SOCIEDAD INTERAMERICANA DE CARDIOLOGIA
INTERAMERICAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
SOCIETE INTERAMERICAINE DE CARDIOLOGIE
SOCIEDADE INTERAMERICANA DE CARDIOLOGIA
WORLD HEART FEDERATION®

Vacunación contra Influenza para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en las Américas

Documento de Consenso de la Sociedad Interamericana de Cardiología y World Heart Federation

Versión Final

VERSIÓN FINAL

Autores

Álvaro Sosa Liprandi[1], María Inés Sosa Liprandi[2], Ezequiel José Zaidel[3], Gabriel M. Aisenberg[4], Adrián Baranchuk[5], Eduardo Costa Duarte Barbosa[6], Gabriela Borrayo Sánchez[7], Bryce Alexander[5], Fernando Tomás Lanas Zanetti[8], Ricardo López Santi[9], Ana Girleza Múnera-Echeverri[10], Pablo Perel[11], Daniel Piskorz[12], Carlos Enrique Ruiz-Mori[13], Jorge Saucedo[14], Osiris Valdez[15], José Ramón González Juanatey[16], Daniel José Piñeiro17, Fausto J. Pinto[18] y Fernando Stuardo Wyss Quintana[19]

1 Cardiology Department. Sanatorio Güemes, Buenos Aires; School of Medicine, University of Buenos Aires, AR. President elect, InterAmerican Society of Cardiology, AR
2 Cardiology Department. Sanatorio Güemes, Buenos Aires, AR
3 Cardiology Department. Sanatorio Güemes, Buenos Aires; Pharmacology Department, School of Medicine, University of Buenos Aires, AR
4 University of Texas. John P and Kathrine G McGovern School of Medicine, Houston, Texas, US
5 Division of Cardiology. Kingston Health Science Center, Queen's University, Kingston, Ontario, CA
6 Cardiology Department. Hospital Sao Francisco-Santa Casa, Porto Alegre, BR. President, Artery LatAm, LatinAmerican Society of Hypertension, BR
7 Cardiology Departement. Mexican Social Security Institute. President, Mexican National Association of Cardiologists, MX
8 Cardiology Department. CIGES, Universidad de La Frontera, Temuco, CL
9 Cardiology Department. Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires, AR. Past president, Argentine Federation of Cardiology, AR
10 Cardiology Department. Hospital General Medellin Luz Castro de Gutierrez E.S.E. Medellin, CO
11 Department of Non-communicable Disease Epidemiology. London School of Hygiene and Tropical Medicine, GB, World Heart Federation, Geneva CH, GB
12 Cardiology Department. British Hospital of Rosario, Santa Fe, AR. Past president, Argentine Federation of Cardiology, AR
13 Cardiology Department. INEN, Lima, PE
14 Cardiology Department. Froedtert Hospital and Medical College, Milwaukee, US
15 Cardiology Department. Centro Médico Central Romana, La Romana, DO. President, Central America Society of Hypertension, DO
16 Cardiology Department. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, ES. Past-President. Spanish Society of Cardiology, ES
17 Professor of Medicine. Universidad de Buenos Aires, AR. President-Elect, World Heart Federation, AR
18 Cardiology Department. Hospital Santa María. Dean, University of Lisbon, PO. President, World Heart Federation, PT
19 Cardiosolutions Guatemala. President, InterAmerican Society of Cardiology, GT

