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal pandémica en el análisis limitado al retraso en el inicio los síntomas/toma de muestras de menos de cuatro días entre los que cumplen con la definición de caso de la UE de síndrome gripal fueron del 72% (IC 95%: -290; 99) utilizando el modelo completo y del 68% (95% IC: -215; 97) al ajustar por las covariables disponibles en el sistema de vigilancia (Tabla 6).

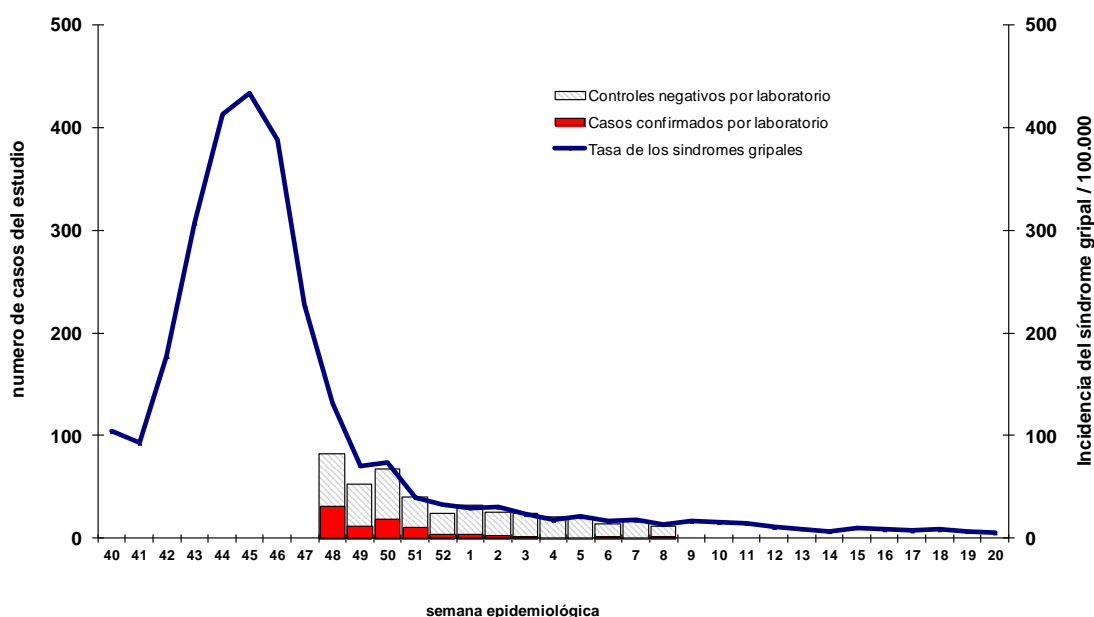


Figura 6: Casos de síndrome gripal (n = 436) en el estudio cycEVA e incidencia de síndromes gripales en las comunidades participantes, temporada 2009-2010, España. Casos positivos de gripe pandémica confirmados en laboratorio (en rojo), controles negativos en las pruebas de laboratorio (en gris con cuadrícula) e incidencia de síndrome gripal/100.000 habitantes en las siete comunidades participantes de España (línea azul) por semana de toma de muestra en el estudio cycEVA.

Datos de laboratorio

Entre los 331 casos de gripe A(H1N1)pdm2009 notificados al sistema de vigilancia durante el período de estudio, 66 (20%) fueron caracterizados genéticamente. En el estudio cycEVA, se enviaron 68 (80%) muestras para su caracterización genética y 55 (81%) presentaron material genético suficiente

para realizar la prueba. El análisis secuencial del producto de amplificación (948 nucleótidos del fragmento HA1 del gen de la hemaglutinina) mostró que todas las cepas de gripe A estudiadas eran similares a la cepa de la vacuna A/California/07/2009.

Tabla 7: Características de los casos de gripe confirmados en el laboratorio (n=85) y de los controles negativos (n=351) en el estudio cycEVA^a, temporada 2009-2010, España.

Características	Casos, n (%)	Controles, n (%)	Valor p ^b
Media de edad (DE ^c)	33.2 (17.9)	35.9 (20.0)	0.256
Sexo: masculino	34/85 (40.0)	174/350 (49.7)	0.108
Vacunación contra la gripe pandémica	2/85 (2.4)	19/351 (5.4)	0.395
Vacunación contra la gripe estacional	9/84 (10.7)	45/347 (12.9)	0.714
Síntomas:			
▪ aparición repentina	80/84 (95.2)	322/342 (94.2)	0.699
▪ fiebre	83/84 (98.8)	321/337 (95.3)	0.138
▪ malestar general	77/79 (97.5)	305/317 (96.2)	0.589
▪ dolor de cabeza	70/78 (89.7)	254/310 (81.9)	0.097
▪ mialgia	63/79 (79.8)	275/316 (87.0)	0.100
▪ tos	76/82 (92.7)	268/332 (80.7)	0.010
▪ dolor de garganta	58/81 (71.6)	239/315 (75.9)	0.429
▪ dificultad para respirar	9/74 (12.2)	23/266 (8.6)	0.371
Vacunación previa	9/78 (11.5)	45/300 (15.0)	0.586
Hábito tabáquico	3/72 (4.2)	18/277 (6.5)	0.586
Cualquier hospitalización	2/75 (2.7)	5/279 (1.8)	0.643
Consultas con el médico de familia el año anterior más de ocho	16/74 (21.6)	68/282 (24.1)	0.653
Cualquier enfermedad crónica	6/83 (7.2)	53/332 (15.9)	0.052
Embarazo y obesidad	7/84 (8.3)	26/348 (7.5)	0.819
Trastornos funcionales	1/80 (1.3)	18/337 (5.3)	0.143
Cumple con la definición de caso de la UE	77/85 (90.6)	300/351 (85.5)	0.215
Retraso inicio de los síntomas/toma de muestras de menos de cuatro días	80/85 (94.1)	301/351 (85.8)	0.037

^a Casos y controles reclutados entre la semana 48/2009 y la semana 8/2010, y con un retraso de inicio de los síntomas/toma de muestras menor a ocho días.

^b prueba de {SYMBOL}2 o prueba exacta de Fisher, en cada caso

^c DE- Desviación estándar.

4.2.4. Discusión

Nuestros resultados mostraron un posible efecto protector de la vacuna monovalente contra la gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 confirmada en el laboratorio y atendida por médicos centinela en España, en el contexto de una baja cobertura de vacunación y una baja incidencia de síndromes gripales al final del período epidémico cuando se llevó a cabo el estudio. Sin embargo, estos resultados son consistentes con la buena concordancia entre la vacuna y la cepa circulante.

Sólo se registraron unos pocos fallos de vacuna monovalente en ambos estudios. La vacunación contra la gripe pandémica se inició durante el pico epidémico en la semana 46/2009, dejando sólo un corto período de tiempo para poner en marcha los estudios de efectividad de la vacuna monovalente (después de la semana 48/2009). Además, la cobertura de vacunación fue menor de lo esperado, alcanzando el 16% en los grupos recomendados para la vacunación antipandémica a nivel nacional(39). La cobertura de vacunación contra la gripe pandémica en el área de referencia de los médicos centinelas de las siete redes participantes fue de 10,7%. Esto hizo difícil estimar con precisión la efectividad de la vacuna antigripal pandémica en ambos estudios.

Hemos ajustado para la mayoría de los factores de confusión descritos en la literatura en el estudio cycEVA y para los factores de confusión disponibles en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica. Las covariables que influyeron principalmente en los resultados (más del 5% de diferencia entre la *odds ratio* cruda y la ajustada por Mantel-Haenszel) fueron: enfermedades crónicas y vacunación estacional de 2009-2010 para el estudio basado en la vigilancia así como la edad, el sexo, las enfermedades crónicas, el mes de

toma de muestras, el estado funcional, por lo menos una hospitalización en los últimos 12 meses, y las visitas al médico de familia en los últimos 12 meses para el estudio cycEVA (no se muestran los datos). Las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal pandémica en el estudio cycEVA que se calcularon utilizando el modelo completo eran un 10% superiores a la efectividad ajustada solo para las variables recogidas en el sistema de vigilancia. Al ajustar por las variables comunes al estudio basado en la vigilancia y al estudio cycEVA, las estimaciones puntuales de la efectividad de la vacuna antigripal pandémica fueron similares para todos los pacientes. Restringiendo el análisis a un retraso de inicio de los síntomas/toma de muestra menor de cuatro días o a pacientes que cumplían con la definición de caso de la CE, la efectividad de la vacuna antigripal pandémica fue aproximadamente un 10-20% mayor en el estudio cycEVA, reflejando probablemente la mejor recopilación de datos en este estudio. Sin embargo, las estimaciones puntuales en ambos estudios son más bajas que los comunicados por otros autores (56,125–128). Las diferencias pueden estar relacionadas con los diferentes resultados y diseños de los estudios o con los diferentes factores de confusión utilizados para ajustar. Un estudio multicéntrico europeo (I-MOVE) en el que España participó con los datos del estudio confirman las estimaciones del cycEVA poniendo en común los datos de siete países(129).

Los resultados de ambos estudios sugieren la presencia de los factores de confusión negativos(50), debido a que las estimaciones puntuales ajustadas fueron más altas que las crudas. Cuando se midió la efectividad de la vacuna estacional durante la temporada de gripe anterior(79,80), las estimaciones de la

efectividad de la vacuna antigripal ajustadas fueron más bajas que la efectividad cruda, lo que sugiere el predominio de los factores de confusión positivos. Debido a que la población española acude a consulta médica con más frecuencia que la media de la UE (consultas externas/persona/año: 9,5 en el año 2003 en España, y 7,67 en la UE)(130), creemos que esto aumenta la probabilidad de que los médicos centinela atiendan a más personas de edad avanzada con una mejor situación funcional (efecto «vacunado sano»). Este no fue el caso durante la temporada 2009-2010. La confusión negativa observada podría estar relacionada con la dinámica de la actividad de la gripe y/o a los diferentes patrones de búsqueda de atención sanitaria durante la pandemia en España. Se necesitan más estudios en las futuras temporadas de gripe para comprender mejor estos resultados.

Entre las limitaciones del estudio basado en la vigilancia, también debemos mencionar la falta de recogida de la fecha de vacunación antigripal pandémica. A diferencia de las temporadas de gripe estacional, cuando la campaña de vacunación se completa antes del período de epidemia, la vacunación contra la pandemia comenzó y se llevó a cabo durante la ola de pandemia. En este contexto, la determinación del tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición de los síntomas fue de crucial importancia debido a que algunos individuos clasificados como vacunados podían no haber sido protegidos, dando lugar a una infraestimación de la efectividad de la vacuna. Sin embargo, el 80% de las vacunaciones antigripales pandémicas se realizaron en las dos primeras semanas de la campaña (*fuentes: Ministerio de Políticas Sociales y de Salud, España, datos no publicados*). Restringir el período de estudio a las dos

semanas desde el inicio de la campaña de vacunación podría haber reducido la mala clasificación en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica.

Como era imposible distinguir los pacientes cycEVA en la base de datos de vigilancia, no pudimos comparar los pacientes cycEVA con el resto del sistema de vigilancia. Sin embargo, restando las comunidades españolas que participan en el estudio cycEVA del número total de pacientes incluidos en el estudio de vigilancia, la *odds ratio* cruda fue de 0,83 (IC 95%: 0,29; 2,04), resultando en una efectividad cruda de la vacuna contra la pandemia de 17%. Esto podría estar relacionado con un menor cumplimiento de la definición de caso de síndrome gripal en el resto del sistema de vigilancia frente al cycEVA o a que se haya dado un mayor peso al juicio clínico durante la temporada de pandemia debido a la declaración adicional «en ausencia de sospecha de otros diagnósticos clínicos», añadida a la definición de caso de síndrome gripal de la UE. De hecho, los médicos centinelas que participaron en el estudio cycEVA utilizaron la definición anteriormente mencionada de caso síndrome gripal de la UE desde la temporada 2008-2009, mientras que el resto del sistema de vigilancia lo adoptó para la temporada de pandemia 2009-2010. Esto solo se puso de manifiesto al recoger los síntomas clínicos en el sistema de vigilancia, lo que permitió estimar el cumplimiento de la definición de caso de síndrome gripal de la UE. También nos encontramos con que más del 40% de los casos de gripe confirmados en laboratorio notificados al sistema de vigilancia no cumplían con la definición de síndrome gripal de la UE (baja sensibilidad), lo que sugiere que el juicio clínico de los médicos centinela podría ser útil para reclutar verdaderos casos positivos. Estos resultados subrayan la necesidad de

realizar más estudios relacionados con la definición de caso de síndrome gripal de la UE.

El asentado sistema de vigilancia centinela de la gripe en España se adaptó rápidamente a la vigilancia de la pandemia de gripe y permitió el estudio de diferentes aspectos de su actividad, incluyendo la efectividad de la vacuna. Los datos fueron notificados semanalmente y analizados a nivel central y autonómico. Se pusieron en marcha varias mejoras en el sistema de vigilancia para la temporada de gripe pandémica: se amplió la recolección de datos para incluir los síntomas clínicos, las enfermedades crónicas y el embarazo; y se introdujo la toma de muestras sistemática. Por otro lado, el estudio cycEVA presentó un valor añadido para el sistema de vigilancia. En primer lugar, se recogió información adicional sobre factores de confusión conocidos en la literatura médica que podían influir en las estimaciones de la efectividad de la vacuna de la gripe. En segundo lugar, la recogida de la fecha de la vacunación permitió evitar errores de clasificación de las personas vacunadas pero no protegidas, lo que demostró ser esencial durante la temporada de pandemia. Por último, pero no por ello menos importante, la recogida de datos en el estudio cycEVA era más completa y era validada de forma periódica.

5. ETAPA POSTPANDÉMICA

5.1. Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe en la temporada 2010-2011 en España: resultados preliminares de un estudio de casos y controles

5.1.1. Introducción

Después de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó en febrero de 2010 la vacuna antigripal trivalente en el hemisferio norte para la temporada de gripe 2010-2011. La vacuna incluía la cepa pandémica A/California/07/2009 (subtipo H1), la A/Perth/16/2009 (subtipo H3) y la cepa de virus B/Brisbane 60/2008. La cepa de gripe A(H1) es la misma que la que se utilizó en la vacuna pandémica monovalente 2009-2010, que demostró una buena efectividad en la prevención de la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 en la temporada 2009-2010(56,129).

En España, la vacunación antigripal se ofrece gratuitamente cada año a las personas en grupos de alto riesgo. En la temporada 2010-2011, se recomendó a las personas mayores de seis meses de edad con enfermedades crónicas, a las personas de edad avanzada mayores de 60 años (o de 65 años en algunas comunidades), a personal sanitario y a cuidadores de las personas con enfermedades crónicas. La campaña de vacunación se extendió entre septiembre y noviembre de 2010 y se utilizaron para ella varias marcas de vacunas(39). La vacuna pandémica monovalente sólo se ofreció en la temporada 2009-2010: las marcas bajo las que se comercializaba la vacuna con adyuvante fueron las más utilizadas principalmente, excepto en el caso de las mujeres embarazadas, para quienes se recomendó una vacuna sin adyuvante. La vacuna contra la pandemia no se recomendó tampoco para aquellos adultos mayores de 64 años sin enfermedades subyacentes.

Desde la temporada de gripe 2008-2009, España ha estado participando en el proyecto de la red de estimación de la efectividad de la vacuna antigripal en Europa (I-MOVE) puesto en marcha por el Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC)(86). Se estudiaron varios diseños de estudio: el diseño de casos y controles negativos demostró ser adecuado para tales estudios en España(79,80). Uno de los objetivos de esta red es proporcionar estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal temprano en la temporada. La importancia de que tales estimaciones estén disponibles a principios de la temporada se puso de manifiesto durante la temporada 2009-2010, cuando se necesitaron las estimaciones durante la temporada con el fin de evaluar el impacto de la vacunación con la vacuna antigripal pandémica monovalente

(http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101108_SPR_pandemic_experience.pdf).

El presente estudio tuvo por objeto proporcionar temprano en la temporada una estimación de la efectividad de la vacuna trivalente de la temporada 2010-2011 para la prevención de la gripe confirmada en laboratorio en España, a fin de orientar las políticas de salud pública.

5.1.2. Métodos

Se realizó un estudio observacional de casos y controles (cycEVA) mediante un diseño con casos negativos descrito previamente para el estudio de la efectividad de la vacuna antigripal en las personas mayores(79). Nuestro

estudio se llevó a cabo entre la semana 50/2010 (12-18 de diciembre de 2010) (cuando se sobrepasó por primera vez el umbral de síndrome gripal en las regiones participantes) y la semana 6/2011 (6-12 febrero 2011). De las 17 regiones participantes en el Sistema español de Vigilancia Centinela de la Gripe, ocho participaron en el estudio. En estas ocho regiones, 246 de los 325 médicos de familia y pediatras centinelas (76%) aceptaron participar en el estudio, que abarca una población de 313.734 habitantes, lo que representa un 2,1% de la población total en esas regiones (<http://www.ine.es/censo2001/>). De los 246 médicos de familia y pediatras, 159 (65%) reclutaron por lo menos a un paciente para su inclusión en el estudio.

Cada semana, los médicos de familia y pediatras participantes tomaron muestras de forma sistemática de los dos primeros pacientes con síndrome gripal de acuerdo con la definición de caso de la Unión Europea(94). Se definió como caso confirmado de gripe a aquel paciente con síndrome gripal para el que existe confirmación de laboratorio de la infección por el virus de la gripe. En el estudio se utilizaron tres variables resultados: infección por: 1) cualquier tipo de virus de la gripe, 2) virus de la gripe A(H1N1)pdm2009 y 3) virus de la gripe A(H3) o virus de la gripe B. Los sujetos utilizados como controles fueron pacientes con síndrome gripal cuyos resultados de laboratorio fueron negativos para cualquier cepa de gripe (controles negativos).

Recopilación de datos

Utilizando un cuestionario estandarizado, los médicos de familia y pediatras participantes recogieron los siguientes datos de los pacientes reclutados: edad,

sexo, síntomas clínicos, fecha de inicio de los síntomas, la fecha de toma de muestras, estado de vacunación para la vacuna antigripal estacional 2010-2011, estado de vacunación antigripal en la campaña anterior (vacunas estacionales y vacunas antigripal pandémica), resultado de laboratorio, enfermedades crónicas, embarazo, obesidad mórbida (que se define como índice de masa corporal superior a 40), fumador (en la actualidad *versus* anteriormente o no fumador), existencia de trastornos funcionales, cualquier hospitalización por enfermedades crónicas en el último año y número de veces que se acudió a atención primaria o especializada de forma ambulatoria por cualquier razón en el año anterior. Se definió como «pacientes con enfermedades crónicas» a aquellos que presentaban algunos de los siguientes problemas de salud: diabetes *mellitus*, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal, enfermedad hepática, inmunodeficiencia congénita o adquirida, y tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico (en niños). «Trastorno funcional» se definió como la necesidad de ayuda para caminar o bañarse. Los individuos se consideraron vacunados si habían recibido la vacuna contra la gripe estacional al menos en los 14 días anteriores de la fecha de inicio de los síntomas. En el caso de aquellas personas vacunadas cuya fecha de vacunación no constaba (n=7), se consideraron como vacunadas aquellas personas cuya fecha de inicio de los síntomas fue dos semanas después del final de la campaña de vacunación.

Análisis de los datos

Restringimos todos los análisis a aquellos pacientes en los que el intervalo entre la aparición de síntomas y la toma de muestra fue menor de ocho días. Se utilizó la regresión logística para calcular la *odds ratio* cruda así como la ajustada y sus correspondiente IC del 95%. La efectividad de la vacuna se calculó como (1-OR) multiplicado por 100. Se revisaron todos los posibles factores de confusión entre las variables recogidas en el estudio: incluimos en el modelo de regresión aquellas variables que produjeron un cambio en el OR crudo mayor del 10%. Por lo tanto, el modelo final incluyó grupo de edad (0-4, 5-14, 15-44, 45-64 y ≥ 65 años), la semana de la toma de muestras y el estatus previo de vacunación (vacuna estacional o pandémica, según los análisis realizados).

En primer lugar, se llevó a cabo el análisis con todos los pacientes que cumplían los criterios, ya que algunas personas previamente sanas podrían haber sido vacunadas en el ámbito laboral o en clínicas privadas. A continuación, restringimos el análisis a las personas en grupos de alto riesgo(39). Para comprobar el efecto de ser vacunados con ambas vacunas considerando como variable de resultado la infección por el virus de la gripe A(H1N1)pdm2009, también llevamos a cabo el análisis utilizando una variable categórica para la vacunación (no vacunados, vacunados únicamente con vacuna estacional trivalente 2010-2011, vacunados únicamente con vacuna monovalente pandémica 2009-2010 y vacunados con ambas vacunas)(131). Hemos realizado todos los análisis estadísticos utilizando STATA / IC 11.