Índice

1. Introducción	4
2. Participantes	5
2.1 Coordinadores	5
2.2 Grupo elaborador de recomendaciones	5
2.3 Asesores científicos	7
2.4 Promotor	8
2.5 Asesor metodológico y secretaría técnica	8
2.6 Patrocinadores	9
3. Metodología	9
4. Índice temático y recomendaciones	9
Pregunta 1 ¿Cuál es la asociación que existe entre infecciones respiratorias y eventos cardiovasculares?	9
Pregunta 2 ¿Cuál es la eficacia y/o efectividad clínica de las vacunas contra influenza en el contexto de la prevención de eventos cardiovasculares?	10
Pregunta 3 ¿Cuál es el grado de seguridad de la vacuna contra influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular?	15
Pregunta 4 ¿Cuál es el esquema de vacunación que ha demostrado mayor eficacia?	18
Pregunta 5 ¿Cuál es la costo-efectividad de las vacunas contra influenza?	21
Pregunta 6 ¿Cuáles son las barreras para la implementación de la vacunación relacionadas con los médicos, los pacientes y su entorno?	23
Pregunta 7 ¿Qué estrategias han demostrado ser efectivas para incrementar la tasa de vacunación contra influenza?	26
5. Conclusiones	29
6. Anexo 1: Metodología del proceso de consenso	30
6.1 Método de consenso	30
6.2 Definición del porcentaje de acuerdo	30
6.3 Contribución de los equipos	30

VERSIÓN FINAL

6.4 Fases del proceso de consenso	31
6.5 Clasificación de evidencias y graduación de las recomendaciones	32
7. Anexo 2: Tablas y figuras.	37
8. Bibliografía	47

VERSIÓN FINAL

Documento de Consenso

Vacunación contra Influenza para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en las Américas

1. INTRODUCCIÓN

La mortalidad cardiovascular (MCV) continúa siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados, siendo esta observación similar en aquellos con economías emergentes.

Las infecciones respiratorias, particularmente aquellas causadas por el virus influenza, contribuyen en forma significativa a la morbi-mortalidad en todo el mundo, representando la tercera causa de mortalidad anual en algunos países de América Latina [1].

Mientras que en las últimas tres décadas se ha observado una reducción significativa en la tasa de mortalidad cardiovascular, las enfermedades respiratorias han tenido una tendencia inversa, con un aumento sostenido desde mediados de la década de 1990 hasta la actualidad [1,2].

El análisis de la evidencia basado en revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios ecológicos, muestra una asociación consistente entre las infecciones respiratorias y la incidencia de infarto agudo de miocardio o muerte cardiovascular [3,4]. Hasta un tercio de los síndromes coronarios agudos (SCA) están precedidos por infecciones respiratorias, ya sea por el virus de la influenza o neumonía neumocócica [5–12].

Numerosas muertes y complicaciones cardiovasculares tienen lugar durante las epidemias de influenza, especialmente en poblaciones vulnerables. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares crónicas estarían particularmente en riesgo durante este período.

Estas observaciones adquieren una jerarquía particular si el objetivo está dirigido a reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular en la población general.

En los últimos 15 años, la vacunación contra influenza y neumococo en poblaciones de alto riesgo se ha convertido en una estrategia efectiva para reducir la incidencia de infecciones respiratorias y por tanto las complicaciones cardiovasculares asociadas.

El perfil de seguridad de las vacunas y los estudios de costo-efectividad han permitido a las sociedades científicas y a las agencias nacionales e internacionales de salud recomendar fuertemente la incorporación de la inmunización en pacientes con enfermedad cardiovascular crónica. [13-18]

VERSIÓN FINAL

Sin embargo, esta intervención está alejada de la práctica cardiológica de rutina y las tasas de vacunación varían ampliamente entre las poblaciones vulnerables de alto riesgo en diferentes regiones del mundo [19]. Esta reticencia particular de los cardiólogos a incorporar la inmunización como estrategia de atención se ha observado en países latinoamericanos [20,21]. Una publicación reciente ha demostrado que las tasas de vacunación contra influenza y neumococo son aproximadamente el doble en el Cono Sur comparado con las regiones tropicales de las Américas.[22]

Dentro de este marco, la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) y la Federación Mundial del Corazón (World Heart Federation, WHF) han decidido promover el desarrollo de un consenso sobre el rol de la inmunización como estrategia de prevención cardiovascular. La aplicación incompleta de las recomendaciones nos insta a un análisis en profundidad de la literatura y de las posibles dificultades para su implementación.

El propósito del documento fue analizar críticamente la evidencia contemporánea que respalda el uso de la vacuna contra influenza en adultos con el fin de reducir la tasa de eventos cardiovasculares y su efecto sobre la carga de la enfermedad en nuestra región, así como analizar las dificultades y barreras en su implementación. Ello se realizó a partir de la evidencia disponible en la literatura y de la experiencia en la práctica clínica de los participantes.

2. PARTICIPANTES

2.1 Coordinadores

Las funciones de los coordinadores fueron:

- Validar la metodología y los documentos intermedios generados durante el proyecto.
- Seleccionar los artículos prioritarios para la lectura y síntesis.
- Participar de las mismas funciones que el Grupo Elaborador de Recomendaciones (GER).

Los coordinadores del presente proceso de consenso fueron:

- Dr. Álvaro Sosa Liprandi. (Argentina). Presidente Electo SIAC
- Dra. María Inés Sosa Liprandi. (Argentina). Directora Consejo de Miocardiopatías, SIAC.
- Secretario científico: Dr. Ezequiel José Zaidel. (Argentina). Sociedad Argentina de Cardiología. 1ra Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

2.2 Grupo elaborador de recomendaciones

El Grupo elaborador de las recomendaciones (GER) es el grupo de trabajo cuya función radicó en la elaboración del documento de consenso, asumiendo los siguientes roles:

VERSIÓN FINAL

- Diseño del índice temático consultivo (ITC).
- Participación en la redacción del contenido y recomendaciones, según su criterio científico.
- Validación de las recomendaciones.
- Asistencia a las sesiones de trabajo virtual de las recomendaciones.
- Revisión del documento final.

La composición del GER fue la siguiente:

- Dr. Gabriel M. Aisenberg (USA). Director Consejo de Medicina Interna, SIAC
- Dr. Adrián Baranchuk (Canadá). Secretario, SIAC
- Dr. Eduardo Barbosa (Brasil). Vicepresidente Suramérica, SIAC
- Dra. Gabriela Borrayo (México). Presidente, Asociación Nacional de Cardiólogos de México
- Dr. Bryce Alexander (Canadá). Queen's University, Kingston, Ontario.
- Dr. Fernando Lanas Zanetti (Chile) Vicepresidente Suramérica, SIAC
- Dr. Ricardo López Santi (Argentina). Director SIAComunidad, SIAC
- Dra. Ana G. Múnera (Colombia). Ex Directora Consejo de la Mujer, SIAC
- Dr. Pablo Perel (Suiza, Reino Unido). Senior Science Advisor, WHF
- Dr. Daniel José Piñeiro (Argentina). Ex Presidente, SIAC. Presidente Electo, WHF
- Dr. Daniel Piskorz (Argentina). Director Consejo de Prevención, SIAC
- Dr. Enrique Ruiz Mori (Perú). Presidente, Sociedad Peruana de Cardiología
- Dr. Jorge Saucedo (USA). Vicepresidente Norteamérica, SIAC
- Dr. Osiris Valdez (República Dominicana). Vicepresidente Centroamérica, SIAC
- Dr. Fernando Wyss Quintana (Guatemala). Presidente, SIAC

2.3 Asesores científicos

El presente proyecto contó con la participación de 2 asesores científicos quienes colaboraron activamente en la revisión final del manuscrito.