Los laboratorios pertenecientes a la red de vigilancia o el Centro Nacional de Microbiología (Centro Nacional de Gripe de la OMS en Madrid) confirmaban la infección por gripe mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se

realizaron estudios genéticos de un cierto número de casos confirmados en el laboratorio mediante la secuenciación del gen de la hemaglutinina viral. Se realizó el análisis filogenético con el fin de caracterizar las cepas específicas de los virus de la gripe A y de la B.

El estudio cycEVA se incluyó como parte de las actividades de vigilancia de la gripe en España: por tanto, no era necesaria aprobación de la comisión de ética para el estudio. No se recogieron datos personales y los pacientes dieron su consentimiento informado de forma verbal en el momento de toma de muestras.

5.1.3. Resultados

Desde el comienzo de la temporada 2010-2011 en España, la gripe A(H1N1)pdm2009 ha sido predominante, con una contribución cada vez mayor de virus de la gripe B después de la semana 2/2011, cuando se registró el pico de actividad de la gripe(19). Se ha observado un patrón de circulación y una evolución de la actividad gripal similar en las ocho regiones cycEVA. La incidencia del síndrome gripal alcanzó su punto máximo en la semana 2/2011 (294 casos de síndrome gripal por cada 100.000 habitantes en las regiones participantes) (Figura 7).

La mayor incidencia se registró en niños menores de 15 años, con una incidencia máxima semanal de 543 y 533 casos de síndrome gripal por 100.000 habitantes en el grupo de edad 5-14 años y 0-4 años, respectivamente. Durante el período en el que se realizó el estudio, la proporción de muestras

positivas de virus de la gripe aumentó de 40,3% en la semana 50/2010 a 64,3% en el pico de la epidemia, y luego se redujo a 48,4% en la semana 6/2011(19).

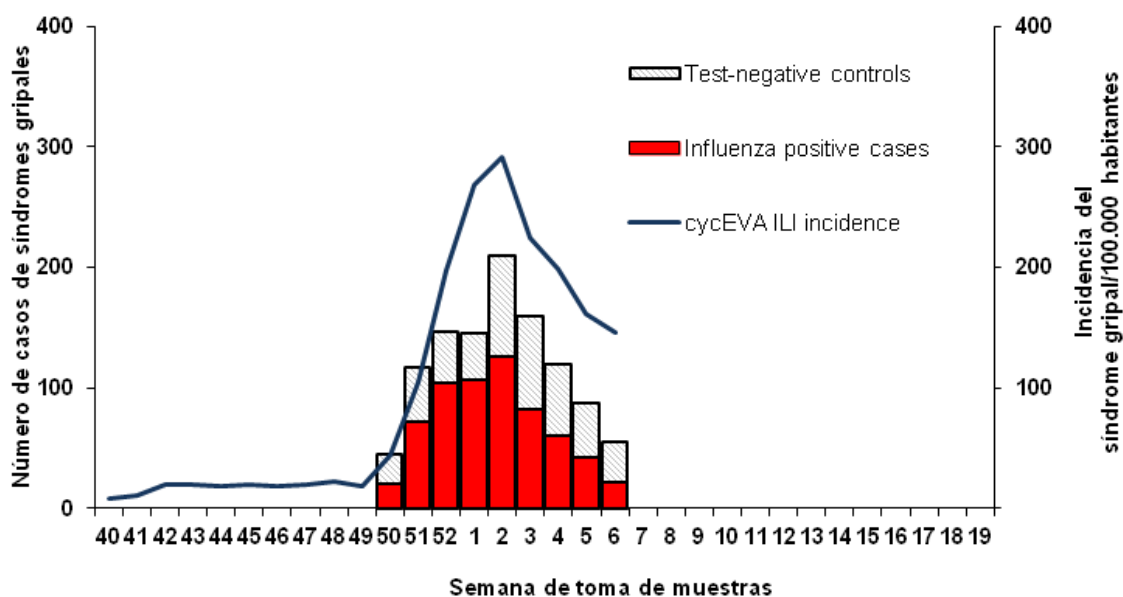


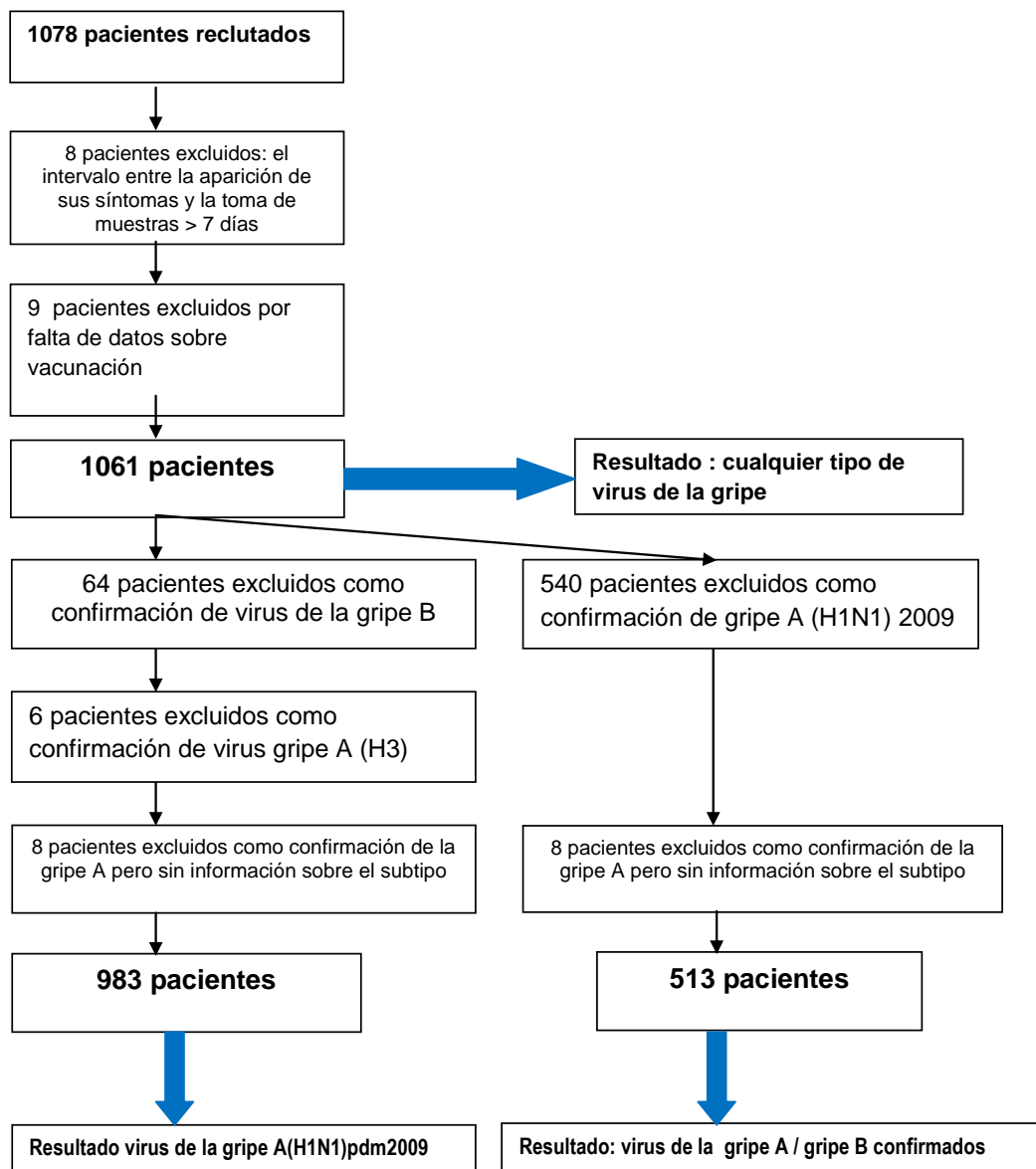
Figura 7: Casos de gripe confirmados por un laboratorio (n = 629) y controles cuyas pruebas dieron negativas (n = 449) entre los pacientes con síndrome gripal por semana de toma de muestras, estudio cycEVA, entre la semana 50/2010 y la semana 6/2011 e incidencia semanal del síndrome gripales, entre la semana 40/2010 y la semana 6/2011 en España. Fuente: Estudio cycEVA y Sistema español de Vigilancia de la Gripe, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, España.

Se reclutaron un total de 1.078 pacientes. De ellos, se incluyeron en el análisis 1.061 (98%) (618 casos y 443 controles) cuando el resultado de laboratorio confirmaba la presencia de cualquier tipo de virus de la gripe. En el caso de los análisis en los que la variable resultado fue infección por gripe A(H1N1)pdm2009, se incluyeron 983 pacientes: 540 eran casos confirmados por laboratorio. El resultado relativo al virus de la gripe A(H3) o a una infección por virus de la gripe B incluyó 513 pacientes, seis de los cuales fueron casos

de infección por gripe A(H3) confirmados por el laboratorio y 64 de los cuales fueron casos confirmados en el laboratorio de infección de gripe B (Figura 8).

El número de pacientes reclutados en el estudio alcanzó su punto máximo en la semana 2/2011 y disminuyó después durante el período de estudio, después de la incidencia semanal de síndromes gripales en las ocho regiones participantes (Figura 7).

Figura 8: Diagrama de flujo de exclusión de datos y resultados de los análisis, estudio cycEVA, España, entre la semana 50/2010 y la semana 6/2011.



Los casos de gripe confirmados en el laboratorio y los controles negativos en las pruebas no difirieron con respecto a las variables recogidas, a excepción del grupo de edad y de su inclusión en el grupo elegible para la vacunación (Tabla 8). Entre los casos, 53,9% pertenecían al grupo de edad 15-44 años, en comparación con el 47,6% de los controles, y el 3,6% de los casos pertenecían al grupo de edad ≥ 65 años, en comparación con el 8,6% de los controles. La proporción de los sujetos elegibles para la vacunación fue mayor entre los controles (11,5%) que entre los casos (7,9%).

Tabla 8: Características de los casos de gripe con cualquier tipo de virus de la gripe (n = 618) y controles negativos (n = 443), estudio cycEVA, España, entre la semana 50/2010 y la semana 6/2011.

Característica	Casos n (%)	Controles n (%)	Valor p**
Estatus de vacunación			
▪ Vacunados con la vacuna trivalente de la temporada 2010-2011	26/618 (4,2)	49/443 (11,1)	<0,0001
▪ Vacunados con la vacuna mono-valente contra la pandemia 2009-2010	12/594 (2,0)	24/398 (6,0)	0,001
Grupo de edad			0,007
▪ 0-4 años	44/618 (7,1)	32/443 (7,2)	
▪ 5-14 años	101/618 (16,3)	80/443 (18,1)	
▪ 15-44 años	332/618 (53,9)	211/443 (47,6)	
▪ 45-64 años	118/618 (19,1)	82/443 (18,5)	
▪ ≥ 65 años	22/618 (3,6)	38/443 (8,6)	
Varón	300/618 (48,6)	204/443 (46,0)	0,422
Cualquier enfermedad crónica	67/450 (14,9)	61/330 (18,5)	0,180
Embarazo	1/255 (0,4)	5/217 (2,3)	0,065
Obesidad	4/475 (0,8)	3/349 (0,9)	0,978
Hospitalización de algún tipo por enfermedades crónicas el año anterior	4/611 (0,6)	8/431 (1,9)	0,073
Número de visitas al MF el año anterior			0,107
▪ 0	164/610 (26,9)	96/432 (22,2)	
▪ 1-4	256/610 (42,0)	178/432 (41,2)	
▪ >4	190/610 (31,2)	158/432 (36,6)	
Fumador	47/532 (8,8)	38/366 (10,4)	0,436
Existencia de trastornos funcionales	2/571 (0,3)	4/393 (1,0)	0,195
Grupo de riesgo elegible para vacunación	49/618 (7,9)	51/443 (11,5)	0,049

MF: médico de familia

^a Los casos y los controles fueron reclutados porque hubo un intervalo entre el inicio de sus síntomas y la toma de muestras de menos de ocho días.

^b A menos que se indique lo contrario.

^c prueba de chi² o prueba exacta de Fisher, en cada caso.

^d definida como un índice de masa corporal superior a 40.

Estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal trivalente de la temporada 2010-2011

La efectividad cruda de la vacuna en la prevención de la gripe causada por cualquier tipo de virus de la gripe fue de 65% (IC 95%: 41-79%). Ajustando por edad, por vacunación pandémica monovalente, por vacunación en la anterior temporada 2009-2010 y por la semana de toma de muestras, la efectividad fue del 50% (IC 95%: - 6 a 77%). En el grupo de personas elegibles para la vacunación (n = 91), la efectividad ajustada de la vacuna fue del 66% (IC 95%: - 1 a 89%).

En el análisis con la variable resultado la infección por gripe A(H1N1)pdm2009, la efectividad cruda de la vacuna fue del 66% (IC 95% :41-81%) y la efectividad ajustada por grupo de edad, la vacunación pandémica monovalente y la semana de toma de muestras, fue de 49% (IC 95%: 3-73%). En las personas elegibles para la vacunación estacional (n = 88), la efectividad ajustada de la vacuna fue del 63% (IC 95%: -15 a 88%).

La efectividad cruda de la vacuna antigripal trivalente en la prevención de la infección por el virus de la gripe A(H3) o por el virus de gripe B fue del 51% (IC de 95%: -40 a 88%), que aumentaba al 84% (IC 95%: 16-97%) cuando se ajustaba para grupo de edad, por vacunación anterior en la temporada 2009-2010 y por semana de toma de muestras. En el caso de aquellos que cumplían

los criterios para la vacunación, la efectividad vacunal ajustada fue del 90% (IC95%: -80 a 100%).

En el análisis con la variable de vacunación en cuatro niveles en la prevención de la infección por gripe A(H1N1)pdm2009, en pacientes que sólo recibieron la vacuna trivalente en la temporada 2010-2011, la efectividad de la vacuna, ajustada por grupo de edad y por semana de toma de muestras, fue del 52% (IC 95%: 6-75%) (Tabla 9).

Tabla 9: Estimaciones intra-estacionales acerca de la prevención de la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 mediante la vacuna trivalente 2010-2011 contra la gripe estacional y de la vacuna monovalente pandémica 2009-2010, España, desde la semana 50/2010 hasta la semana 6/2011.

	Estatus de vacunación	Casos	Controles	Efectividad cruda, en porcentaje (95% IC)	Efectividad ajustada^a, en porcentaje (95% IC)
Pacientes (todos)^b	No vacunados	494/521	344/398	Referencia	Referencia
	Solo vacuna estacional 2010-2011	18/521	30/398	58 (24; 77)	52 (6; 75)
	Solo vacuna pandémica 2009-2010	5/521	9/398	61 (-16; 87)	67 (-5; 90)
	Vacunas estacional y pandémica	4/521	15/398	82 (44; 94)	72 (7; 92)
Pacientes elegibles para la vacunación^c	No vacunados	27/39	20/47	Referencia	Referencia
	Solo vacuna estacional 2010-2011	9/39	17/47	61 (-6; 86)	52 (-53; 85)
	Solo vacuna pandémica 2009-2010	2/39	0/47	no determinado	no determinado
	Vacunas estacional y	3/39	10/47	78 (9; 95)	83 (15; 97)

IC: intervalo de confianza; ND: no determinado.

^a Ajustado por grupo de edad y semana de toma de muestras.

^b Incluye 521 casos y 398 controles.

^c Incluye 41 casos y 47 controles.

En el caso de aquellos pacientes que recibieron tanto la vacuna trivalente estacional como la vacuna pandémica monovalente, la efectividad ajustada de la vacuna fue del 72% (IC 95%: 7-92%). En el análisis que incluía a los pacientes elegibles para la vacunación, la efectividad ajustada cuando dichos pacientes habían sido vacunados con ambas vacunas fue del 83% (IC 95%: 15-97%). Las estimaciones puntuales para los pacientes vacunados solo con la vacuna pandémica monovalente fueron mayores que aquellas para los pacientes vacunados solamente con la vacuna de la temporada 2010-2011, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 9).

Datos de laboratorio

Se enviaron un total de 56 muestras para determinar la caracterización genética del virus. En 40 de las muestras, hubo suficiente cantidad de producto mediante amplificación por PCR para llevar a cabo la secuenciación del gen de la hemaglutinina del virus: 33 eran de gripe A(H1N1)pdm2009, una era de gripe A(H3) y seis eran de virus de la gripe B. El análisis filogenético de las 33 secuencias de A(H1N1)pdm2009 mostraron una similitud genética con el virus de la gripe de la vacuna pandémica ya que no se encontraron ni las mutaciones específicas 94N, 125D y 250A que definen el clado A/Christchurch/16/2010, ni las mutaciones 128P, 199A, 295V que definen el

clado A/Hong Kong/2213/2010. Sin embargo, tres de los 33 virus secuenciados mostraban otros cambios de aminoácidos si se comparaban con la cepa de la vacuna. Los seis virus de la gripe B eran similares a la cepa de la vacuna. Las mutaciones específicas 53N, 94H, 230V y 280A que definen el clado A/Hong Kong 2121/2010 se identificaron en los pacientes con virus de la gripe A(H3).

5.1.4. Discusión

Nuestros resultados sugieren un efecto protector de la vacuna trivalente estacional en la prevención de la gripe debida a la infección de cualquier tipo de virus de la gripe, incluyendo el virus de la gripe A(H1N1)pdm2009 y los virus de la gripe A(H3) o B. Se obtuvieron resultados similares cuando se restringió el análisis a aquellos sujetos elegibles para la vacunación. Estos resultados son preliminares y deben interpretarse con cautela, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra.

Sin embargo, la efectividad de la vacuna trivalente estacional en la prevención de la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 en ambos análisis (49% y 52%) es menor que la efectividad comunicada para la vacuna pandémica monovalente en la temporada 2009-2010 en la misma población de estudio, que alcanzó el 75%. Varios factores pueden haber contribuido a este hallazgo. En primer lugar, la vacuna pandémica monovalente utilizada en la temporada 2009-2010 fue adyuvante (con la excepción de la que se utilizó en las mujeres embarazadas), mientras que la vacuna trivalente utilizada en la actual temporada en todas las regiones participantes no tiene adyuvante. En segundo lugar, la vacuna pandémica monovalente no estaba recomendada en personas

mayores de 64 años sin enfermedades subyacentes, dando como resultado una población vacunada más joven e inmunocompetente. Por último, la efectividad más baja de la vacuna estacional podría sugerir que es posible que haya habido algunos cambios genéticos en el virus de la gripe A(H1N1)pdm2009. La mayoría de virus de gripe A(H1) que circulaban en España siguieron estando estrechamente relacionados genéticamente con el virus de la vacuna, si bien se han observado algunos cambios de aminoácidos en el gen de la hemaglutinina de una pequeña proporción de cepas estudiadas que podrían ser razonablemente atribuidas a la deriva antigénica, ya que dichas mutaciones son diferentes de las que define los nuevos clados observados en septiembre de 2010(132). En particular, el único virus de la gripe A(H3) caracterizado en nuestro estudio está dentro de un subgrupo representado por el virus de la gripe A/Hong Kong/2121/2010.

También se observó un mayor efecto protector en la prevención de la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 en aquellos pacientes que habían recibido tanto las vacunas trivalente estacional como la pandémica monovalente, de acuerdo con los otros informes tempranos que se publicaron(58,131). Esto podría sugerir un tipo de protección acumulativa, que debe ser confirmada por estudios inmunológicos, y que pone de relieve la necesidad de vacunación anual de la gripe en personas pertenecientes a los grupos cuya vacunación se recomienda. En el mismo análisis, también observamos que la vacuna pandémica monovalente tenía una estimación puntual más alta que la que tenía la vacuna estacional, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa debido al bajo número de personas que fueron vacunadas. Estos resultados podrían

estar relacionados de nuevo con el tipo de vacuna utilizada (con adyuvante *versus* sin adyuvante) o con la población elegible para la vacunación.

Curiosamente, encontramos un buen efecto protector de la vacuna estacional trivalente contra los virus de la gripe A(H3) y de la gripe B, aunque este efecto fue mayor que comunicado en otro estudio(131). Esto es coherente con la similitud entre la vacuna y la cepa circulante de gripe B. La diferencia en las estimaciones podría estar relacionada con diferentes factores de confusión que han sido utilizados en el ajuste de los cálculos de efectividad.

Esta es la tercera temporada en la que se ha utilizado el diseño con casos y controles negativo en el estudio cycEVA. La experiencia de las dos temporadas anteriores(79,129) se refleja en una mayor participación de médicos de familia y pediatras, en el cumplimiento con el protocolo y el grado de cumplimentación de los datos (hubo menos de un 10% de datos faltantes en las variables importantes). La introducción de la toma de muestras sistemática a los pacientes con síndrome gripal podría haber reducido el sesgo de selección hacia los pacientes vacunados, que se sabe que ocurre en estudios que se basan en la vigilancia(27).

**5.2. Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe de la temporada
2010-2011 en España: estudio cycEVA**

5.2.1. Introducción

Debido a la frecuente deriva antigénica de los virus gripales, la composición de la vacuna contra la gripe se actualiza todos los años. En consecuencia, se necesita un sistema rutinario para medir la efectividad de la vacuna antigripal contra la infección con las cepas circulantes. Aunque los ensayos clínicos son el método ideal para medir la eficacia de la vacuna, existen diferentes limitaciones éticas y logísticas que obstaculizan su desarrollo(133). Los estudios observacionales correctamente diseñados que utilizan diferentes enfoques representan un medio fiable y más práctico de medir la efectividad de la vacuna de la gripe en condiciones sobre el terreno(55,133).

En España, cada año se ofrece vacunación antigripal de forma gratuita a las personas con alto riesgo de sufrir complicaciones por la gripe. Para la temporada 2010-2011, la vacuna antigripal trivalente recomendada incluye la cepa pandémica de gripe A/California/07/2009, además de las cepas A(H3N2) y B (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>). La campaña de vacunación contra la gripe 2010-2011 duró de septiembre a noviembre de 2010, utilizándose varias marcas de vacunas (el 18% de las vacunas contra la gripe oficialmente autorizadas eran adyuvantes). Los grupos elegibles para la vacunación eran todas aquellas personas de más de seis meses de edad con enfermedades crónicas o con factores de riesgo como embarazo y obesidad mórbida, los ancianos mayores de 60 años de edad (65 años en algunas regiones), los trabajadores sanitarios con contacto directo con los pacientes, y los familiares y cuidadores de personas con alto riesgo de enfermedad grave o muerte(39).

En España, la efectividad de la vacuna de la gripe se ha estimado a partir de 2002 utilizando el método de *screening* basado en datos proporcionados por el sistema de vigilancia de la gripe. Teniendo en cuenta las limitaciones del método de *screening*, también se estimó la efectividad de la vacuna de la gripe usando el diseño de casos y controles negativos a partir de la temporada 2008-2009 (estudio cycEVA, que forma parte del I-MOVE un proyecto financiado por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC)(86). En la primera temporada (2008-2009), se midió la efectividad de la vacuna antigripal en los ancianos con diferentes grupos de control(79). Durante la temporada de pandemia (2009-2010), el estudio cycEVA tuvo que enfrentarse al reto de estimar la efectividad de la vacuna de la gripe estacional y de la gripe pandémica contra la pandemia del virus de la gripe A(H1N1)pdm2009 en todos los grupos de edad(81). Durante la tercera temporada (2010-2011), hemos sido capaces de proporcionar una efectividad de la vacuna antigripal estacional solo nueve semanas después de comenzar la epidemia. Los resultados de la temporada en sí sugieren un efecto protector de la vacuna contra todos los tipos de infecciones de la gripe(82).

El objetivo del presente estudio fue medir la efectividad de la vacuna antigripal trivalente estacional de la temporada 2010-2011 en la prevención de los síndromes gripales confirmadas por laboratorio como gripe a finales de la temporada (hasta la semana 12/2011, la última semana estudiada por el estudio cycEVA).

5.2.2. Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles negativos, entre diciembre de 2010 y marzo de 2011 (semanas epidemiológicas 50/2010 a 12/2011).

El estudio se llevó a cabo en ocho de las 17 comunidades centinelas del Sistema español de Vigilancia Centinela de la Gripe (SVGE). La totalidad de los 325 médicos de familia y pediatras centinela de estas ocho comunidades fueron invitados a participar, cubriendo una población de 400.416 habitantes (el 2,7% del total de la población de estas comunidades) (<http://www.ine.es/censo2001/>). De ellos, 246 (76%) aceptaron participar y tomaron muestras, sistemáticamente, de los dos primeros pacientes de menos de 65 años de edad, y de todos los pacientes de 65 años o más, que acudían a consulta por síndrome gripal en la semana. Se recomendó una definición de caso basada en la de la Comisión Europea (CE)(94) para la toma de muestras para casos de síndrome gripal: inicio súbito de los síntomas, y por lo menos uno de estos cuatro síntomas generales (fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia), y al menos uno de estos tres síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta, dificultad para respirar), en ausencia de la sospecha de otros diagnósticos clínicos. Los casos fueron aquellos de síndromes gripales confirmados en el laboratorio para el virus gripal. Los controles fueron aquellos sujetos con síndrome gripal que dieron un resultado negativo en las pruebas por cualquier tipo de virus de la gripe (controles negativos).

Recopilación de datos

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo y comunidad autónoma), datos clínicos (síntomas y fecha de inicio de los mismos), estado de vacunación para la vacuna trivalente estacional de la gripe de la temporada 2010-2011 (fecha de la vacunación y tipo de vacuna recibida), datos de laboratorio (fecha de toma de muestras y resultado de laboratorio) y los datos sobre diferentes factores de confusión (vacunación antigripal previa (vacunas estacionales y pandémicas), presencia de cualquier enfermedad crónica (diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal, enfermedad hepática, inmunodeficiencia congénita o adquirida, y tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico (en niños), embarazo, obesidad mórbida (índice de masa corporal superior a 40 kg/m²), antecedentes de tabaquismo (fumador actual versus no-fumador o fumador anterior, más de un año), el estado funcional (necesidad de ayuda para caminar y/o para ir al baño), toda hospitalización por enfermedades crónicas en los últimos 12 meses, y el número de consultas ambulatorias por cualquier motivo en los últimos 12 meses).

Consideramos a un paciente como vacunado si había recibido la vacuna antigripal trivalente estacional 2010-2011 por lo menos 14 días antes de la aparición de los síntomas de síndrome gripal. Utilizamos una variable categórica para la vacunación: no vacunados, vacunados solo con la vacuna trivalente estacional 2010-2011, vacunados solo con la vacuna monovalente contra la gripe pandémica de 2009-2010 y vacunados con ambas vacunas.

Se definió como paciente elegible para la vacunación si eran mayores de 60 años de edad, sufrían alguna enfermedad subyacente, presentaban factores de

riesgo como embarazo u obesidad mórbida, o cumplían otros criterios para ser vacunados en España (como trabajadores sanitarios o cuidadores de las personas con enfermedades crónicas).

Análisis de los datos

Se estimó la efectividad de la vacuna de la gripe contra cualquier tipo de virus de la gripe, contra el virus de la gripe A(H1N1)pdm2009 y contra el virus de la gripe B. Dependiendo de los resultados estudiados, restringimos el análisis a aquellas semanas en las que predominaba el virus (>60% del tipo/subtipo de detecciones de gripe de los que se habían informado en esa semana): las semanas 50/2010 a 5/2011 para el virus A(H1N1)pdm2009, las semanas 6 a 12/2011 para el virus de la gripe B y la totalidad del período de estudio (semanas 50/2010 a 12/2011) para cualquier tipo de virus de la gripe.

En primer lugar, realizamos el análisis con todos los pacientes con síndrome gripal de los que se tomaron muestras menos de ocho y cuatro días después de la aparición de los síntomas. Posteriormente, los análisis se restringieron aún más a los pacientes elegibles para la vacunación. Debido a que obtuvimos resultados similares en los pacientes de los que se tomaron muestras menos de ocho y de cuatro días después del inicio de los síntomas, sólo se presentan los resultados correspondientes a los recogidos menos de cuatro días después del inicio de los síntomas.

Se compararon las características de los casos y de los controles negativos utilizando la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según el tipo de variable. Se calcularon la *odds ratio* cruda así como la ajustada y sus

correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%) utilizando la regresión logística, calculando la efectividad de la vacuna de la gripe como $(1-OR) \times 100$. Se incluyeron en los modelos de regresión aquellas variables que cambiaban la *odds ratio* cruda en más de un 10% en el análisis estratificado. Ambas variables, junto con la semana de la toma de muestras y los grupos de edad (0-4, 5-14, 15-44, 45-64 y mayores de 64 años de edad) se añadieron al modelo como variables ordinales. Se realizó el análisis de los datos con STATA/IC 11 (StataCorp. 2009. *Stata Statistical Software: Release 11*. College Station, TX: StataCorp LP).

Los laboratorios pertenecientes a la red de vigilancia o al Centro Nacional de Microbiología (Centro Nacional de Gripe de la OMS en Madrid) confirmaban los casos positivos de infección por gripe mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se estudió genéticamente un subconjunto de cepas aisladas de gripe mediante la secuenciación del gen de la hemaglutinina viral. Se realizó el análisis filogenético con el fin de caracterizar las cepas específicas de los virus de la gripe A y de la B.

El estudio cycEVA formaba parte de las actividades de vigilancia de la gripe en España, por lo tanto no se requería de aprobación de la comisión de ética. No se recogieron datos personales y los pacientes dieron su consentimiento informado de forma verbal para tomar parte en el estudio. En consecuencia, el estudio no precisó la aprobación del comité ético de investigación clínica (CEIC).

5.2.3. Resultados

Descripción de la temporada de gripe 2010-2011 en España

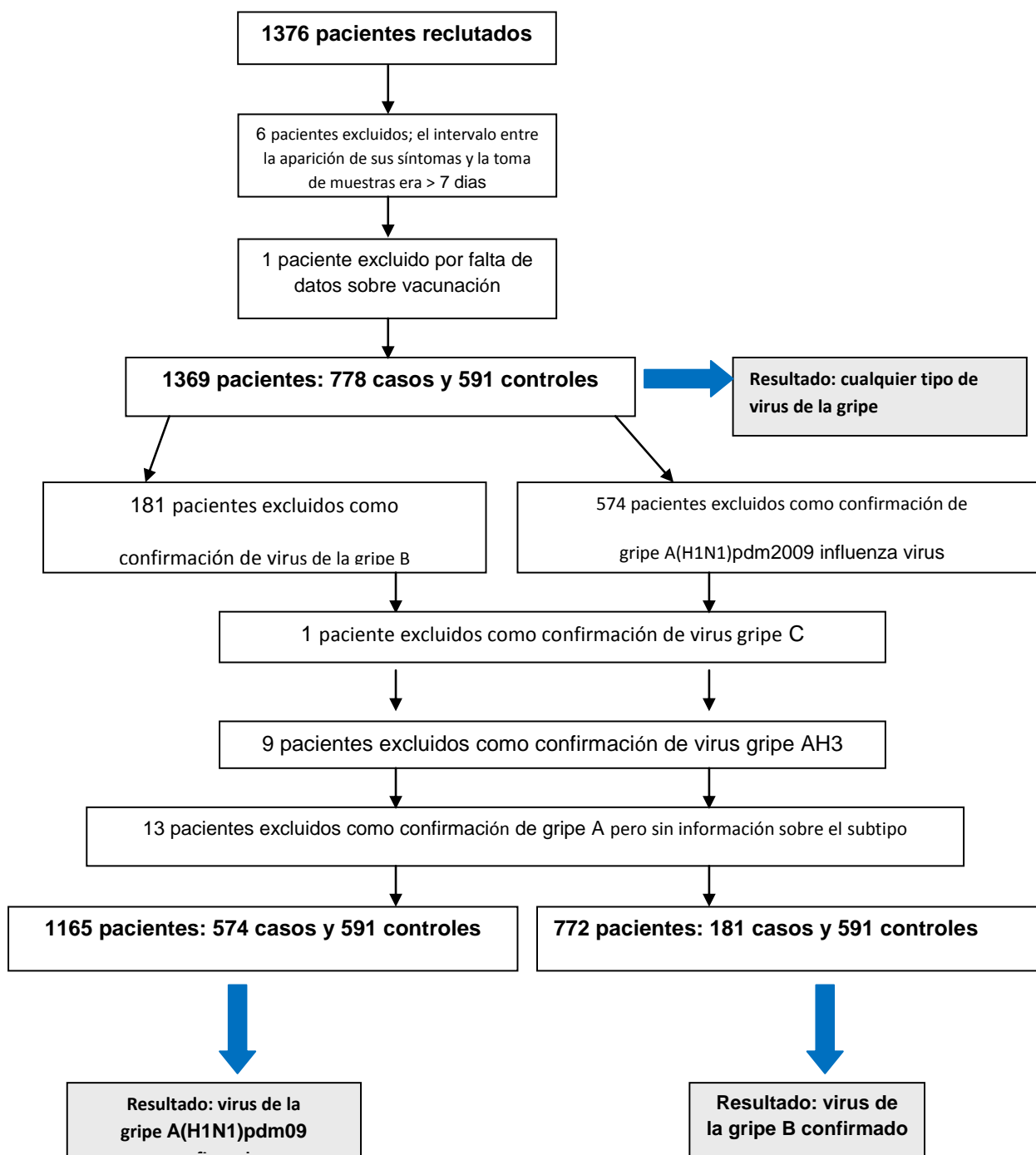
El virus de la gripe A(H1N1)pdm2009 circuló predominantemente hasta que el pico de la ola epidémica 2010-2011, mientras que el virus de gripe B se convirtió en predominante a partir de la semana 6/2011. El nivel basal de la actividad gripal se superó en la semana 51/2010 (19–25 de diciembre), alcanzando el pico en la semana 2/2011 con 240 casos de síndrome gripal por 100.000 habitantes(19). El período epidémico duró 10 semanas, desde la semana 51/2010 hasta la semana 8/2011. La mayor incidencia se registró en los menores de 15 años, con una incidencia máxima semanal de 530 y 495 casos de síndrome gripal por 100.000 habitantes en el grupo de edad entre 5-14 años y entre 0-4 años, respectivamente. La proporción de muestras positivas de virus de la gripe durante el período epidémico aumentó del 55% en la semana 51/2010 al 69% en el pico de la epidemia, disminuyendo al 29% en la semana 12/2011(19). Se observó un patrón similar de circulación vírica y de actividad de la gripe en las ocho regiones participantes en el estudio cycEVA y en la totalidad del sistema centinela.

Características de los participantes

Los médicos centinela reclutaron a un total de 1.376 pacientes con síndromes gripales para el estudio. Después de excluir a seis pacientes que presentaban un retraso de más de siete días entre el inicio de los síntomas y la toma de muestras y a un paciente cuyo estado de vacunación era desconocido (Figura 9), incluimos a 1.369 (99%) de los pacientes de síndrome gripal en el análisis: 778 casos confirmados de gripe (confirmación en laboratorio) (574 casos

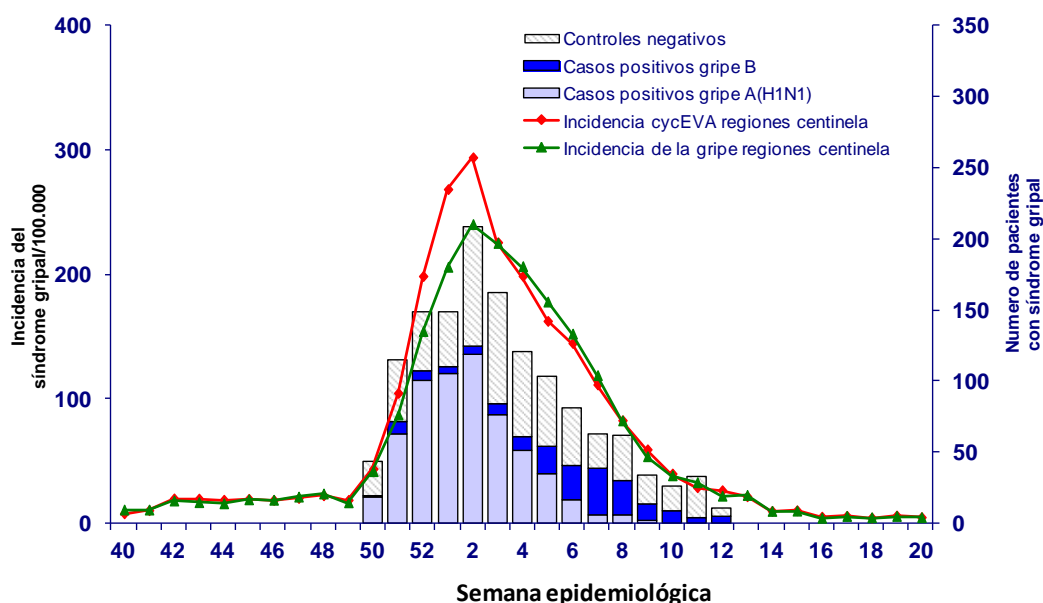
confirmados de gripe A(H1N1)pdm2009, 173 de la gripe B, 13 casos de gripe A sin que se estableciera subtipo, 9 de gripe A(H3) y 1 de gripe C) y 591 controles negativos en las pruebas. El 27% (n=359) de los pacientes reclutados pertenecían a los grupos objetivo de vacunación.

Figura 9: Diagrama de flujo de exclusión de datos y resultados de análisis, estudio cycEVA 2010–2011, España.



El número semanal de casos y controles negativos en las pruebas reclutados siguió la incidencia del síndrome gripal en las ocho redes participantes, así como en el sistema centinela en conjunto (Figura 10).

Figura 10: Controles negativos en las pruebas (n=591) y casos de gripe (N=778) por tipo/subtipo, e incidencia por semana epidemiológica, estudio cycEVA 2010-2011, España.



Un total de 97 (7,2%) pacientes fueron vacunados con la vacuna estacional 2010-2011: 34 (4,5%) entre los casos y 63 (10,7%) entre los controles. Diecinueve pacientes (2,1%) fueron vacunados con las dos vacunas contra la gripe, la estacional de la temporada 2010-2011 y la pandémica monovalente de la temporada 2009-2010. Entre los casos de A(H1N1)pdm2009, el 55,9% y el 3,0% pertenecía al grupo de edad de 15-44 años y al de mayores de 65 años, respectivamente, en comparación con 46,2% y 7,9% entre los sujetos del grupo de control (Tabla 10). La mediana del número de visitas al médico de familia en el año anterior fue mayor entre los controles (tres visitas) que entre los casos (dos visitas). La demora entre el inicio de los síntomas y la toma de muestras fue menor en los casos que en los controles. Una mayor proporción de controles que de casos cumplían los requisitos para la vacunación, siendo los

porcentajes del 31,1% frente al 23,5% entre las infecciones por A(H1N1)pdm2009. Se vacunó a una mayor proporción de controles negativos en comparación con los casos (Tabla 10). En el caso de los resultados con gripe B, la edad media fue menor en los casos (14 años) que en los controles (32 años) (Tabla 10). Entre los casos, el 44,7% y el 32,6% pertenecía al grupo de edad de 5-14 años y de 15-44 años, respectivamente, en comparación con el 18,8% y el 46,2% entre los controles. La mediana del número de visitas al médico de familia en los últimos 12 meses fue de dos entre los casos y de tres entre los controles. El veintidós por ciento de los casos cumplían los requisitos para la vacunación en comparación con el 31,1% de los controles.

Se informó acerca de la marca de la vacuna en el 96% de los pacientes vacunados (96/100). Se administró una vacuna contra la gripe sin adyuvante al 95% (21/22) de los casos con A(H1N1)pdm2009, al 44% (4/9) de los casos con virus B y al 81% (51/63) de los controles negativos de las pruebas.

Fallos vacunales

Durante el período de estudio se nos notificaron un total de 37 fallos vacunales, 32 (86%) de las cuales pertenecían a los grupos elegibles para la vacunación. Éstas no se agruparon en el tiempo y se distribuyeron geográficamente por todas las regiones de los ocho participantes.

Tabla 10: Características de los casos confirmados de gripe A (H1N1) pdm09 (n = 574), B (n = 181) y de los controles con prueba negativa (n = 591), estudio cycEVA 2010-11, España.

Variables	Nº de controles ^a / nº total (%) ^b	Casos ^a de A(H1N1)pdm09 Nº/total (%) ^b	Valor p ^{c,d}	Casos de B ^a No./total (%) ^b	Valor p ^{c,e}
Mediana de edad (rango)	32 (0-95)	31 (0-85)	0,493	14 (0-87)	0,000
Grupo de edad (años)					
▪ 0-4	46/591 (7,8)	43/574 (7,5)	0,000	14/181 (7,7)	0,000
▪ 5-14	111/591 (18,8)	73/574 (12,7)		81/181 (44,7)	
▪ 15-44	273/591 (46,2)	321/574 (55,9)		59/181 (32,6)	
▪ 45-64	114/591 (19,3)	120/574 (20,9)		15/181 (8,3)	
▪ ≥65	47/591 (7,9)	17/574 (3,0)		12/181 (6,6)	
Sexo: masculino	293/591 (49,6)	271/574 (47,2)	0,419	85/181 (47,0)	0,538
Cualquier enfermedad crónica	79/440 (17,9)	60/426 (14,1)	0,121	24/125 (19,2)	0,750
Embarazo	5/508 (0,9)	1/430 (0,2)	0,150	0/167 (0)	0,198
Obesidad^f	8/462 (1,7)	6/454 (1,3)	0,613	5/139 (3,6)	0,185
Cualquier hospitalización	9/574 (1,6)	3/567 (0,5)	0,085	1/180 (0,6)	0,300
Mediana de visitas al médico de familia	3	2	0,011	2	0,011
Visitas al médico de familia					
Ninguna	134/575 (23,3)	158/566 (27,9)	0,074	49/180 (27,2)	0,284
Cualquier visita	441/575 (76,7)	408/566 (72,1)		131/180 (72,8)	
Fumador	56/516 (10,8)	50/537 (9,3)	0,406	11/131 (8,4)	0,410
Trastornos funcionales	5/516 (1,0)	2/537 (0,4)	0,234	0/153 (0)	0,222
Toma de muestras: menos de 4 días	564/591 (95,4)	562/574 (97,9)	0,019	177/181 (97,8)	0,157
Cumple los requisitos para la vacunación	184/591 (31,1)	135/574 (23,5)	0,004	40/181 (22,1)	0,019
Estatus de vacunación					
Estacional 2010/11	63/591 (10,7)	23/574 (4,0)	0,000	11/181 (6,1)	0,067
Pandémica 2009/10	34/568 (6,0)	9/568 (1,6)	0,000	8/178 (4,5)	0,451
Estacional 2009/10	61/568 (10,7)	29/568 (5,1)	0,000	11/178 (6,2)	0,072

MF: médicos de familia y pediatras.