- Dr. José Ramón González Juanatey (España). Ex Presidente, Sociedad Española de Cardiología
- Dr. Fausto Pinto (Portugal). Presidente, WHF

VERSIÓN FINAL

2.4 Promotores

Sociedad Interamericana de Cardiología

Sociedad Interamericana de Cardiología.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
Calle Juan Badiano 1, Ciudad de México, D.F., (MÉXICO)
Tel. (+52) 55-551 351 77
http://www.siacardio.com

WORLD HEART FEDERATION®

World Heart Federation
32, rue de Malatrex
1201 Ginebra, Suiza
Tel: (+41 22) 807 03 20
www.world-heart-federation.org

2.5 Asesoría metodológica y secretaria técnica

Los coordinadores, el secretario científico, y la secretaria técnica prestaron soporte metodológico, apoyo y coordinación durante el proyecto, en las siguientes fases:

- Moderación de las sesiones presenciales de inicio y consenso.
- Revisión bibliográfica.
- Lectura crítica de la literatura seleccionada y síntesis de los artículos revisados en la lectura crítica.
- Proceso de elaboración de recomendaciones por parte del GER.
- Desarrollo de la fase de valoración individual de las recomendaciones,
- Redacción del documento final e incorporación de modificaciones (si las hubiera).

Secretaria Técnica:

Sra. Andrea Menéndez
afmenendez@gmail.com

IDEA MEDICA Research & Education

Idea Médica. Research&Education
Paraná 785. Piso 6.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
TE: + 54 11 4372 4747

VERSIÓN FINAL

2.6 Patrocinador

El patrocinio del documento se realizó a través de un aporte educativo irrestricto a la Sociedad Interamericana de Cardiología proporcionado por Sanofi-Pasteur a la World Heart Federation, el cual se utilizó para facilitar el desarrollo del trabajo y proporcionar las herramientas y el soporte necesarios tanto para la logística de los encuentros, así como para la elaboración del documento y su difusión posterior. El patrocinador no participó en la redacción, revisión de la evidencia, reuniones científicas ni en la decisión de publicación o remisión a revista científica.

3. METODOLOGÍA

El documento de consenso se realizó utilizando la metodología RAND / UCLA modificada. Este método se basa en la evidencia científica disponible y en el juicio colectivo y la experiencia clínica de un panel de expertos. Es una combinación de la técnica Delphi con la de grupos nominales. El objetivo fue promover la reflexión individual de un grupo de expertos sobre un cuestionario preestablecido, seguido de una sesión de discusión, estructurada y participativa donde se alcanzaron los consensos [23,24]. Dado el contexto epidemiológico de la pandemia COVID-19, los paneles de discusión y reuniones se realizaron a través de plataformas virtuales.

A continuación, se muestran las diferentes etapas seguidas durante el proceso de consenso. Para más detalles, puede consultarse el Anexo 1

1. Puesta en marcha del proyecto y definición del índice temático
2. Revisión de la literatura disponible
3. Resumen de la evidencia hallada en la literatura
4. Respuesta a las preguntas y elaboración de las primeras recomendaciones por parte del GER. Para asignar el grado de recomendación y el nivel de evidencia se utilizó la clasificación de las guías AHA/ACC [25]
5. Proceso de consenso tipo RAND/UCLA. Sesión participativa de consenso
6. Redacción del documento de recomendaciones y validación por asesores externos.
7. Manuscrito final, publicación y presentación.

VERSIÓN FINAL

4. ÍNDICE TEMÁTICO. Desarrollo y Recomendaciones

Pregunta 1. ¿Cuál es la asociación que existe entre infecciones respiratorias y eventos cardiovasculares?

Las infecciones respiratorias agudas se han considerado gatillo para infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte CV, siendo atribuido el mismo al efecto inflamatorio y protrombótico. Los síntomas respiratorios recientes se asocian a desarrollo de IAM [OR 2.1, IC 95% 1.4-3.2][6]

Una revisión sistemática reciente reportó asociación consistente entre influenza e infarto agudo de miocardio (IAM), así como evidencia débil de asociación con muerte cardiovascular, insuficiencia cardiaca (IC) y accidente cerebrovascular (ACV)[26]. Asimismo, las epidemias de influenza están asociadas con un aumento en la mortalidad por enfermedad coronaria confirmadas por autopsias [27]. Por otro lado, en pacientes con infección por influenza confirmada por laboratorio, la tasa de incidencia de IAM y ACV fue 6 y 8 veces mayor respectivamente, durante los 7 días posteriores a la infección, comparado con intervalos controles [28,29].