^a Casos y controles reclutados entre la semana 50 de 2010 y la semana 12 de 2011, y que presentaban un intervalo entre el inicio de los síntomas y la toma de muestras de menos de ocho días.

^b A menos que se indique lo contrario.

^c prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en cada caso.

^d Valor p de casos de A(H1N1)pdm2009 frente a controles.

^e Valor p de casos de gripe B frente a los controles.

^f definida como un índice de masa corporal superior a 40.

Resultados de la efectividad de la vacuna antigripal

Ajustando por edad, por vacunación previa estacional y pandémica monovalente, y por semana de toma de muestra, la efectividad de la vacuna antigripal frente las infecciones por todos los virus gripales fue del 39% (IC 95%: -19; 68) para todos los pacientes, y del 36% (IC 95%: -39; 71) para los grupos elegibles para la vacunación (Tabla 11).

Tabla 11: Efectividad de la vacuna antigripal trivalente estacional 2010-2011 contra todas las infecciones por gripe, por infecciones por gripe A(H1N1)pdm2009, por infecciones por gripe B en todos los pacientes (Todos los pacientes) y en los grupos elegibles para la vacunación (Elegibles para la vacunación), estudio cycEVA 2010-2011, España.

Resultado	Población	OR	N	Efectividad de la vacuna % (95%IC)
Todos los tipos/ subtipos del virus de la gripe	Todos los pacientes [†]	Crudo	1293	56 (31;73)
		Adjustado		39 (-19;68)*
	Elegibles para la vacunación [~]	Crudo	341	50 (13;71)
		Adjustado		36 (-39;71)*
Virus de la gripe A(H1N1)pdm2009	Todos los pacientes [#]	Crudo	913	61 (31;78)
		Adjustado		46 (0;72)**
	Elegibles para la vacunación	Crudo	240	59 (21;80)
		Adjustado		47 (0;74)**
Virus de la gripe B	All patients ^{&}	Crudo	269	50 (-40;84)
		Adjustado		23 (-180;79)***
	Elegibles para la vacunación	Crudo	72	30 (-170;85)
		Adjustado		19 (-463;89)***

[†] El análisis incluyó a 762 casos y a 564 controles.

[~] El análisis incluyó a 175 casos y a 172 controles.

[#] El análisis incluyó a 540 casos y a 398 controles.

^{\$} El análisis incluyó a 126 casos y a 115 controles.

[&] El análisis incluyó a 110 casos y a 166 controles. [@] El análisis incluyó a 20 casos y a 57 controles.

□ Modelo ajustado por grupo de edad, por vacunación previa estacional y pandémica, y por semana de toma de muestra.

** Modelo ajustado por grupo de edad, por vacunación previa pandémica monovalente, y por semana de toma de muestra.

*** Modelo ajustado por grupo de edad, por vacunación previa estacional, y por semana de toma de muestra.

La efectividad cruda de la vacuna antigripal contra la infección por el virus A(H1N1)pdm2009 fue del 61% (IC 95%: 31; 78) y el 46% (IC 95%: 0, 72) al ajustar por edad, por vacunación pandémica monovalente previa, y por semana de toma de muestra (Tabla 11). Se obtuvieron resultados similares en los pacientes elegibles para la vacunación: la estimación cruda fue del 59% (IC 95%: 21; 80) y la ajustada, del 47% (IC 95%: 0; 74).

En los pacientes que sólo recibieron la vacuna antigripal trivalente de la temporada 2010-2011, la efectividad de la vacuna antigripal ajustada por edad y por semana de toma de muestra fue del 49% (IC 95%: 0; 74) (Tabla 12). En el caso de aquellos pacientes que recibieron tanto la vacuna trivalente estacional como la vacuna pandémica monovalente, la efectividad ajustada de la vacuna de la gripe fue del 74% (IC 95%: 13; 93). Se obtuvieron resultados similares en pacientes elegibles para la vacunación, con estimaciones ligeramente superiores en aquellos pacientes que recibieron las dos vacunas (siendo del 83% (IC 95%: 33; 96)).

La efectividad cruda de la vacuna de la gripe contra las infecciones por gripe B fue del 50% (IC 95%: -40; 84) y el 23% (IC 95%: -180; 79) cuando se ajustó por grupo de edad, por vacuna estacional 2009-2010 previa, y por semana de toma de muestra (Tabla 11). La estimación ajustada fue del 19% (IC 95%:-463; 89) en los grupos elegibles para la vacunación.

El tamaño de la muestra era demasiado limitado como para llevar a cabo un análisis por tipo de vacuna contra la gripe utilizada.

Tabla 12: Efectividad de la vacuna antigripal trivalente estacional 2010-2011 y de la vacuna pandémica monovalente contra las infecciones por gripe A(H1N1)pdm09 en todos los pacientes (Todos los pacientes) y en los grupos elegibles para la vacunación (Elegibles para la vacunación), estudio cycEVA 2010-2011, España.

Gripe A(H1N1)pdm2009	Estado vacunal	Casos/Controles (n)	% de efectividad cruda de la vacuna (95% IC)	% de efectividad ajustada* de la vacuna (95% IC)
Todos los pacientes[#]	No vacunados	507/331	Referencia	Referencia
	Vacunados solamente en la temporada 2010-2011	18/26	55 (16; 76)	49 (0; 74)
	Vacunados solamente con la vacuna pandémica monovalente de 2009-2010	5/9	64 (0; 88)	66 (0; 89)
	Vacunados con las vacunas estacional y pandémica	4/13	80 (38; 93)	74 (13; 93)
Elegibles para la vacunación[§]	No vacunados	104/72	Referencia	Referencia
	Vacunados solamente en la temporada 2010-2011	16/22	50 (0; 75)	50 (0; 77)
	Vacunados solamente con la vacuna pandémica monovalente de 2009-2010	3/7	70 (-18; 93)	79 (8; 95)
	Vacunados con estacional y pandémica	3/13	84 (42; 96)	83 (33;96)

* ajustado por grupo de edad y semana de toma de muestra.

el análisis incluyó a 534 casos y 382 controles.

§ el análisis incluyó a 126 casos y 114 controles.

Resultados de laboratorio

Se enviaron al Centro Nacional de Microbiología un total de 119 (15%) muestras del estudio cycEVA para su caracterización genética. Ochenta y siete (73%) de ellas correspondieron al subtipo de gripe A(H1N1)pdm2009, cinco (4%) fueron de subtipo A(H3N2) y 27 (23%) fueron virus de la gripe B. Entre las 119 muestras, 93 (78%) presentaron un fragmento en la reacción en cadena de polimerasa de la hemaglutinina suficiente para caracterizar genéticamente la cepa viral. El análisis secuencial de los productos de la amplificación mostró que la mayoría de las cepas de virus de la gripe A estudiadas (59/62) se dividían en tres grupos genéticos definidos por mutaciones específicas de

aminoácidos. Todos los grupos mostraron similitud antigénica con el virus de la vacuna estacional A/California/07/2009 recomendada en 2010-2011. Veinticinco virus (40%) se agruparon en el grupo definido por la sustitución de N125D, 19 (32%) en el grupo definido por las sustituciones de R205K, I216V y V249L, y 15 (24%) se agruparon en el grupo definido por la sustitución S185T. Dos grupos de menor importancia fueron los definidos por las mutaciones E172K y K308E (n = 2, 3%), así como A134T y S183P (n = 1, 1%). Todos (n=4) los de la gripe A(H3N2) caracterizados fueron similares a la cepa A/HongKong2121/2010 (H3N2). En cuanto a los virus de gripe B, el análisis secuencial mostró que los virus del linaje Victoria (n=26, 96%) predominan sobre los del linaje Yamagata (n=1, 4%). El árbol filogenético de los fragmentos del genoma amplificado mostró que todos los virus del linaje Victoria estaban agrupados en el clado B/Brisbane/60/2008, la cepa incluida en la vacuna estacional 2010-2011. El único virus que representaba al linaje Yamagata se agrupó en el clado B/Bangladesh/3333/2007. No hubo diferencias en las cepas de virus relacionados con el grupo de edad o el estado de vacunación de estos pacientes.

5.2.4. Discusión

Los resultados del estudio cycEVA en la temporada 2010-2011 sugieren un efecto protector moderado de la vacuna estacional trivalente contra los casos de infecciones del síndrome gripal confirmados por laboratorio. Según el tipo de virus, la efectividad de la vacuna de la gripe contra la infección por A(H1N1)pdm2009 fue menor que durante la temporada pandémica y se

encontró un efecto moderado contra la infección por gripe B, a pesar de la buena concordancia antigénica entre las cepas circulantes y las vacunales(19).

La efectividad moderada de la vacuna antigripal contra la infección por A(H1N1)pdm2009 fue similar a la descrita en otros países europeos(58,59,131,134), pero más baja que en Australia(52). Estas estimaciones fueron menores que las estimaciones comunicadas para la vacuna pandémica de la temporada pasada, que fueron desde el 72% al 97% en Europa al 100% en Canadá(56,127,129,135–137). Varios factores que contribuyen a diferencias entre los resultados se trataron con anterioridad. Estaban relacionados con una población vacunada más joven e inmunocompetente, una mejor concordancia entre el virus pandémico circulante y la cepa incluida en la vacuna pandémica monovalente en la temporada 2009-2010 y una vacuna contra la gripe monovalente principalmente adyuvante usada ampliamente en España durante la época de pandemia.

Los resultados fueron consistentes con los documentados para las vacunas contra la gripe estacional en años con una circulación predominante de virus de la gripe estacional A(H1N1). Dependiendo del grado de concordancia antigénico, la efectividad de la vacuna antigripal varió de un 50% a un 92%(71,98,122). Belongia *et al.* (2009) informó de que la efectividad de la vacuna antigripal fue inferior al 25% en las estaciones con pobre concordancia antigénica, mientras que se estima que es del 50 al 95% para las estaciones con buena concordancia antigénica con las cepas vacunales.

Todavía tenemos que investigar por qué el efecto protector fue mayor en los pacientes vacunados con ambas vacunas, la vacuna trivalente estacional 2010-2011 y la monovalente pandémica de 2009.

El hecho de que, desde abril de 2009, la cepa A/California/07/2009 de la gripe haya estado circulando con cambios antigénicos menores, y de que las cepas de la vacuna no se hayan modificado en las últimas dos temporadas, podría estar relacionado con el mayor efecto protector observado en los pacientes vacunados con ambas vacunas, en los que la segunda dosis actúa como un “booster”, del que también han informado otros autores(58,131,138).

El modesto efecto protector de la vacuna trivalente estacional de 2010-2011 contra la infección por gripe B, que no se explica por una falta de concordancia antigénica, fue inferior a la descrita en el análisis intra-estacional llevada a cabo en febrero de 2011. De hecho, para la efectividad preliminar de la vacuna de la gripe contra las infecciones por gripe A(H3) y las infecciones por gripe B, solo registramos un 39% de los casos totales de gripe B reclutados en el estudio. Las estimaciones están en consonancia con las descritas para esta temporada en otros países europeos con un co-circulación de virus A(H1N1)pdm2009 y de la gripe B(134). También concordaban con la efectividad de la vacuna antigripal medida durante las anteriores temporadas de gripe con un co-circulación de virus de la gripe de tipo A y B que fueron del 49% al 84%(74,139). Sin embargo, esta baja efectividad de la vacuna de la gripe contra la infección por virus de la gripe B podría estar relacionada con las importantes diferencias de edad que se observan entre los casos contagiados de gripe B y los sujetos de control negativos en la pruebas. Esto sugiere que el grupo de controles negativos en las pruebas no puede ser el más adecuado para los casos de

gripe B, por lo que podrían ser necesarios estudios adicionales para comparar la efectividad de la vacuna usando diferentes grupos de control con el fin de validar los resultados con el estudio caso y controles negativos.

Los controles comunitarios pueden diferir significativamente con relación a las enfermedades subyacentes(140). La presencia de un mayor grado de enfermedades subyacentes en los casos que en los sujetos de control podría conducir a una infraestimación de la efectividad de la vacuna antigripal. En nuestra población de estudio, esta variable no es una variable de confusión; ya que la proporción de personas que presentaban alguna enfermedad crónica fue similar entre los controles que entre los casos confirmados de gripe A(H1N1)pdm2009 o gripe B ($p > 0,05$). Además, la inclusión de esta variable en el modelo de regresión no afectan a las estimaciones de efectividad ajustada de la vacuna antigripal (prueba de Wald, $p = 0,6788$). Sin embargo, a pesar de que pudimos controlar la presencia de varios factores de confusión que se describen en la literatura científica, no podemos excluir que hubiera aún más confusión residual proveniente de otros factores de confusión.

Este estudio presentó algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra no era adecuada para algunos análisis de subgrupos, como las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal contra la infección por gripe B y las estimaciones en los grupos de riesgos elegibles para la vacunación. Asimismo, no pudimos evaluar la efectividad de la vacuna antigripal por grupos de edad y por marca de vacuna utilizada. En segundo lugar, la baja cobertura de vacunación contra la gripe estacional conllevó un pequeño número de casos vacunados. En tercer lugar, finalmente, como en

cualquier estudio observacional, los sesgos(76,141,142) podrían influir en los resultados del estudio cycEVA.

Los médicos de familia participantes tomaron muestras de manera sistemática a los pacientes del estudio con el fin de evitar sesgos de selección que se sabe se producen en los estudios basados en la vigilancia epidemiológica(92,143). Para reducir la probabilidad de errores de clasificación por resultado, restringimos el análisis a los pacientes con síndrome gripal de los que se tomaron muestras a más tardar ocho días después de la aparición de los síntomas de la enfermedad(144). Las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal en este análisis restringido no cambiaron con respecto a aquellos restringidos un período menor de cuatro días. Además, en nuestro estudio, en más del 95% de los pacientes con síndrome gripal las muestras se tomaron menos de cuatro días después de la aparición de los síntomas.

Los resultados obtenidos en el estudio cycEVA siempre estuvieron de acuerdo con aquellos del estudio conjunto I-MOVE y con los de otros países europeos que utilizaron la misma metodología. Proporcionar información válida temprana a las autoridades sanitarias encargadas de la salud pública(82) ha sido útil para orientar las decisiones sobre las recomendaciones para las medidas de salud pública que habían de tomarse.

6. CONCLUSIONES

6.1. Conclusiones en la etapa prepandémica

6.1.1. Estimación con carácter anual de la efectividad de la vacuna antigripal en ancianos mediante la Red Española de Vigilancia de la Gripe - Estudios piloto de caso y controles con diferentes grupos control, España, temporada 2008-2009

Los resultados del estudio sugieren un efecto protector de la vacuna contra la gripe en 2008-2009 en los casos de gripe atendidos por asistencia primaria y confirmados por laboratorio en España en mayores de 64 años. Los estudios de casos y controles negativos y el método de *screening* son factibles desde el punto de vista operativo para proporcionar estimaciones periódicas de la efectividad de la vacuna antigripal estacional en las personas mayores. El método de *screening* utiliza menos recursos, pero podría infraestimar la efectividad de la vacuna y no puede controlar por los factores de confusión. El método de *screening* y el diseño con los controles negativos podrían llevarse a cabo a largo plazo para el seguimiento de la efectividad de la vacuna antigripal, pero sería necesario realizarlos en otras temporadas para entender mejor sus limitaciones y para realizar una mejor interpretación de los resultados de ambos métodos.

Dado que la cepa de gripe pandémica estuvo circulando en la temporada siguiente 2009-2010, se han estimado las EV de las vacunas estacional y pandémica utilizando estos dos métodos. Se incluyeron todos los grupos de edad a los que iban dirigidas las vacunas y se aumentó el tamaño de la muestra para mejorar la precisión de las estimaciones. La experiencia de la temporada 2008-2009 nos ayudó a afrontar mejor los retos de la temporada pandémica 2009-2010.

6.2. Conclusiones en la etapa pandémica

6.2.1. Actividad de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 durante el verano de 2009. Efectividad de la vacuna trivalente 2008-2009 contra la pandemia de gripe en España

El sistema español de vigilancia de la gripe fue capaz de adaptarse rápidamente a las exigencias nacionales e internacionales para la vigilancia de la gripe pandémica A(H1N1)pdm2009, convirtiéndose en una herramienta esencial para supervisar la pandemia en España. Con el fin de hacer frente al este desafío, se incrementó el número de médicos centinela y de población cubierta por el sistema. Además, se introdujo la toma de muestras sistemática de los pacientes con síndrome gripal. Si se mantuviesen estas mejoras en el sistema de vigilancia de la gripe, ello ayudaría a una mejor supervisión y proporcionaría información más precisa sobre la actividad gripal en las olas estacionales o pandémicas futuras.

Basándonos en el sistema de vigilancia de la gripe, fue posible evaluar la efectividad de la vacuna estacional 2008-2009 contra la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009, que no reveló ningún efecto. El fortalecimiento de la recogida sistemática de información, incluyendo datos sobre los principales factores de confusión, proporcionaría estimaciones más exactas acerca de la efectividad de la vacuna de la gripe. Dado que no se esperaba ningún efecto de la vacuna estacional, en España se recomendó la vacunación con la vacuna pandémica monovalente para evitar las consecuencias relacionadas con la pandemia de gripe (Ministerio de Sanidad). La campaña de vacunación estacional comenzó en septiembre de 2009 y la campaña de vacunación con la

vacuna antigripal pandémica, en noviembre de 2009. En las próximas temporadas, el sistema de vigilancia continuó siendo la base para monitorizar la efectividad de la vacuna antigripal.

6.2.2. Utilizar los datos de vigilancia para estimar la efectividad de la vacuna pandémica contra la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 confirmada por el laboratorio: dos estudios de casos y controles, España, temporada 2009-2010

El sistema de vigilancia centinela de la gripe en España permitió la estimación de la efectividad de la vacuna antigripal pandémica durante una temporada con una gran carga de trabajo para los médicos centinelas. Los resultados de ambos estudios sugirieron un posible efecto protector de la vacuna monovalente contra la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 confirmada por laboratorio, mayor cuando aparece recogida la fecha de vacunación y cuando se tienen en cuenta algunos factores de confusión importantes. Esto implica que el sistema rutinario de vigilancia de la gripe proporciona estimaciones fiables y podría ser utilizado para las estimaciones de efectividad de la vacuna antigripal, si la recogida de datos se mejorase teniendo en cuenta la fecha de vacunación y algunos otros factores de confusión potenciales.

La temporada pandémica 2009-2010 representó un desafío para los estudios de efectividad de la vacuna antigripal debido a que la disponibilidad de la vacuna monovalente se retrasó a después del pico de la pandemia y a la baja cobertura de vacunación antigripal pandémica. La repetición de ambos estudios en las próximas temporadas y el uso de estudio cycEVA como un subconjunto

de validación de la totalidad del sistema de vigilancia proporcionaría más información al extraer conclusiones sobre la efectividad de la vacunación contra la gripe en España.

6.3. Conclusiones en la etapa postpandémica

6.3.1. Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe en la temporada 2010-2011 en España: resultados preliminares de un estudio de casos y controles

El estudio cycEVA fue capaz de proporcionar un cálculo preliminar intra-estacional de la efectividad de la vacuna estacional tras nueve semanas desde el comienzo de la epidemia. Esto sugirió un efecto protector de la vacuna contra todos los tipos de virus de la gripe. Este efecto también se observó en el grupo de aquellas personas elegibles para la vacunación; sin embargo, el efecto fue menor que el comunicado en el campaña anterior(129). También se demuestra que es posible realizar estimaciones intra-estacionales de la efectividad de la vacuna mediante la realización de estudios observacionales, con un aceptable esfuerzo adicional, en el marco de un sistema de vigilancia de gripe bien organizado que cumpla los criterios de la Red Europea de Vigilancia de la Gripe.

El estudio cycEVA continuó en España en la temporada 2010-2011 reclutándose los casos de síndrome gripal porque todavía se estaban registrándose una circulación esporádica de virus de la gripe en las regiones participantes. Por lo tanto, al final de la temporada se esperaban un tamaño de la muestra que permita realizar estimaciones más precisas de la efectividad de

la vacuna así como controlar otros factores de confusión que se sabe que influyen en la efectividad de la vacuna. Además, el estudio multicéntrico I-MOVE, en el que se ponen en común los datos de ocho países europeos, entre ellos España, podría presentar estimaciones aún más precisas.

6.3.2. Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe de la temporada 2010-2011 en España: estudio cycEVA

La vacuna antigripal trivalente estacional de la temporada 2010-2011 mostró moderada efectividad en la prevención de los síndromes gripales confirmados en laboratorio en general y por tipo y subtipo de gripe durante una temporada con una buena concordancia antigénica de las cepas de la vacuna.

La coherencia entre las estimaciones de la efectividad de la vacuna intra-estacional y las de fin de temporada apoya la viabilidad de la generación y difusión de estimaciones preliminares de la efectividad de la vacuna de la gripe, mientras la circulación del virus todavía continúa. El estudio cycEVA pudo proporcionar estimaciones de efectividad de la vacuna de la gripe de forma anual contribuyendo a orientar las políticas nacionales de salud pública además de, como parte de la red I-MOVE, las decisiones de salud pública en el ámbito de la UE. Asimismo, el estudio tuvo un buen comportamiento en el marco del asentado sistema de vigilancia centinela de gripe en España, lo que supone un valor añadido para la vigilancia de la gripe. Al repetir el estudio en las próximas temporadas seremos capaces de investigar otros aspectos relacionados con la efectividad de la vacuna de la gripe utilizando los datos de vigilancia epidemiológica.

7. RESUMENES

7.1. Resumen: etapa prepandémica

7.1.1. Estimación con carácter anual de la efectividad de la vacuna antigripal en ancianos mediante la Red Española de Vigilancia de la Gripe - Estudios piloto de caso y controles con diferentes grupos control, España, temporada 2008-2009

Objetivo: Se ha llevado a cabo un estudio de casos y controles y un estudio por el método de *screening* para evaluar la efectividad de la vacuna antigripal en el grupo de edad de ≥ 65 años, utilizando los datos proporcionado por el Sistema Español de Vigilancia Centinela de la Gripe (SVGE).

Métodos: Los casos (de gripe, con confirmación en laboratorio) se compararon con los pacientes de síndrome gripal cuyos resultados de laboratorio dieron negativos para gripe (con prueba negativa) y los pacientes que no habían sufrido síndrome gripal desde el comienzo de la temporada (sin síndrome gripal). Para el método de *screening*, se comparó la cobertura de vacunación de los casos con la cobertura de vacunación de la población de referencia que atiende los médicos centinela.

Resultados: Los resultados sugieren un efecto protector en ancianos de la vacuna contra la gripe confirmada en el laboratorio en la temporada 2008-2009.

Conclusiones: El método de *screening* y los diseños con controles negativos permiten estimar la efectividad de la vacuna antigripal con datos provenientes exclusivamente del sistema de vigilancia de la gripe.

7.2. Resumen: etapa pandémica

7.2.1. Actividad de la pandemia de gripe A(H1N1)pdm2009 durante el verano de 2009. Efectividad de la vacuna trivalente 2008-2009 contra la pandemia de gripe en España

Antecedentes: El Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE) continuó y reforzó su actividad durante el verano de 2009 con el objetivo de vigilar la evolución de la pandemia en España. Los objetivos del trabajo fueron de describir la actividad de la gripe pandémica en España de mayo a septiembre de 2009 y estimar la efectividad de la vacuna antigripal estacional 2008-2009 frente a casos confirmados de gripe pandémica A(H1N1)pdm2009.

Métodos: Se utilizaron datos del SVGE para presentar la evolución de la pandemia por virus A(H1N1)pdm2009 fuera de la temporada de vigilancia 2008-2009. Para el estudio de la efectividad de la vacuna antigripal se comparó el estado vacunal de los casos de gripe pandémica confirmados por laboratorio con el de los casos negativos para el virus de la gripe (controles negativos).

Resultados: El primer caso confirmado de virus pandémico se notificó en la semana 20/2009. La incidencia de gripe aumentó paulatinamente durante el periodo estudiado y sobrepasó el umbral basal en la semana 38/2009. La proporción de virus A(H1N1)pdm2009 detectada por el SVGE fue del 14% en la semana 20 y aumentó rápidamente, llegando a alcanzar el 90% en la semana 34/2009. La efectividad ajustada de la vacuna antigripal 2008-2009 frente a casos confirmados de gripe pandémica fue del 12% (-30; 41).

Conclusiones: El SVGE se adaptó y mejoró de forma rápida a las exigencias nacionales e internacionales de vigilancia de la pandemia. Esta mejora supone

información más precisa y de calidad en futuras olas epidémicas/ pandémicas. Con los datos obtenidos en vigilancia no se pudo demostrar alguna efectividad de la vacuna antigripal 2008-2009 frente a los casos de gripe pandémica confirmados por laboratorio.

7.2.2. Utilizar los datos de vigilancia para estimar la efectividad de la vacuna pandémica contra la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 confirmada por el laboratorio: dos estudios de casos y controles, España, temporada 2009-2010

Antecedentes: Los médicos del Sistema español de Vigilancia Centinela de la Gripe comunican los casos de síndrome gripal que atienden en sus consultas además de tomarles muestras de forma sistemática. Dentro del sistema de vigilancia, algunas regiones españolas participaron también en un estudio observacional cuyo objetivo era estimar la efectividad de la vacuna contra la gripe (estudio cycEVA). Durante la temporada 2009-2010, se estimó la efectividad de vacuna contra la gripe pandémica utilizando tanto los datos de vigilancia de la gripe como el estudio cycEVA.

Métodos: Llevamos a cabo dos estudios de casos y controles usando un diseño de casos y controles negativos, entre las semanas 48/2009 y 8/2010 de la temporada pandémica. El estudio basado en la vigilancia epidemiológica incluyó a todos los pacientes a los que se tomaron muestras en el sistema de vigilancia centinela. El estudio cycEVA incluyó a pacientes de los que se tomaron muestras de siete comunidades autónomas españolas. Los casos

eran pacientes con gripe pandémica A(H1N1)pdm2009 confirmada en el laboratorio. Los controles eran aquellos pacientes con síndrome gripal que dieron un resultado negativo en las pruebas para cualquier tipo de virus de la gripe. Las variables recogidas en los dos estudios incluyeron datos demográficos, estado de vacunación, resultados de laboratorio, enfermedades crónicas y embarazo. Además, el cuestionario cycEVA recogió datos sobre la vacunación antigripal previa, tabaquismo, existencia de trastornos funcionales, hospitalizaciones, visitas al médicos de familia y obesidad. Utilizamos la regresión logística para calcular las *odds ratios* ajustadas y la efectividad de la vacuna contra la gripe pandémica como $(1-OR)*100$.

Resultados: Se incluyeron 331 casos y 995 controles en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica y a 85 casos y 351 controles en el estudio cycEVA. Se detectaron nueve (2,7%) fallos vacunales en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica y dos (2,4%) en el estudio cycEVA, respectivamente. Ajustando las variables recogidas en la base de datos de la vigilancia epidemiológica y el mes de toma de muestras, la efectividad de la vacuna contra la gripe pandémica fue del 62% (95% intervalo de confianza (IC): -5; 87). La efectividad de la vacuna en el estudio cycEVA fue del 64% (95% IC: -225; 96) al ajustar por variables comunes con el sistema de vigilancia, y del 75% (IC 95%: -293; 98) ajustando para todas las variables recogidas.

Conclusiones: Las estimaciones puntuales de la efectividad de la vacuna antigripal pandémica sugirieron un efecto protector de la vacuna pandémica contra la gripe A(H1N1)pdm2009 confirmada en laboratorio en la temporada 2009-2010. Ambos estudios estuvieron limitados por la baja cobertura de vacunación y el inicio tardío de la campaña de vacunación. La vigilancia

rutinaria de la gripe proporciona estimaciones fiables y podría utilizarse para estudios de efectividad de la vacuna de la gripe en las próximas temporadas si se tuvieran en cuenta las limitaciones del sistema de vigilancia.

7.3. Resumen: etapa postpandémica

7.3.1. Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe en la temporada 2010-2011 en España: resultados preliminares de un estudio de casos y controles

Se presentó los resultados preliminares de un estudio de casos y controles que evalúa la efectividad de la vacuna antigripal en España desde la semana 50/2010 hasta la semana 6/2011. La efectividad ajustada de la vacuna en la prevención de la gripe debida a cualquier tipo de virus de la gripe confirmada en laboratorio fue de 50% (IC 95%: de -6 a 77%) en el caso de la vacuna trivalente estacional y de 72% (IC 95%: 7; 92%) tanto para la vacuna trivalente estacional como para la vacuna monovalente pandémica, lo que sugiere un menor efecto protector de la vacunación estacional que el que se comunicó en la temporada anterior.

7.3.2. Efectividad de la vacuna trivalente de la gripe de la temporada 2010-2011 en España: estudio cycEVA

Antecedentes: En España, la efectividad de la vacuna de la gripe se ha estimado en tres años (2008-2011) utilizando un estudio observacional (estudio cycEVA) que se llevó a cabo en el marco del Sistema español de Vigilancia Centinela de la Gripe. El objetivo del mismo era medir la efectividad de la

vacuna estacional trivalente en la prevención de la del síndrome gripal confirmado en laboratorio por gripe a finales de la temporada 2010-2011.

Métodos: Hemos llevado a cabo un estudio de casos y controles negativos entre las semanas 50/2010 y 12/2011. Los casos eran aquellos de síndrome gripal confirmados por gripe en laboratorio y los controles eran aquellos casos que daban negativo en las pruebas de laboratorio. Los médicos centinela recogieron datos acerca de las características demográficas y clínicas, su estado de vacunación y sobre covariables relacionadas con factores de confusión asociados con la efectividad de la vacuna de la gripe. Calculamos la *odds ratio* ajustada utilizando la regresión logística y la efectividad de la vacuna de la gripe como $(1 - OR) \times 100$.

Resultados: La efectividad ajustada de la vacuna de la gripe contra la infección por A(H1N1)pdm2009 fue del 46% (intervalo de confianza 95% (IC 95%): 0;72). En aquellos pacientes infectados con A(H1N1)pdm2009 que habían recibido tanto la vacuna antigripal trivalente estacional de 2010-2011 como la vacuna pandémica monovalente de 2009, la efectividad de la vacuna antigripal fue del 74% (95% IC: 13; 93). La efectividad ajustada de la vacuna antigripal contra la infección por virus B fue del 23% (95% IC: -180; 79).

Conclusiones: La vacuna antigripal trivalente 2010-2011 mostró una efectividad moderada para la prevención de la infección por gripe confirmada en laboratorio. Las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal fueron mayores en aquellos pacientes que habían recibido tanto la vacuna estacional trivalente 2010-2011 como la vacuna pandémica monovalente 2009.

8. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: El descubrimiento de la variabilidad antigénica y la intervención aplicada. Reproducido y adaptado del Kilborne *et al*(25).

Tabla 2: Descripción de los casos de síndrome gripal positivos en el laboratorio (43 casos) y de los controles negativos (36 controles), temporada de gripe 2008-2009, España.

Tabla 3: Descripción de casos y del grupo control sin síndrome gripal (43 pares: 43 casos y 86 controles), temporada de gripe 2008-2009, España.

Tabla 4: Número de síndromes gripales centinela analizados, proporción de síndromes gripales de los que se tomaron muestras, proporción de gripe pandémica y de casos vacunados y controles, y *odds ratio* (OR) correspondiente por grupos de edad, entre mayo y septiembre de 2009, España.

Tabla 5: Características de los casos de gripe confirmados en el laboratorio (n=331) y de los controles negativos (n=995) en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica, temporada 2009-2010, España.

Tabla 6: Efectividad de la vacuna antigripal pandémica en el estudio basado en la vigilancia y en el estudio cycEVA, temporada 2009-2010, España.

Tabla 7: Características de los casos de gripe confirmados en el laboratorio (n=85) y de los controles negativos (n=351) en el estudio cycEVA^a, temporada 2009-2010, España.

Tabla 8: Características de los casos de gripe con cualquier tipo de virus de la gripe (n = 618) y controles negativos (n = 443), estudio cycEVA, España, entre la semana 50/2010 y la semana 6/2011.

Tabla 9: Estimaciones intra-estacionales acerca de la prevención de la infección por gripe A(H1N1)pdm2009 mediante la vacuna trivalente 2010-2011 contra la gripe estacional y de la vacuna monovalente pandémica 2009-2010, España, desde la semana 50/2010 hasta la semana 6/2011.

Tabla 10: Características de los casos confirmados de gripe A(H1N1)pdm09 (n= 574), B (n = 181) y de los controles con prueba negativa (n = 591), estudio cycEVA 2010-2011, España.

Tabla 11: Efectividad de la vacuna antigripal trivalente estacional 2010-2011 contra todas las infecciones por gripe, por infecciones por gripe A(H1N1)pdm2009, por infecciones por gripe B en todos los pacientes (Todos los pacientes) y en los grupos elegibles para la vacunación (Elegibles para la vacunación), estudio cycEVA 2010-2011, España.

Tabla 12: Efectividad de la vacuna antigripal trivalente estacional 2010-2011 y de la vacuna pandémica monovalente contra las infecciones por gripe A(H1N1)pdm09 en todos los pacientes (Todos los pacientes) y en los grupos elegibles para la vacunación (Elegibles para la vacunación), estudio cycEVA 2010-2011, España.

9. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Número de casos de síndrome gripal (N = 44) y de controles negativos (N = 53) incluidos en el estudio por semana e incidencia de síndromes gripales por semana según lo comunicado por el Sistema español de Vigilancia Centinela de la Gripe, temporada 2008-2009, España.

Figura 2: Efectividad cruda y ajustada de la vacuna antigripal frente la gripe confirmada por el laboratorio en el grupo de edad ≥ 65 años por diseño de estudio, temporada 2008-2009, España.

Figura 3: Tasa de incidencia semanal de la gripe y proporción de muestras positivas de gripe del sistema centinela. Temporada 2008-2009, España (Fuente: SVGE).

Figura 4: Casos confirmados por el laboratorio de gripe A(H1N1)pdm2009 y controles negativos, mayo-septiembre de 2009, España. (Fuente: SVGE).

Figura 5: Casos de síndrome gripal (n=1326) en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica e incidencia de síndromes gripales a escala nacional, temporada 2009-2010, España. *Casos positivos de gripe pandémica confirmados en laboratorio (en rojo), controles negativos en las pruebas de laboratorio (en gris con cuadrícula) e incidencia del síndrome gripal por cada 100.000 habitantes a escala nacional (línea azul) por semana de toma de muestras en el estudio basado en la vigilancia epidemiológica.*

Figura 6: Casos de síndrome gripal (n = 436) en el estudio cycEVA e incidencia de síndromes gripales en las comunidades participantes, temporada 2009-2010, España. *Casos positivos de gripe pandémica confirmados en*

laboratorio (en rojo), controles negativos en las pruebas de laboratorio (en gris con cuadrícula) e incidencia de síndrome gripal/100.000 habitantes en las siete comunidades participantes de España (línea azul) por semana de toma de muestra en el estudio cycEVA.

Figura 7: Casos de gripe confirmados por un laboratorio (n = 629) y controles cuyas pruebas dieron negativas (n = 449) entre los pacientes con síndrome gripal por semana de toma de muestras, estudio cycEVA, entre la semana 50/2010 y la semana 6/2011 e incidencia semanal del síndrome gripales, entre la semana 40/2010 y la semana 6/2011 en España. (Fuente: Estudio cycEVA y Sistema español de Vigilancia de la Gripe, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, España).

Figura 8: Diagrama de flujo de exclusión de datos y resultados de los análisis, estudio cycEVA, España, entre la semana 50/2010 y la semana 6/2011.

Figura 9: Diagrama de flujo de exclusión de datos y resultados de análisis, estudio cycEVA 2010–2011, España.

Figura 10: Controles negativos (n=591) y casos de gripe (N=778) por tipo/subtipo, e incidencia por semana epidemiológica, estudio cycEVA 2010-2011, España.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Heyman D. Control of Communicable Diseases Manual. 19th edition. Washington DC: American Public Health Association; 2008.
2. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med.* 2000;51:407–21.
3. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Nov;44 Suppl B:3–9.
4. Monto AS. Epidemiology and virology of influenza illness. Based on a presentation by Arnold S. Monto, MD. *Am J Manag Care.* 2000 Mar;6(5 Suppl):S255–264.
5. Fouchier RAM, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol.* 2005 Mar;79(5):2814–22.
6. Tong S, Li Y, Rivaille P, Conrardy C, Castillo DAA, Chen L-M, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 Mar 13;109(11):4269–74.
7. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New World Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses. Subbarao K, editor. *PLoS Pathogens.* 2013 Oct 10;9(10):e1003657.
8. World Health Organisation. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 4 July 2013. Available from: http://www.who.int/entity/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_H_A_interface_03July13.pdf
9. World Health Organisation. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012 Nov 23;87(47):461–76.
10. Nelson MI, Holmes EC. The evolution of epidemic influenza. *Nat Rev Genet.* 2007 Mar;8(3):196–205.
11. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine.* 2007 Sep 28;25(39-40):6852–62.
12. Finkenstädt BF, Morton A, Rand DA. Modelling antigenic drift in weekly flu incidence. *Stat Med.* 2005 Nov 30;24(22):3447–61.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 11: Influenza. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation; 2012 [cited 2014 Feb 15]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html#epi>
14. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000 Nov 27;160(21):3243–7.
15. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet.* 2003 Nov 22;362(9397):1733–45.
16. Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1410–6.

17. Organización Mundial de la Salud. Gripe estacional Nota descriptiva N°211, Abril de 2009. [cited 2013 Aug 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/index.html>
18. Ministerio de Sanidad y Política Social. Recomendaciones para la prevención de la infección en los centros sanitarios ante casos de infección por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) o de la gripe estacional. 2009.
19. Instituto de Salud Carlos III. Informes anuales y semanales de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Available from: www.isciii.es/cne-gripe-infsemanal
20. De Juanes JR, Cisterna R, Sanz J, Magaz S, Badia X. [Efficiency of influenza vaccination in the working population in Spain]. *Gac Sanit.* 2006 Apr;20(2):101–7.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Aug 27;59(33):1057–62.
22. N. López-Perea, L. Simón, T. López-Cuadrado, A. Larrauri, S. de Mateo. Estimación de la mortalidad atribuible a gripe estacional en España. Tempradas 1980-2008. *Bol Epidemiol Sem.* 2011;19(11):150–63.
23. World Health Organisation. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). [cited 2013 Aug 23]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
24. World Health Organisation, WHO Interim Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza (July 2012). Available from: <http://www.who.int/influenza/resources/documents/INFSURVMANUAL.pdf>
25. European Centre for Disease Prevention and Control. European Influenza Surveillance Network (EISN) [cited 2012 Jul 9]. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/index.aspx>
26. ISCIII Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Influenza surveillance system in Spain. Available from: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>
27. Larrauri A, de Mateo S. Characterisation of swabbing for virological analysis in the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System during four influenza seasons in the period 2002-2006. *Euro Surveill.* 2007 May;12(5):E5–6.
28. World Health Organisation. Influenza vaccines - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002;77(28):230–9.
29. World Health Organisation. Influenza vaccines - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005;80(33):279–87.
30. World Health Organisation. A Description of the Process of Seasonal and H5N1 Influenza Vaccine Virus Selection and Development (Draft). Available from: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_vaccine-virus_selection/en/index.html
31. Kilbourne E. *A Race with Evolution: A History of Influenza Vaccines* in Plotkin et al, *Vaccine*. 3rd edition.
32. 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 Mar;175(1):59–68.

33. World Health Organisation, Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season, 21 February 2013. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/index.html.
34. World Health Organization. Influenza vaccine viruses and reagents. Available from: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>
35. World Health Organization. Las etapas de la fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica y su duración. Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 7). Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/es/index.html
36. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;333:43–82.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination strategies. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx
38. Nicholl A, Ciancio B, Tsoleva S, Blank P, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(43). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19018>
39. Ministerio de Sanidad y Política Social. Recomendaciones para la vacunación antigripal. Available from: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm#prevencion>
40. Mato Chaín G, Mariano Lázaro A, Alcudia Pérez F, Verdejo Bravo C. [Flu vaccination in the elderly]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011 Apr;46(2):89–95.
41. World Health Organisation, Resolution of the World Health Assembly WHA 56.1 19. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics, 56th WHA. 10th plenary meeting, 28 May 2003.
42. European Commission, Recomendación del Consejo Europeo de 22 de diciembre de 2009 sobre la vacunación contra la gripe estacional (Texto pertinente a efectos del EEE) (2009/1019/UE).
43. Vasquez Fernandez S. Desigualdades en la recomendación o el consejo médico de la vacuna antigripal en la población adulta,. *Vacunas;* 2006; 07:108-15 [Internet]. Available from: <http://zl.elsevier.es/es/revista/vacunas-investigacion-practica-72/desigualdades-recomendacion-o-consejo-medico-vacuna-antigripal-13094174-originales-2006>
44. World Health Organisation. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations; 2004.
45. National Research Council. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality.* Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
46. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20-21 June 2002. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002 Nov 22;77(47):389–94.
47. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33536.

48. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013 Jul 12;
49. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):99–117.
50. Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. *Vaccine*. 2010 Oct 28;28(46):7381–8.
51. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine*. 2008 Sep 12;26 Suppl 4:D17–22.
52. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36–44.
53. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis*. 2010 Jun 1;201(11):1607–10.
54. Halloran E, Longini IM, Struchiner CJ. Design and analysis of vaccine studies. New York: Springer; 2010.
55. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1055–68.
56. Hardelid P, Fleming DM, McMenamin J, Andrews N, Robertson C, Sebastian Pillai P, et al. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A(H1N1)2009 infection in England and Scotland 2009-2010. *Euro Surveill*. 2011;16(2).
57. Hardelid P, Fleming DM, Andrews N, Barley M, Durnall H, Mangtani P, et al. Effectiveness of trivalent and pandemic influenza vaccines in England and Wales 2008-2010: results from a cohort study in general practice. *Vaccine*. 2012 Feb 8;30(7):1371–8.
58. Castilla J, Moran J, Martínez-Artola V, Reina G, Martínez-Baz I, García Cenoz M, et al. Effectiveness of trivalent seasonal and monovalent influenza A(H1N1)2009 vaccines in population with major chronic conditions of Navarre, Spain: 2010/11 mid-season analysis. *Euro Surveill*. 2011;16(7).
59. Castilla J, Martínez-Artola V, Salcedo E, Martínez-Baz I, Cenoz MG, Guevara M, et al. Vaccine effectiveness in preventing influenza hospitalizations in Navarre, Spain, 2010-2011: cohort and case-control study. *Vaccine*. 2012 Jan 5;30(2):195–200.
60. Kavanagh K, Robertson C, McMenamin J. Estimates of influenza vaccine effectiveness in primary care in Scotland vary with clinical or laboratory endpoint and method-Experience across the 2010/11 season. *Vaccine*. 2013 Sep 23;31(41):4556–63.
61. Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1991 Feb 15;133(4):323–31.
62. Valenciano M, Ciancio B, I-MOVE study team. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. *Euro Surveill*. 2012;17(39).
63. Nunes B, Machado A, Pechirra P, Falcão I, Gonçalves P, Conde P, et al. Efetividade da vacina antigripal na época 2010-2011 em Portugal: resultados do projeto EuroEVA. [Influenza vaccine effectiveness during the 2010-2011 season in Portugal: results of the EuroEVA project]. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2012;28:271–84.

64. Pelat C, Falchi A, Carrat F, Mosnier A, Bonmarin I, Turbelin C, et al. Field effectiveness of pandemic and 2009-2010 seasonal vaccines against 2009-2010 A(H1N1) influenza: estimations from surveillance data in France. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e19621.
65. Seyler T, Bella A, Puzelli S, Donatelli I, Rizzo C, screening method working group. Estimating pandemic vaccine effectiveness in two Italian regions using the screening method, 2009-2010. *Vaccine*. 2012 Jan 5;30(2):109–11.
66. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013 Apr 19;31(17):2165–8.
67. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med*. 1980 Sep 4;303(10):549–52.
68. Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol*. 1999 Jun 1;149(11):981–3.
69. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1165–74.
70. Skowronski DM, Gilbert M, Tweed SA, Petric M, Li Y, Mak A, et al. Effectiveness of vaccine against medical consultation due to laboratory-confirmed influenza: results from a sentinel physician pilot project in British Columbia, 2004-2005. *Can Commun Dis Rep*. 2005;31(18):181–91.
71. 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 Jan 15;199(2):159–67.
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness--United States, January 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Jan 18;62(2):32–5.
73. Kelly H, Carville K, Grant K, Jacoby P, Tran T, Barr I. Estimation of influenza vaccine effectiveness from routine surveillance data. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e5079.
74. Fielding JE, Grant KA, Papadakis G, Kelly HA. Estimation of type- and subtype-specific influenza vaccine effectiveness in Victoria, Australia using a test negative case control method, 2007-2008. *BMC Infect Dis*. 2011;11:170.
75. De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, Ambrose CS. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill*. 2013;18(37).
76. Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol*. 2007 Jun;36(3):623–31.
77. Sundaram ME, McClure DL, Vanwormer JJ, Friedrich TC, Meece JK, Belongia EA. Influenza Vaccination is Not Associated with Detection of Non-Influenza Respiratory Viruses in Seasonal Studies of Influenza Vaccine Effectiveness. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun 6;
78. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine*. 2013 Jun 26;31(30):3104–9.

79. Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A, cycEVA Study Team. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network--pilot case-control studies using different control groups, 2008-2009 season, Spain. *Vaccine*. 2010 Apr 1;28(16):2903–7.
80. Larrauri A, Savulescu C, Jiménez-Jorge S, Pérez-Breña P, Pozo F, Casas I, et al. Influenza pandemic (H1N1) 2009 activity during summer 2009. Effectiveness of the 2008-9 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain. *Gac Sanit*. 2011 Feb;25(1):23–8.
81. Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Pozo F, Casas I, Breña PP, et al. Using surveillance data to estimate pandemic vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza A(H1N1)2009 infection: two case-control studies, Spain, season 2009-2010. *BMC Public Health*. 2011;11:899.
82. Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Ledesma J, Pozo F, Casas I, et al. Effectiveness of the 2010/11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case-control study. *Euro Surveill*. 2011;16(11).
83. Jiménez-Jorge S, Savulescu C, Pozo F, de Mateo S, Casas I, Ledesma J, et al. Effectiveness of the 2010-11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: cycEVA study. *Vaccine*. 2012 May 21;30(24):3595–602.
84. O'Flanagan D, et al. National seasonal influenza vaccination survey in Europe Final report 2007. Available from <http://venice.cineca.org/Influenza Study Report v1.0.pdf>.
85. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, et al. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. *Euro Surveill*. 2008 Oct 23;13(43).
86. Valenciano M, Ciancio B, Moren A, Influenza Vaccine Effectiveness Working Group. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. *Euro Surveill*. 2008 Oct 23;13(43).
87. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004876.
88. Mazick A, Christiansen AH, Samuelsson S, Mølbak K. Using sentinel surveillance to monitor effectiveness of influenza vaccine is feasible: a pilot study in Denmark. *Euro Surveill*. 2006;11(10):254–6.
89. Uphoff H, Hauri AM, Schweiger B, Heckler R, Haas W, Grüber A, et al. [Estimation of influenza vaccine effectiveness using routine surveillance data]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2006 Mar;49(3):287–95.
90. Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Field investigation of influenza vaccine effectiveness on morbidity. *Vaccine*. 1998 Jun;16(9-10):893–8.
91. Nelson JC, Jackson ML, Weiss NS, Jackson LA. New strategies are needed to improve the accuracy of influenza vaccine effectiveness estimates among seniors. *J Clin Epidemiol*. 2009 Jul;62(7):687–94.
92. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):337–44.
93. Kissling E, Valenciano M, Falcao J, Larrauri A, Widgren K, Pitigoi D, et al. "I-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. *Euro Surveill*. 2009;14(44).

94. European Commission. Commission Decision 2009/363/EC of 30 April 2009 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. OJ L 110, 1.5.2008, p. 58.; Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:110:0058:0059:EN:PDF>.
95. World Health Organisation. Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2008–2009 northern hemisphere influenza season. Available from <http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2008-9north/en/index.html>.
96. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol.* 1993 Aug;22(4):742–6.
97. Quan P-L, Palacios G, Jabado OJ, Conlan S, Hirschberg DL, Pozo F, et al. Detection of respiratory viruses and subtype identification of influenza A viruses by GreeneChipResp oligonucleotide microarray. *J Clin Microbiol.* 2007 Aug;45(8):2359–64.
98. Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL, Mak A, Petric M, Li Y, et al. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. *Vaccine.* 2007 Apr 12;25(15):2842–51.
99. Jiménez S, de Mateo S, Salmeán I, Larrauri A. Characteristics of the epidemiological and virological information of the influenza sentinel surveillance system in Spain during Christmas period. *Gac Sanit;* 2009. p. 151.
100. Legrand J, Vergu E, Flahault A. Real-time monitoring of the influenza vaccine field effectiveness. *Vaccine.* 2006 Nov 10;24(44-46):6605–11.
101. Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation and Control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. *Euro Surveill.* 2009 May 14;14(19).
102. Ministry of Health and Social Policy, Spain. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe, Mayo 2005. Available at: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/pandemia/home.htm>.
103. Ministry of Health and Social Policy, Spain. Actualización del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. Diciembre 2006. *PlanGripeEspanol.pdf*.
104. World Health Organisation. Influenza A(H1N1)pdm2009. Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan [Internet]. 2009 [cited 2013 Sep 21]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090429/en/index.html
105. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance and studies in a pandemic: fourth meeting of the SSiaP working group. ECDC Meeting Report. Stockholm, July 2009. [Internet]. 2009. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Pages/Meeting Reports.aspx>.
106. World Health Organisation. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
107. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill.* 2009 Aug 6;14(31).

108. Gargiullo P, Shay D, Katz J. Effectiveness of 2008–09 trivalent influenza vaccine against 2009 pandemic influenza A (H1N1), United States, May–June 2009. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2009;58:1241–5.
109. Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, Jimenez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ*. 2009;339:b3928.
110. Savulescu C, Mateo S, Valenciano M, et al. Can we measure influenza vaccine effectiveness using a simple method? Comparing two study designs using data from the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System. Libro de ponencias de la European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2009). October 26-28, 2009. Stockholm, Sweden. 2009. p. 30.; 2009.
111. International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2- Defined). Barcelona: Masson SA (Spanish edition); 1988.
112. Clarke P. When can group level clustering be ignored? Multilevel models versus single-level models with sparse data. *J Epidemiol Community Health*. 2008 Aug;62(8):752–8.
113. Jiménez-Jorge S, De Mateo Ontañón S, Larrauri Cámara A, et al. Vigilancia de la gripe en España. Resumen de la temporada 2008–2009. *Bol Epidemiol Sem*. 2009;(17):145–52.
114. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and seasonal influenza viruses - New Zealand, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Aug 28;58(33):918–21.
115. Mayoral Cortes JM, Puell Gómez L, Pérez Morilla E, Gallardo García V, Duran Pla E, Fernandez Merino JC, et al. Behaviour of the pandemic H1N1 influenza virus in Andalusia, Spain, at the onset of the 2009-10 season. *Euro Surveill*. 2009;14(49).
116. Jiménez-Jorge S, Larrauri A, De Mateo S, et al. Vigilancia de la gripe en España. Resumen de la temporada 2007–2008. *Bol Epidemiol Sem*. (16):121–8.
117. Larrauri A, Jiménez-Jorge S, Salmeán I, et al. El Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE): trece años de información oportuna. Zaragoza. Spain: *Gac Sanit*.; 2009. p. 17.
118. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Sierra-Moros MJ, Martínez-Hernández D, de Miguel AG. Influenza vaccination coverages among Spanish children, adults and health care workers. *Infection*. 2006 Jun;34(3):135–41.
119. Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y, Oseroff C, Vaughan K, Salimi N, et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Dec 1;106(48):20365–70.
120. Janjua NZ, Skowronski DM, Hottes TS, De Serres G, Crowcroft NS, Rosella LC. Seasonal vaccine and H1N1. Selection bias explains seasonal vaccine's protection. *BMJ*. 2009;339:b4972.
121. Snacken R, Manuguerra JC, Taylor P. European Influenza Surveillance Scheme on the Internet. *Methods Inf Med*. 1998 Sep;37(3):266–70.
122. Fleming DM, Andrews NJ, Ellis JS, Bermingham A, Sebastianpillai P, Elliot AJ, et al. Estimating influenza vaccine effectiveness using routinely collected laboratory data. *J Epidemiol Community Health*. 2010 Dec;64(12):1062–7.

123. Skowronski DM, De Serres G, Dickinson J, Petric M, Mak A, Fonseca K, et al. Component-specific effectiveness of trivalent influenza vaccine as monitored through a sentinel surveillance network in Canada, 2006-2007. *J Infect Dis.* 2009 Jan 15;199(2):168–79.
124. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Protocol for case-control studies to measure pandemic and seasonal influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area Member States [Internet]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_TED_Influenza_AH1N1_Measuring_Influenza_Vaccine_Effectiveness_Protocol_Case_Control_Studies.pdf
125. Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010 May 6;15(18).
126. Simpson CR, Ritchie LD, Robertson C, Sheikh A, McMenamin J. Vaccine effectiveness in pandemic influenza - primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1)v vaccine. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(34):313–46.
127. Puig-Barberà J, Arnedo-Pena A, Pardo-Serrano F, Tirado-Balaguer MD, Pérez-Vilar S, Silvestre-Silvestre E, et al. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellón, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine.* 2010 Nov 3;28(47):7460–7.
128. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Hottes TS, Dickinson JA, Crowcroft N, et al. Effectiveness of AS03 adjuvanted pandemic H1N1 vaccine: case-control evaluation based on sentinel surveillance system in Canada, autumn 2009. *BMJ.* 2011;342:c7297.
129. Valenciano M, Kissling E, Cohen J-M, Oroszi B, Barret A-S, Rizzo C, et al. Estimates of pandemic influenza vaccine effectiveness in Europe, 2009-2010: results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) multicentre case-control study. *PLoS Med.* 2011 Jan;8(1):e1000388.
130. World Health Organization (WHO). Regional Office for Europe: European Health for All Database [Internet]. [cited 2010 Oct 22]. Available from: <http://data.euro.who.int/hfadb/>
131. Pebody R, Hardelid P, Fleming D, McMenamin J, Andrews N, Robertson C, et al. Effectiveness of seasonal 2010/11 and pandemic influenza A(H1N1)2009 vaccines in preventing influenza infection in the United Kingdom: mid-season analysis 2010/11. *Euro Surveill.* 2011;16(6).
132. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance report. Community Network of Reference Laboratories (CNRL) for Human Influenza in Europe. Influenza virus characterisation. Summary for Europe [Internet]. 2010. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/epidemiological_data/Pages/Influenza_virus_characterisation.aspx
133. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev.* 1988;10:212–41.
134. Kissling E, Valenciano M, Cohen JM, Oroszi B, Barret A-S, Rizzo C, et al. I-MOVE multi-centre case control study 2010-11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS ONE.* 2011;6(11):e27622.
135. Cheng AC, Kotsimbos T, Kelly HA, Irving LB, Bowler SD, Brown SGA, et al. Effectiveness of H1N1/09 monovalent and trivalent influenza vaccines against

hospitalization with laboratory-confirmed H1N1/09 influenza in Australia: a test-negative case control study. *Vaccine*. 2011 Oct 6;29(43):7320–5.

136. Van Buynder PG, Dhaliwal JK, Van Buynder JL, Couturier C, Minville-Leblanc M, Garceau R, et al. Protective effect of single-dose adjuvanted pandemic influenza vaccine in children. *Influenza Other Respi Viruses*. 2010 Jul;4(4):171–8.
137. Shay D, Belongia EA, Monto AS, Treanor J, Talbot HK, Gargiullo P. Effectiveness of U.S. influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines in preventing healthcare visits associated with RT-PCR-confirmed 2009 H1N1 infections. *Hong Kong*; 2010. p. 392.
138. Gilca V, De Serres G, Hamelin M-E, Boivin G, Ouakki M, Boulianne N, et al. Antibody persistence and response to 2010-2011 trivalent influenza vaccine one year after a single dose of 2009 AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine in children. *Vaccine*. 2011 Dec 9;30(1):35–41.
139. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2513–22.
140. Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A, Ohmit SE, Margulies JR, Arden NH, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1992 Aug 1;136(3):296–307.
141. Baxter R, Lee J, Fireman B. Evidence of bias in studies of influenza vaccine effectiveness in elderly patients. *J Infect Dis*. 2010 Jan 15;201(2):186–9.
142. Hak E, Verheij TJM, Grobbee DE, Nichol KL, Hoes AW. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Dec;56(12):951–5.
143. Comstock GW. Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case-control studies. *Epidemiol Rev*. 1994;16(1):77–89.
144. Hien TT, Boni MF, Bryant JE, Ngan TT, Wolbers M, Nguyen TD, et al. Early pandemic influenza (2009 H1N1) in Ho Chi Minh City, Vietnam: a clinical virological and epidemiological analysis. *PLoS Med*. 2010 May;7(5):e1000277.

11. VERSIÓN EN INGLÉS

11.1. General Introduction

1.1 Influenza: the disease and its etiologic agent

Influenza is an infectious disease caused by one of the influenza viruses found in birds and mammals. In humans, the virus affects all age groups and can result in a wide range of clinical forms from asymptomatic to severe clinical presentations and deaths(1).

Influenza virus is an RNA virus of *Orthomyxoviridae* family which comprises six genera: *Influenza A*, *B*, *C*, *Isavirus*, *Quarantivirus* and *Thogotovirus*. The influenza viruses A and B are the most frequent and important for public health. These viruses present an encapsulated structure with eight segments negative-sense, single-stranded RNA(2). Type A influenza viruses are classified into subtypes based on the different combinations of two surface proteins of the virus: haemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA). To present, there are 18 HA subtypes and 9 NA identified(3–7). However, subtypes A (H1) and A (H3) are the most important for public health being associated with large influenza outbreaks and pandemics in humans(1). Currently two subtypes of avian influenza, A(H5N1) and A(H7N9) represent the main threat for a new influenza pandemic, if they acquire the ability to effectively be transmitted from person to person(8).

Antigenic shift and drift

The influenza virus is able to escape the human immune system by a continuous mutation process that can be punctual (antigenic drift) or major

(antigenic shift)(3,4). The punctual mutation of genes encoding the surface glycoprotein of influenza A or B (antigenic drift) leads to the occurrence of new virus variants able to escape the control of the specific immunity of the population(9). Each time a new antigenic drift is recognized, the new strain is called after the geographical area where it has been isolated for the first time, the number of viral culture and year of isolation (e.g. A/California/07/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) or B/Brisbane 60/2008)(1).

The major mutations give raise to the occurrence of new subtypes of influenza A through either the shift of the different HA genes or an unpredictable recombination of human and animal (swine and poultry) antigens by a process of reassortment. This phenomenon represents the mix of genetic material from different viral strains(1,10). Each time a virus has made an antigenic shift, it is susceptible to antigenic drifts(11).

Although infection with any influenza virus induces a lifelong immunity(12), the continuous mutation leads to new virus strains that are not recognized by the body's immune system. This fact is the basis of annual epidemics, pandemics, the variability of the effectiveness of influenza vaccines and the need to annually review the composition of the influenza vaccine(11).

1.1.1 Influenza epidemiology

Humans are the only reservoir of influenza B and C, however influenza A viruses also can circulate among birds and other mammals, representing the sources of new subtypes(13). The transmission of influenza virus is airborne, through respiratory secretions (large virus laden droplets) and by direct or indirect contact with surfaces contaminated with the virus(1,13). The incubation period is short (1-4 days), and the period of transmission ranges between one day before and up to five days after the symptom onset in adults, but it could be up to seven days in children(1,9,13).

From the clinical point of view, the disease presents as an acute respiratory infection, characterized by fever, headache, myalgia, malaise, coryza, cough, sore throat and dyspnea(1). Cough and fever (> 38 degrees) are more specific symptoms for influenza(14), but the fever might not be present in the elderly(15). At the primary care level, up to 50% of influenza like illnesses occurring during the epidemic period are confirmed as influenza by laboratory, depending on the circulation of other respiratory viruses(16).

In healthy population, influenza usually produces an auto-limitant infection with recovery during 2-7 days(1) without need of medical care(17). Recovery is usually rapid, but some patients may experience immunity depression and asthenia for several weeks(13).

The most frequent complication of influenza is pneumonia, either occurring due to influenza virus (viral pneumonia) or more often as secondary infection with different bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Staphylococcus aureus*. Other complications include myocarditis, acute decompensation of chronic diseases and death(13).

High risk groups

In high risk population, influenza can cause a severe disease leading to hospitalisation and death(17). Persons that present the highest risk for influenza complications are children under two years old, the elderly 65 years and over, and all persons with chronic underlying conditions (cardiovascular, pulmonary, renal, hepatic, hematologic, metabolic or immunologic)(17).

Prevention and treatment

In case of suspected or confirmed influenza, the protection of the nasopharyngeal mucosa and hand hygiene are key measures to prevent the infection(18). Health professionals should maintain standard precautions and prevention measures of respiratory droplet transmission and, in case of high risk of infection, to use the particle respiratory protection (PRP) in addition to the other elements of personal protective equipment (PPE) (18).