La influenza como desencadenante de eventos CV, cumple con los criterios de causalidad de Bradford Hill (fuerza de asociación, gradiente biológico, temporalidad, consistencia, estacionalidad, coherencia, analogía y plausibilidad biológica)[30]

En 11,374 pacientes con influenza se observó un aumento de 18% en fibrilación auricular (FA) [31] y 24% en las tasas de hospitalización por IC (índice de incidencia, 1.24; IC 95%, 1.11-1.38; p< .001) [32]. Finalmente, en un análisis de más de 8 millones de hospitalizaciones por IC, aquellos con infección por influenza en forma concomitante presentaron mayores tasas de mortalidad, falla respiratoria y renal [33].

En relación con eventos tromboembólicos venosos (ETV), la información en la literatura es controversial. Al igual que en otras condiciones, la información en relación con ETV es de menor volumen y peor calidad en comparación con otras patologías CV [34-38].

La información sobre el impacto CV de los tipos y subtipos de virus de influenza es limitada. Un estudio australiano observó que la asociación de influenza con hospitalización por IAM o cardiopatía isquémica era independiente de las cepas analizadas: influenza A (H3N2), influenza B, e influenza pandémica A (H1N1) [39]. Sin embargo, en EEUU la mortalidad fue mayor por A (H2N2) y A (H3N2) que A (H1N1) o B, incluidas las causas CV [40,41].

Distintos mecanismos han sido invocados para explicar esta asociación. El virus de la influenza no sólo invade las vías respiratorias, sino que puede comprometer el aparato CV, afectando a las células endoteliales vasculares tanto en forma directa por tropismo (efecto citopático) como indirecta (respuesta inmune). Asimismo, se ha detectado la presencia del virus en las placas ateromatosas inestables asociadas a síndromes coronarios agudos) [42–44] . La infiltración de macrófagos, linfocitos T, y la presencia de citoquinas proinflamatorias en la pared arterial,

VERSIÓN FINAL

activan la cascada de la coagulación y podrían ser responsables de generar procesos de trombosis. También se ha demostrado que el virus de la influenza puede reducir las propiedades antiinflamatorias del colesterol de alta densidad (HDL)[4,5]. Un modelo recientemente desarrollado apoya a la asociación entre inflamación y trombosis arterial como sustrato fundamental en la relación entre influenza y mortalidad CV [45].

Se requiere sin embargo una mejor evidencia científica, ya que el conocimiento actual se basa en cohortes retrospectivas principalmente, y los metanálisis publicados están relacionados con estos estudios. Se aguardan resultados de ensayos clínicos prospectivos en desarrollo [46].

Conclusiones		GR	NE
A.	Las infecciones respiratorias tipo influenza se asocian a eventos cardiovasculares en el seguimiento (IAM, ACV, hospitalizaciones por IC, FA y muerte CV).	I	B-NA
B.	La asociación entre influenza y enfermedad tromboembólica es controversial.	IIb	C-DL
C.	No existe evidencia suficientemente sólida para determinar la incidencia o mortalidad por enfermedad cardiovascular para diferentes tipos y subtipos de virus influenza.	IIb	C-DL
D.	Existen mecanismos fisiopatológicos demostrados que explican la asociación de influenza con eventos cardiovasculares.	IIb	C-DL

VERSIÓN FINAL

Pregunta 2. ¿Cuál es la eficacia y/o efectividad clínica de las vacunas contra influenza en el contexto de la prevención de eventos cardiovasculares?