Two classes of antivirals are available for influenza prophylaxis and treatment:

- adamantanes (Amantadine and Rimantadine), and

- neuroaminidase inhibidores (Oseltamivir and Zanamivir).

Some influenza viruses develop resistance to antiviral drugs, mainly to Amantadine and Rimantadine, therefore these drugs are not recommended anymore in the treatment or prophylaxis of influenza A(13).

Oseltamivir is approved for treatment of uncomplicated influenza A and B in persons older than one year, symptomatic of less than 48 hours. Zanamivir is approved for treatment of uncomplicated influenza A or B in persons older than seven years that were symptomatic for less than 48 hours. Both Oseltamivir and Zanamivir are approved for prophylaxis of influenza infections in persons more than one year old for Oseltamivir or more than five years old for Zanamivir. Resistance of influenza virus to Oseltamivir, developed mainly by the influenza subtype A(H1N1) made that this drug to be used alone in the treatment or prophylaxis of influenza only if surveillance data indicate the circulation of A(H3N2) subtype or type B influenza(13).

Antiviral resistance developed by influenza viruses reduces the efficacy of the treatment and prophylaxis, therefore the most effective measure to prevent infection and to avoid its severe consequences remains the influenza vaccination(17).

1.1.2 Influenza evolution

In the temperate climate, influenza evolves in annual epidemics during autumn and winter; in the tropical regions the disease can evolve with epidemics and sporadic cases whole year long. In Spain, influenza temporal pattern follows the seasonal one, with annual epidemics lasting between 6-12 weeks, with picks of influenza activity occurring usually end December and beginning of January, with some variations according to the circulating virus(19).

Worldwide, influenza causes around 3 to 5 million of severe cases annually and between 250.000 and 500.000 deaths(1). In adults, the annual estimated influenza cumulative incidence ranges between 5 to 10%, while in children this figure can reach up to 20-30%(9). In Spain, influenza can cause between 3000 and 6000 deaths annually(20) and a morbidity that varies according to the circulating virus and the availability of the vaccine.

It was also documented the association between influenza and increased morbidity and mortality in high risk population. In the USA, hospitalisation in high risk adults increases two to fivefold during the major epidemics(13), and the annual rate of influenza-associated death ranged during the period 1976-2007 between 1.4 to 16.7/100,000 persons, depending on the circulating influenza type/subtype(21). In Spain, during the period 1980-2008, it was estimated that the average excess deaths due to pneumonia and influenza was of 2.68 deaths/100,000 population and 90% of excess deaths associated to influenza were in the elderly >64 years(22).

Since the beginning of the 20th century, different influenza pandemics occurred in the world: in 1918-1919 the Spanish flu caused by the influenza virus A(H1N1), in 1957-1958 the Asian flu caused by the A(H2N2), in 1968-1969 the Hong Kong flu caused by the A(H3N2), in 1977-1978 the Russian flu caused by the A(H1N1) virus and recently the “swine flu” caused by the A(H1N1)pdm2009 virus in the season 2009-2010(9). Each of these pandemics resulted in important loss in human lives and in economic costs justifying the development of programmes for influenza surveillance and control.

1.1.3 Influenza surveillance

At global level

The Global Influenza Surveillance and response network (GIRN) was created by the World Health Organisation (WHO) in 1952. To present, WHO recognises 138 influenza laboratories and institutions as National Influenza Centres; among these, there are six WHO collaborative centres and four laboratories that are essentials for the virological surveillance of influenza (23).

The National Influenza Centres (NIC) collect respiratory specimens, analyse them at the national level and send some of the isolates to the collaborative centres for additional antigenic and genetic analyses. The collaborative centres situated in Australia, China, Japan, United Kingdom and United States of America perform and interpret the antigenic and genetic tests in the global context and maintain the international database and collection of viral strains(23).

According to WHO(24), the general objective of the global influenza surveillance is to minimize the impact of the disease by providing public health authorities with useful information in order to better plan the adequate measures for intervention and control, resource assignment and recommend protocols for case management. The specific objectives are to collect timely and high quality epidemiological data and viral isolates in order to perform the following set of functions:

- Describe the seasonality of influenza;
- Signal the start and end of the influenza season;
- Identify and monitor groups at high risk of severe disease and mortality;
- Establish baseline levels of activity for influenza and severe influenza-related disease with which to evaluate the impact and severity of each season and of future pandemic events;
- Determine influenza burden to help decision- makers prioritise resources and plan public health interventions;
- Identify locally circulating virus types and subtypes and their relationship to global and regional patterns;
- Assist in developing an understanding of the relationship of virus strains to disease severity;
- Monitor antiviral sensitivity;
- Facilitate vaccine strain selection;

- Provide candidate viruses for vaccine production;
- Describe the antigenic character and genetic makeup of circulating viruses.

In addition, by producing baseline data, surveillance systems may also provide a platform for evaluating intervention effectiveness(24).

At the European Union level

The European Influenza Surveillance Network (EISN) based at the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) takes the responsibility of influenza surveillance in Europe. EISN was created in 2008 from the reorganisation of two European projects of influenza surveillance: the CARE Telematics created in 1992 and European Influenza Surveillance Scheme (EISS) created in 1996. EISN comprises focal points for epidemiological and virological surveillance of influenza appointed by the competent bodies for surveillance of 33 European countries(25).

The network aims to provide data to assess influenza activity in Europe and make available the most accurate epidemiological and virological information for decision making to health officials and the general public. The network activities are designed to help reducing the burden of influenza-associated illness and include the collection and exchange of timely information on influenza activity, contributing to the annual selection of the candidate strains of the seasonal trivalent vaccine and to the European activities of influenza pandemic preparedness. The European national influenza centres are included in the

WHO network and the information they provide is integrated into the system of the European WHO EuroFlu(25).

At the country level

The influenza sentinel surveillance system in Spain (SVGE) began operating in 1992 as part of the WHO surveillance system, funded by the European Commission. Since 1996 the Spanish surveillance system was included in the EISN(26).

SVGE comprises regional networks of sentinel general practitioners and paediatricians volunteers, as well as virology laboratories capable of detecting influenza virus(27). The coordination is assured by the National Epidemiology Centre (NEC, ISCIII) and reference influenza laboratories: National Centre of Microbiology (CNM, ISCIII), Madrid, and reference centres in Barcelona and Valladolid.

The aim of the SVGE is to provide information for early detection of the start of influenza activity during the season and help the proper characterization of circulating influenza viruses for epidemiological seasons (from week 40 of one year to week 20 of the following year).

Since its inception, SVGE has evolved including more regional sentinel networks, collecting individual information on influenza cases (from the 2002-2003 season), introducing the systematic sampling and the use of European case definition (from the 2009-2010 season)(26).

1.2 Influenza vaccines

Because of antigenic changes of influenza virus and the fact that acquired immunity after infection does not protect against the new genetic or antigenic variants of the same type or subtype, influenza vaccine requires annual adjustment of composition and influenza vaccine needs frequent reformulation. Updating the vaccine composition should ensure a good match between the circulating and the vaccine strains(9,28,29). In addition the rapid spread of influenza virus requires that the production process is very fast for the vaccine to be distributed in a timely manner each season(30).

1.2.1 Influenza vaccine composition

Since the discovery of influenza virus in the pre-antibiotic era, vaccination was considered the best method of its prevention. Vaccine development has evolved in line with the knowledge of the antigenic variability of influenza virus(31).

Table 1: Antigenic variation discoveries and applied intervention (reproduced and adapted from Kilborne et al(31))

<i>Year</i>	<i>Discovery</i>	<i>Intervention</i>
1936	Antigenic change – vaccine failure	Add the new variant to the vaccine
1940	More than one causative agent	Add the new causative agent to the vaccine (type B virus)
1957-1968	New subtype of influenza A	Replace the polyvalent vaccine A,B with the new vaccine A+B
1972-present	Sequential antigenic change pattern	Replace annually
1977	Co-circulation of two A subtype	Add a second subtype A and analyse annually the vaccine composition
Late '80	Co-circulation of the two lineages of B influenza(32)	The quadrivalent vaccine available for the first time for the season 2013-2014(33)

Since 1973, WHO has annually offered formal recommendations for the composition of the vaccine, based on the information provided by the global system of influenza surveillance and response. Since 1998, WHO provides recommendations for influenza seasons in both Northern and Southern hemispheres(34).

According to current WHO recommendations, all vaccines licensed for international marketing contain the surface glycoprotein HA of three influenza viruses: the two subtypes of influenza A(H3N2 and H1N1) and a type B virus(9). Since the 2012-2013 season, WHO recommended the use of the quadrivalent vaccine including two subtypes of influenza A and the two lineages of influenza B(33).

Annually, in February (for the northern hemisphere) and in September (for the southern hemisphere), experts of the global network of influenza surveillance examine the available antigenic virological and immunological information relevant for the selection of vaccine strains included in the vaccine each season(30).

The key steps in the selection of vaccine strains(30,35) are:

- collection of clinical samples at the national influenza centres;
- diagnosis, isolation and preliminary analysis of the virus (in the national influenza centres and national reference laboratories for influenza) as well as virus isolation on embryonated eggs;

- production of antisera in ferrets;
- detailed antigenic and genetic analysis and serological studies;
- review and selection of candidates virus for their use in the vaccine using mathematical models;
- using classical reassortment to produce virus with high replication for subtypes H1N1 and H3N2;
- antigenic and genetic characterization of derived virus;
- evaluation of the growth of influenza virus;
- development of laboratory products for inactivated vaccines.

Currently, the influenza vaccine is produced by growing the seed virus on embryonated chicken eggs. Since the isolation and identification of the circulating strain until the vaccine is available to be distributed there is a time lag between five and six months(30,35).

1.2.2 Available influenza vaccines

For over 60 years, influenza vaccine has proven its efficacy and safety(17). According to the method of administration and type of vaccine there are two groups of vaccines available: the inactivated vaccine of injectable administration and live attenuated vaccine for administration as nasal spray(36).

The inactivated vaccine is recommended for people older than six months both healthy or chronic conditions people(36). There are three types of inactivated influenza vaccines, according to the method of manufacture(36):

- Complete virus vaccine;
- Split virus vaccine (using virus membrane lipid fractionated by the action of a detergent);
- Sub-unit vaccine (contains surface antigens HA and NA):
 - Adjuvanted vaccines (sub-unit vaccines using as adjuvant MF59C.1 (squalene) or AS04 (aluminium or MPL) etc);
 - Virosomal vaccines (sub-unit vaccines covered by virosoms).

In most countries, the whole-virus vaccine has been replaced by the split or sub-unit vaccines, less reactogenic(9,29).

The live attenuated virus vaccine (LAIV), obtained by genetic reassortment and formulated for administration by nebulizer(29,36) is a vaccine comprising the HA and NA antigens from the three/four vaccine virus and genes from a cold-adapted (CAIV-T) strain. The LAIV is recommended to healthy people between two and 49 years (only in the U.S.) and its use represents an important step towards the universal administration of influenza vaccine(36). The use of this type of influenza vaccine is limited in Europe.

1.2.3 Recommendations for influenza vaccination

According to the WHO, influenza vaccination is recommended to the general population. This strategy is not always possible due to different public health

priorities or limitations of health budgets, therefore vaccination is recommended to people with high-risk for influenza complications(9):

- pregnant women all over the pregnancy;
- children between six and 59 months;
- all persons aged 65 years and over;
- all people over six months with chronic diseases;
- health care workers.

In the European Union, the ECDC has developed similar recommendations to those of WHO, proposing three strategic lines for influenza vaccination(37):

- protect vulnerable people: people at high risk of complications from influenza, health workers and pregnant women;
- protect children, adolescents and young adults: the influenza vaccine is also authorized in this population frequently requesting vaccination or vaccinated as part of occupational health programs;
- reduce the overall transmission of influenza: by vaccination of school-age children with indirect effect on individuals at high risk of complications.

In the European Union, only the two major groups recommended for influenza vaccination (the elderly over 64 years and people with chronic diseases under 65 years) account for 19% (84 million) and 28% (41 million) population, respectively(38).

In Spain, as in other European countries, influenza vaccination is recommended annually for the following risk groups(39,40):

- 65 years and over age group (over 60 years in some Autonomous Communities: Catalonia, Madrid, Galicia, Navarra);
- all persons older than six months with chronic diseases at high risk for influenza complications;
- pregnant women in the first quarter of pregnancy;
- health care workers and essential services;
- contacts or caregivers of high risk people.

Recently, during the pandemic season of influenza A(H1N1)pdm2009 and post-pandemic period, vaccination recommendations were extended to obese people and pregnant women throughout the pregnancy.

1.2.4 Influenza vaccination coverage

Since 2003, WHO recommends member states to include influenza vaccination in their policies for prevention and control of influenza, in order to increase the vaccination coverage of people at high risk to at least 50% by 2006 and achieve vaccination coverage in the elderly age group to 75% in 2010(41).

In the European Union, the European Commission recommended to follow the WHO recommendations and «reach as soon as possible, preferably before the winter of 2014-2015», an influenza vaccination coverage of 75% for the elderly and others risk groups, and increase the coverage of influenza vaccination among healthcare workers (42).

In Spain, the influenza vaccination coverage has increased in recent years, according to data from the National Health Survey. The influenza vaccination coverage reached 63.7% for the elderly 65 years and over in 2003; 30% for the population aged 15-64 years with chronic diseases and 8.9% in healthy people(43). According to the Ministry of Health, the coverage of influenza vaccination reached 55-70% after 2003 in the elderly ≥ 65 years, with about 10% in the general population (Spanish Ministry of Health, Health Services and Equity).

1.2.5 Influenza vaccine safety

The public health authorities should assure that the available influenza vaccines are safe to be administered in the population. Guidelines were developed for the evaluation of the clinical evaluation of the vaccines which includes its safety(44), by monitoring the adverse reactions to vaccinations.

Over the years there were few events that deserve to be mentioned:

- the non-confirmed association of the 1976 swine influenza vaccine with the Guillain-Barre syndrome(45);
- the association between a virosomal intranasal inactivated influenza vaccine and Bell paralysis leading to the withdraw of the vaccine from the market(46);

- recent association between the pandemic influenza vaccination and narcolepsy in children or adolescents of a specific HLA DQB1*0602 allele(47).

The rare adverse events should not prevent recommending vaccination as soon their safety is monitored. In Europe, the vaccines' safety is monitored through the VAESCO project (<https://brightoncollaboration.org/vaesco.html>).

1.2.6 Influenza vaccine efficacy and effectiveness: definitions and methods to measure them

Before licensing, the influenza vaccine must demonstrate its immunogenicity, efficacy in clinical trials and safety of administration(44,48). Once the influenza vaccine is licensed by the regulatory drug agencies and used in the general population, observational studies are needed to evaluate the effectiveness and impact of the vaccine(48,49).

Estimates of efficacy and effectiveness of influenza vaccines vary greatly depending on several factors such as: the antigenic match between the circulating and vaccine strains, the age of vaccinees, the target population and their immune status, the case definition used for recruiting people in the studies, the sensitivity and specificity of diagnosis test used(50,51). Influenza efficacy and effectiveness studies usually use clinical infection as outcome (influenza-like illness, acute respiratory infection) or laboratory-confirmed influenza. Other outcomes used are: all cause hospitalisation, hospitalisation for pneumonia or influenza and other diseases, death of either any cause or cardio-circulatory or

respiratory diseases. These studies resulted in different vaccine effectiveness results according to the specificity of the outcome(52).

Only the efficacy and effectiveness of the inactivated trivalent influenza vaccine is presented below, because the live-attenuated vaccine is still scarcely recommended in Europe. Furthermore, we present the efficacy and effectiveness of the vaccine against laboratory-confirmed influenza outcome because the use of other less specific outcomes involve a selection bias resulting in an overestimation of influenza vaccine efficacy or effectiveness values(52).

A) Efficacy of the trivalent inactivated influenza vaccine

The efficacy of influenza vaccine represents the relative reduction in risk of influenza infection, measured through randomized controlled clinical trials with controlled assignation of the vaccination between intervention group or controls(52,53). The vaccine efficacy is calculated according to the formula 1(54).

Formula 1: Calculation of the vaccine efficacy

$$VE = (I_u - I_v) / I_u * 100\% = (1 - I_v / I_u) * 100\% = (1 - RR) * 100\%$$

where:

- *VE* is the vaccine efficacy;
- *I_u* is the influenza incidence in the unvaccinated population;
- *I_v* is the influenza incidence in the vaccinated population;
- *RR* is the relative risk.

In other words, the vaccine efficacy is estimated by comparing the incidence (attack rates) of influenza in vaccinated and unvaccinated after the controlled administration of influenza vaccine and placebo or other control vaccine (e.g. pneumococcal vaccine or hepatitis B) to a target healthy population. When the study correctly meet all conditions of randomly and double-blind administration of the vaccine, we assume that differences in the influenza incidence between the two groups are entirely due to the direct effect of influenza vaccine(48,54).

Although considered gold standard for measuring vaccine efficacy of any vaccine from methodological point of view, the randomised controlled trials are very costly and present different ethical issues by not offering to the control group an intervention that it is known to be usually protective(55).

A recent literature review and meta-analysis(52) evaluated the efficacy of trivalent influenza vaccines against laboratory confirmed influenza infections for a period between 1967 and 2011. Among the 10 included clinical trials covering 12 influenza seasons, eight presented a statistically significant influenza vaccine effectiveness and four did not find a protective effect of the vaccine. Among the eight studies conducted in adults 18-64 years, the pooled vaccine efficacy was 59% (95% confidence interval: 51-67) and the median value of the efficacy was 62% (range: 16-67). There were no clinical trials in children 2-17 years or in the elderly over 64 years. The authors concluded that influenza vaccine offers a moderate protection against infection and disease, being also dependent of the season and age group investigated.

B) Effectiveness of inactivated trivalent influenza vaccines

The effectiveness of influenza vaccine is defined as the relative reduction in the risk of influenza infection in a vaccinated population compared to the unvaccinated population in observational studies(52,53). These observational studies use different study designs: cohort, case-control, case coverage (*screening* method) according to the available data sources.

Cohort studies are usually conducted in the frame of the influenza surveillance if it is possible to identify both vaccinated and unvaccinated cohorts, to ascertain the vaccination status and to collect a minimum set of confounding factors known that influence the association between the disease and vaccination(50). Using this design, the vaccine effectiveness is measured comparing the influenza attack rate in vaccinated and unvaccinated(54), according to formula 2.

Formula 2: Calculation of vaccine effectiveness using the cohort study design

$$VE = \frac{AR_{uv} - AR_v}{AR_{uv}} = 1 - \frac{AR_v}{AR_{uv}} = (1 - RR) * 100$$

where:

- *VE* is the effectiveness of influenza vaccine;
- *AR_v* is the attack rate in vaccinated population;
- *AR_{uv}* is the attack rate in unvaccinated population;
- *RR* is the relative risk.

The vaccine effectiveness studies using the cohort design are conducted in Europe in the frame of influenza surveillance systems(56,57) or using administrative data sets(58–60).

The case coverage design (also called the screening method) compares the proportion of the vaccinated cases to the vaccination coverage of the reference population, according to formula 3.

Formula 3: Calculation of the influenza vaccine effectiveness using the *screening method*

$$VE = \frac{PPV - PCV}{PPV (1 - PCV)}$$

where:

- VE is the effectiveness of the influenza vaccine;
- PPV is the proportion of the vaccinated among the reference population (the influenza vaccination coverage);
- PCV is the proportion of the vaccinated among the influenza cases.

The calculation of formula 3 is derived from the formula 2, according to the calculation presented in the formula 4 (61).

Formula 4: Calculation of the vaccine effectiveness using the screening method from Halloran *et al* (61)

$$\begin{aligned} EV &= \frac{T_{Anv} - T_{Av}}{T_{Anv}} = 1 - \frac{T_{Av}}{T_{Anv}} = 1 - \frac{\frac{C_v}{N_v}}{\frac{C_{nv}}{N_{nv}}} = 1 - \frac{C_v * N_{nv}}{C_{nv} * N_v} = \frac{C_{nv} * N_v}{C_{nv} * N_v} - \frac{C_v * N_{nv}}{C_{nv} * N_v} = \\ &= \frac{C_v * N_v + C_{nv} * N_v - C_v * N_v - C_v * N_{nv}}{C_{nv} * N_v} = \frac{N_v * (C_v + C_{nv}) - C_v * (N_v + N_{nv})}{C_{nv} * N_v} = \\ &= \frac{\frac{N_v}{N_v + N_{nv}} - \frac{C_v}{C_v + C_{nv}}}{\frac{N_v}{N_v + N_{nv}} * (1 - \frac{C_v}{C_v + C_{nv}})} = \frac{PPV - PCV}{PPV * (1 - PCV)} \end{aligned}$$

where:

- EV = vaccine effectiveness;
- T_{Anv} = attack rate among unvaccinated;

- TAv = attack rate among vaccinated;
- Cv = cases vaccinated;
- Cnv = cases unvaccinated;
- Tnv = total unvaccinated;
- Tv = total vaccinated.

The influenza vaccine effectiveness studies using the *screening method* are conducted in Europe in the frame of influenza surveillance systems(62) in Spain, Portugal(63), France(64), Italy(65).

The case-control studies are carried out in different settings, using different target populations and control groups. Usually the target population consists of persons eligible for vaccination (the elderly or persons with chronic diseases at high risk for influenza complications), but the general population was also used. Control groups are selected based on the target population and the available data sources. Many studies are organized in outpatient settings (network of sentinel physicians), hospital or at work place.

In case-control studies, the effectiveness of influenza vaccines is measured by comparing the vaccination status among cases with the one among controls(54), according to formula 5.

Formula 5: Calculation of the influenza vaccine effectiveness using the case-control study design

$$VE = (1 - OR) * 100$$

where:

- VE is the effectiveness of influenza vaccines;
- OR is the ratio between the odds of vaccination in cases and controls.

According to the selection of the control group, there are several types of case-control studies:

1. In the **traditional case-control studies**, controls are selected from the population that has not developed the disease and are still at risk to get the disease at end of the enrolment in the study.
2. In the **concurrent case controls studies**, controls are selected from the healthy subjects at the time of inclusion of an influenza case in the study.
3. In the **test negative case-control studies**, controls are selected from the subjects who required medical care for an influenza-like illness (ILI) which will then be invalidated by the laboratory. The vaccination status of laboratory-confirmed influenza cases is compared to the one of ILI not confirmed by the laboratory test used. Although the analysis is similar with the concurrent case-control study design, this type of the study is not exactly a case control study, therefore some authors proposed to name this study variation as “the case test-negative design”(66). This type of study can be considered as a variant of indirect cohort study proposed by Broome(67) in the ‘80s to calculate the effectiveness of pneumococcal vaccine by comparing the vaccination status of cases of invasive pneumococcal disease (IPD) due to vaccine serotypes with the one of IPD cases due to non-vaccine serotypes.

Like all observational studies where the intervention (vaccination) is not randomly allocated, the case-controls studies aimed at measuring influenza

vaccine effectiveness are prone to biases due to presence of confounding factors that should be controlled for in the study design or analysis(50):

- Negative confounding leading to indication bias(68): this bias is related to the fact that subjects with higher risk of influenza infection or complications are also more likely to be vaccinated (e.g. high risk groups for influenza complications, chronic immune diseases, etc.). This type of bias under- estimate the true effectiveness of influenza vaccine(50).
- Positive confounding reflected either in the bias of "healthy vaccinee" effect or "extreme frailty". Subjects with healthy habits are more motivated and requesting vaccination. Indicators of health status (e.g. smoking, physical activity, educational level, socioeconomic status, etc.) can be used to indicate this bias. On the other hand, vaccination is recommended to person with chronic conditions that are more likely to be vaccinated but also at higher risk of infection due to deteriorated health status. Both these bias mainly overestimate the effectiveness of influenza vaccine(50).

A systematic literature review of influenza vaccine effectiveness in the elderly(69) concluded that the evidence available at that time was of a poor quality and could provide no guidance on the effectiveness of influenza vaccines in this age group, the first targeted for vaccination. The authors highlighted the need of high quality studies to further investigate this topic. Another systematic review (2012) also pointed out the lack of evidence for

vaccine effectiveness in the elderly and the moderate protection of the influenza vaccines in general(52).

1.3 Using the test-negative case-control study design to measure the effectiveness of influenza vaccine in outpatient settings

The test-negative case-control study design to measure influenza vaccine effectiveness was used for the first time in Canada in the frame of influenza surveillance system for the season 2004-2005(70). Since then, different studies were conducted in different countries in Europe(62), United States of America(71,72), Australia(73,74), and various methodological aspects were investigated(75) in order to validate it.

Some of these methodological aspects are presented as follows:

1. The role of specificity of the laboratory test used for influenza confirmation

Orestein 2007(76) demonstrated the importance of using specific outcome such as laboratory confirmed influenza. The authors performed different simulations using the following parameters: the vaccine effectiveness, the influenza attack rate, the attack rate for other non-influenza ILI, the sensitivity and specificity of laboratory tests. They concluded that the test negative case-control study design provided similar results as the cohort and traditional case-control study designs for this specific outcome.

2. The role of influenza attack rate in test negative ILI cases

The test-negative case control study is based on the assumption that the vaccine has no effect in patients with ILI due to other causes than the influenza. This assumption was verified by De Serres 2013(75), comparing the results obtained using the test-negative case control design to those of four randomized clinical trials. Only in one of the four databases used, the results showed a small risk of ILI due to other causes than influenza. Another study covering six influenza seasons did not confirm this association between influenza vaccine and the increased risk of ILI due to an aetiology other than influenza(77).

3. The role of selection bias

Jackson 2013(66) compared the use of test-negative case control design to other types of case-control studies, such as traditional, concurrent, and indirect cohort method. The authors concluded that test-negative case control studies have the advantage to better control for selection bias because they take into account the health seeking behaviour of ILI patients. Recommendations for conducting these types of studies to avoid various biases include:

- Restricting the analysis to the period when influenza is circulating;
- Adjust for time (week or month of the season) because this is both associated with vaccination and the risk of ILI.

Foppa 2013(78) studied the validity of the test-negative case control design for measuring influenza vaccine effectiveness, performing simulations based on two assumptions:

- A baseline scenario by assuming that all ILI patients, both vaccinated and unvaccinated, have the same behaviour when seeking health services, and in addition, the probability to be infected with the virus is independent of the vaccination status.
- The second scenario assuming that both influenza and other respiratory syndromes have the same clinical picture.

The authors concluded that when these assumptions are met, the test-negative case control studies provide valid estimates. However, it is also needed to take into account the severity of the disease because those vaccinated may have milder disease due to the protective action of the vaccine.

1.4 Studies' justification

Due to the evolution of influenza viruses and influenza epidemiology, estimates of influenza vaccine from one season cannot be used in the following seasons. Therefore, annual estimates of influenza vaccine effectiveness are needed. In addition, effectiveness estimates provided early in the season are useful to guide various public health actions in case the vaccine does not protect as expected.

Since 2008, Spain has been participating with other European countries in the I-MOVE project, funded by ECDC (2008-2012) which aims at measuring annually

and in real time the effectiveness of influenza vaccine in European Union and European Economic Area member states. The project was developed over several seasons that included an initial season to define the methodology and the type of study that generates the most valid and robust estimates and several following seasons for the consolidation of these methods(62).

In this project, Spain participated actively from the beginning for the development of protocols, expert meetings and provided estimates of influenza vaccine effectiveness both early and the end of the season as well as providing data for the multicentre European studies.

Thus, we carried out several studies measuring the effectiveness of influenza vaccines in the frame of influenza surveillance in Spain (the CyCEVA project):

- In the pre-pandemic phase (2008-2009 season), two case-control studies in people over 64 years comparing the results of the test-negative design and concurrent case control with screening method ones, published in the Vaccine journal(79).
- In the pandemic phase (2009-2010 season), a study to measure the effectiveness of the 2008-2009 trivalent influenza vaccine against influenza A(H1N1)pdm2009 using data provided by the influenza surveillance system (published in the Gaceta Sanitaria(80) and a study to measure the effectiveness of pandemic vaccine (published in the BMC Public Health journal(81).
- In post-pandemic phase (2010-2011 season), a test-negative case control study carried out early in the season (published in

Eurosurveillance journal(82) and at the end of the season (published in Vaccine journal(83).

These studies are presented below.

11.2. Hypothesis and Objectives

Hypothesis

1. The incidence of laboratory-confirmed influenza is lower among vaccinated than among unvaccinated.
2. The influenza vaccine effectiveness measured using the test-negative case control design is similar to that using the density case control design.
3. The effectiveness of influenza vaccine using the data provided by the influenza surveillance system is similar to that estimated by specific epidemiological studies of effectiveness.
4. The effectiveness of influenza vaccine measured early in the season offers similar results as that measured at the end of the season results.

Research objectives

1. To measure the effectiveness of influenza vaccine in the target population of the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System Influenza and in a sample of that population.
2. To compare the influenza vaccine effectiveness measured using the test-negative case control design to that of the density case control design during the season 2008-2009 in the elderly.
3. To measure influenza vaccine effectiveness using the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System data and with a specific study cycEVA during the pandemic season 2009-2010.
4. To estimate the influenza vaccine effectiveness early during the season and at the end of the season during the post-pandemic influenza season 2010-2011.

11.3. Conclusions

Conclusions in the pre-pandemic phase

1. *Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network—Pilot case-control studies using different control groups, 2008–2009 season, Spain*

Results of the study suggest a protective effect of the influenza vaccine in 2008–2009 in medically-attended influenza laboratory confirmed elderly ≥ 65 years in Spain. Test-negative case-control studies and the screening method were operationally feasible to provide regular VE estimates for seasonal influenza in the elderly. The screening method used fewer resources but might underestimate the vaccine effectiveness and cannot control for confounding factors. Screening and test-negative controls could be conducted on the long term for monitoring VE, but there was a need of other seasons to better understand their limitations and better interpret the results of the two methods. Since the pandemic influenza strain was circulating in the 2009–2010 season, we estimated IVE for the pandemic and the seasonal vaccine using these two methods. We included all age groups targeted by the vaccine and increase the sample size to improve the precision of the estimates. The experience of the 2008–2009 season helped us to better face the challenges of the 2009–2010 season.

Conclusions in the pandemic phase

1. *Influenza pandemic A(H1N1)pdm2009 activity during summer 2009.
Effectiveness of the 2008-2009 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain*

The Spanish influenza surveillance system was able to rapidly adapt to the national and international requirements for the surveillance of pandemic influenza A(H1N1)pdm2009, becoming an essential tool for pandemic monitoring in Spain. In order to face this challenge, the number of sentinel physicians and population covered by the system increased. In addition, a systematic swabbing of ILI patients was introduced. These improvements in the influenza surveillance system, helped to better monitor and provide more accurate information on the influenza activity in the future seasonal or pandemic waves.

Based on the influenza surveillance system, it was possible to estimate the effectiveness of the seasonal vaccine 2008-2009 against pandemic influenza A(H1N1)pdm2009, showing no effect. Strengthening the routine data collection by including data on the main confounding factors could provide more accurate estimates of influenza vaccine effectiveness. Since no effect of the seasonal vaccine was expected, vaccination with monovalent pandemic vaccine was recommended in Spain to prevent the pandemic influenza related outcomes. The seasonal vaccination campaign started in September 2009 and the pandemic vaccination campaign in November 2009. In the following seasons,

the surveillance system continued to be the basis to monitor influenza vaccine effectiveness.

2. Using surveillance data to estimate pandemic vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza A(H1N1)pdm2009 infection: two case-control studies, Spain, season 2009-2010

The sentinel influenza surveillance system in Spain allowed estimating the pandemic influenza vaccine effectiveness during a season with a high sentinel physicians' workload. The results of both studies suggested a possible protective effect of the vaccine against laboratory confirmed influenza A(H1N1)pdm2009 infection, higher when vaccination date was collected and some important confounding factors were taking into account. This suggests that the routine influenza surveillance system provided reliable estimates and could be used for influenza vaccine effectiveness estimates, if the data collection could be improved by taking into account the date of vaccination and some additional potential confounding factors. The pandemic season 2009-2010 represented a challenge for vaccine effectiveness studies due to the availability of the vaccine after the pandemic peak and the low pandemic influenza vaccination coverage. Repeating both studies in following seasons and using cycEVA study as a validation subset of the whole surveillance system could provide further information to draw conclusions on the effectiveness of the influenza vaccination in Spain.

Conclusion in the post-pandemic phase

1. Effectiveness of the 2010-2011 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case–control study

The cycEVA study was able to provide an early intraseasonal estimate of the effectiveness of the seasonal vaccine nine weeks since the epidemic started. It suggested a protective effect of the vaccine against all types of influenza viruses. This effect was also seen in the group eligible for vaccination; however, the effect was lower than that reported in the previous season(129). It also demonstrated that intraseasonal vaccine effectiveness estimates were possible by conducting observational studies, with an acceptable additional effort, within the framework of a well-organized influenza surveillance system meeting the criteria of the European Influenza Surveillance Network. The cycEVA study was continuing in Spain and ILI cases were still being recruited while sporadic circulation of influenza viruses was registered in the participating regions. Therefore we expected that at the end of the season the sample size could allow more precise estimates of vaccine effectiveness and could enable to control for other confounding factors known to influence vaccine effectiveness. In addition, the I-MOVE multicentre study, pooling data from eight European countries including Spain, was also able to present even more precise estimates.

2. *Effectiveness of the 2010–11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: cycEVA study*

The seasonal 2010-2011 influenza trivalent vaccine showed moderate vaccine effectiveness for preventing ILI laboratory-confirmed influenza infections overall and by influenza type and subtype during a season with a good antigenic match to vaccine strains. The consistency between intra-seasonal and the end-season vaccine effectiveness estimates supported the feasibility of generating and disseminating preliminary estimates of influenza VE while virus circulation was still ongoing. cycEVA study was able to provide yearly influenza VE estimates contributing to guiding national public health policy and, as part of the I-MOVE network, public health decisions in EU. Moreover, the study performed well in the frame of the well-established sentinel influenza surveillance system, in Spain, representing an added value for the influenza surveillance. By repeating the study in the future seasons we could investigate other aspects related to influenza VE using surveillance data.

11.4. Abstracts

Abstract in the pre-pandemic phase

1. *Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network - Pilot case-control studies using different control groups, 2008-2009 season, Spain*

Aim: We conducted a case–control and *screening* method studies to estimate influenza vaccine effectiveness (IVE) in the age group ≥ 65 years, based on the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System (SISS).

Methods: Cases (influenza laboratory-confirmed) were compared to influenza-negative ILI patients (test-negative) and patients without ILI since the beginning of the season (non-ILI). For the *screening* method, cases' vaccination coverage was compared to the vaccination coverage of the GPs' catchment population.

Results: The results suggested a protective effect of the vaccine against laboratory-confirmed influenza in elderly in 2008–2009.

Conclusion: The *screening* method and the test-negative case control designs enabled estimating influenza VE using exclusively SISS data.

Abstracts in the pandemic phase

1. *Influenza pandemic A(H1N1)pdm2009 activity during summer 2009. Effectiveness of the 2008-2009 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain*

Introduction: The Spanish influenza surveillance system (SISS) maintained its activity during the summer of 2009 to monitor the influenza pandemic.

Objectives: To describe pandemic influenza activity from May to September 2009 and to estimate the effectiveness of the 2008-2009 seasonal influenza vaccine against laboratory-confirmed pandemic A(H1N1)pdm2009 influenza.

Methods: Data from the SISS were used to identify the trend of pandemic A(H1N1)pdm2009 influenza outside the influenza season. For the effectiveness study, we compared the vaccination status of notified cases [influenza-like illnesses (ILI) laboratory confirmed as pandemic influenza] with that of the test-negative controls.

Results: The first laboratory-confirmed case of the pandemic virus was notified in the system in week 20/2009. The ILI rate increased gradually in the study period, exceeding basic activity in week 38. The proportion of pandemic A(H1N1)pdm2009 influenza viruses detected by the system represented 14% in week 20/2009 and rapidly increased to 90% in week 34. The adjusted vaccine effectiveness of the 2008-2009 seasonal vaccine against laboratory-confirmed pandemic influenza was 12% (-30; 41).

Conclusions: The SISS became an essential tool for pandemic monitoring in Spain. The improved SISS could provide more accurate information on influenza activity in future seasonal or pandemic waves. Using surveillance data, we could not demonstrate the effectiveness of the seasonal 2008-2009 vaccine against laboratory-confirmed pandemic influenza.

2. Using surveillance data to estimate pandemic vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza A(H1N1)pdm2009 infection: two case-control studies, Spain, season 2009-2010

Background: Physicians of the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System report and systematically swab patients attended to their practices for influenza-like illness (ILI). Within the surveillance system, some Spanish regions also participated in an observational study aiming at estimating influenza vaccine effectiveness (cycEVA study). During the season 2009-2010, we estimated pandemic influenza vaccine effectiveness using both the influenza surveillance data and the cycEVA study.

Methods: We conducted two case-control studies using the test-negative design, between weeks 48/2009 and 8/2010 of the pandemic season. The surveillance-based study included all swabbed patients in the sentinel surveillance system. The cycEVA study included swabbed patients from seven Spanish regions. Cases were laboratory-confirmed pandemic influenza A(H1N1)pdm2009. Controls were ILI patients testing negative for any type of influenza. Variables collected in both studies included demographic data,

vaccination status, laboratory results, chronic conditions, and pregnancy. Additionally, cycEVA questionnaire collected data on previous influenza vaccination, smoking, functional status, hospitalisations, visits to the general practitioners, and obesity. We used logistic regression to calculate adjusted odds ratios (OR), computing pandemic influenza vaccine effectiveness as $(1 - OR) \times 100$.

Results: We included 331 cases and 995 controls in the surveillance-based study and 85 cases and 351 controls in the cycEVA study. We detected nine (2.7%) and two (2.4%) vaccine failures in the surveillance-based and cycEVA studies, respectively. Adjusting for variables collected in surveillance database and swabbing month, pandemic influenza vaccine effectiveness was 62% (95% confidence interval (CI): -5; 87). The cycEVA vaccine effectiveness was 64% (95%CI: -225; 96) when adjusting for common variables with the surveillance system and 75% (95%CI: -293; 98) adjusting for all variables collected.

Conclusion: Point estimates of the pandemic influenza vaccine effectiveness suggested a protective effect of the pandemic vaccine against laboratory-confirmed influenza A(H1N1)pdm2009 in the season 2009-2010. Both studies were limited by the low vaccine coverage and the late start of the vaccination campaign. Routine influenza surveillance provided reliable estimates and could be used for influenza vaccine effectiveness studies in future seasons taken into account the surveillance system limitations.

Abstracts in the post-pandemic phase

1. Effectiveness of the 2010-2011 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case–control study

We presented preliminary results of a case–control study to estimate influenza vaccine effectiveness in Spain, from week 50/2010 to week 6/2011. The adjusted effectiveness of the vaccine in preventing laboratory confirmed influenza due to any type of influenza virus was 50% (95% CI: –6 to 77%) for the trivalent seasonal vaccine and 72% (95% CI: 7 to 92%) for both trivalent seasonal and monovalent pandemic vaccines, suggesting a protective effect of seasonal vaccination lower than that reported for the previous season.

2. Effectiveness of the 2010–2011 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: cycEVA study

Background: In Spain, the influenza vaccine effectiveness (VE) was estimated in the last three seasons using an observational study (cycEVA) conducted in the frame of the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System. We aimed to measure the effectiveness of the seasonal trivalent vaccine in preventing influenza like illness (ILI) laboratory-confirmed influenza infection at the end of the season 2010-2011.

Methods: We conducted a test-negative case–control study between weeks 50/2010 and 12/2011. Cases were ILI laboratory-confirmed influenza infection and controls were those testing negative. Sentinel physicians collected data on demographic and clinical characteristics, vaccination status, and on covariates related to confounding factors associating with influenza VE. We calculated adjusted odds ratios (OR), using logistic regression and computed influenza VE as $(1 - OR) \times 100$.

Results: The adjusted influenza VE against A(H1N1)pdm09 infection was 46% (95% confidence interval (95%CI): 0; 72). In A(H1N1)pdm09 infected patients who had received both 2010-2011 trivalent influenza seasonal and 2009 monovalent pandemic vaccines, influenza VE was 74% (95%CI: 13; 93). The adjusted influenza VE against B infection was 23% (95%CI: –180; 79).

Conclusion: The trivalent influenza vaccine 2010-2011 showed a moderate VE for preventing ILI laboratory confirmed influenza infections. Influenza VE estimates were higher in patients who had received both 2010-2011 seasonal trivalent and 2009 monovalent pandemic vaccines.

11.5. Articles

Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A, cycEVA Study Team. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network--pilot case-control studies using different control groups, 2008-2009 season, Spain. *Vaccine*. 2010 Apr 1;28(16):2903–7.

Larrauri A, Savulescu C, Jiménez-Jorge S, Pérez-Breña P, Pozo F, Casas I, et al. Influenza pandemic (H1N1) 2009 activity during summer 2009. Effectiveness of the 2008-9 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain. *Gac Sanit*. 2011 Feb;25(1):23–8.

Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Pozo F, Casas I, Breña PP, et al. Using surveillance data to estimate pandemic vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza A(H1N1)2009 infection: two case-control studies, Spain, season 2009-2010. *BMC Public Health*. 2011;11:899.

Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Ledesma J, Pozo F, Casas I, et al. Effectiveness of the 2010/11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case-control study. *Euro Surveill*. 2011;16(11).

Jiménez-Jorge S, Savulescu C, Pozo F, de Mateo S, Casas I, Ledesma J, et al. Effectiveness of the 2010-11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: cycEVA study. *Vaccine*. 2012 May 21;30(24):3595–602.