Enfermedad coronaria

La vacunación contra influenza puede ser una estrategia eficaz para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han tenido resultados disímiles con respecto a la muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares mayores (MACE). Sin embargo, los metanálisis han mostrado que la vacuna contra influenza redujo aproximadamente un 50% tanto la muerte CV y MACE, en comparación con el grupo control. En la revisión sistemática de LeBras y col. se compararon 2 metanálisis que incluyeron los mismos ECA [47–51]. El metanálisis de Udell y col comparó la vacunación contra influenza versus placebo o tratamiento estándar en 4 estudios en los cuales 1655 pacientes presentaban ECV preexistente [52]. El criterio de valoración

principal fue el MACE extendido, definido como muerte CV u hospitalización por IAM, angina inestable, ACV, IC, o revascularización coronaria de urgencia. En el análisis de subgrupos con ECV pre especificado, la vacuna contra influenza redujo significativamente tanto MACE (RR 0.57; IC 95%: 0.41 a 0.79; I2 = 14%) como la muerte CV (RR 0.50; IC del 95% 0.27-0.95; I2 = 15%). En pacientes con SCA reciente (≤ 1 año) (n = 815), la vacuna contra influenza redujo significativamente MACE (RR 0.46, IC 95% 0.33 a 0.64, I2 = 0%) pero no la muerte CV (RR 0.44; IC 95%: 0.17-1.15; I2 = 38%) ni la mortalidad de toda causa. Los hallazgos se basan en un número relativamente pequeño de eventos CV (246 MACE y 97 muertes CV) entre ensayos que variaron en el diseño del estudio, los resultados primarios previstos, y las poblaciones de pacientes. Además, los análisis de resultados individuales fueron de poder limitado. No hubo diferencia en MACE o muerte CV en el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria estable (n = 840).

Un metanálisis posterior de la Colaboración Cochrane de 8 ECA incluyó los mismos estudios, pero con un total de 1682 pacientes con ECV establecida [53]. Similar a lo reportado en el metanálisis de Udell, la muerte CV fue significativamente menor con la vacuna contra influenza (RR 0.44; IC 95% 0.26-0.76, I2 = 0%). Sin embargo, no hubo diferencia en la muerte CV en el subgrupo de pacientes con SCA (n = 350) (RR 0.46; IC 95% 0.04 a 5.20; I2 = 58%) o angina estable y angioplastia coronaria electiva (n = 602) (RR 0.35; IC 95% 0.07-1.73, I2 = 0%). Los autores refieren no haber podido realizar un metanálisis para otros eventos CV debido a la variabilidad de los resultados entre los estudios y el riesgo de sesgo (riesgo moderado en 5 ECA, sólo 1 estudio tuvo bajo riesgo de sesgo).

Un metanálisis reciente de 4 ECA y 12 estudios observacionales, demostró que la vacunación contra influenza se asoció con una reducción del RR de 25% y 18% en mortalidad de toda causa y mortalidad cardiovascular respectivamente, en pacientes con ECV previa. La reducción de la mortalidad probablemente fue impulsada en parte por una reducción del RR del 13% en los eventos CV mayores [54].

Insuficiencia cardíaca

Estudios observacionales han sugerido que la vacunación contra influenza podría disminuir los eventos en el seguimiento en pacientes con IC [19,55]. Mohseni y col. examinaron la asociación entre la vacunación contra influenza y el riesgo de hospitalización en pacientes con IC, a través de una base de datos de atención primaria asociada al registro de hospitalizaciones en Inglaterra durante los años 1990-2013. En los 52,202 pacientes analizados, la vacunación contra influenza se asoció a menor riesgo de hospitalización de causa cardiovascular (HR=0.73; IC 95%, 0.71-0.76) o por toda causa (HR=0.90, IC 95% 0.95-0.98). El efecto fue algo mayor en pacientes más jóvenes, sin observarse diferencias de género [56].

Modin y col., utilizando datos del registro nacional de pacientes de Dinamarca, analizaron la relación entre la vacunación contra influenza y la sobrevida en pacientes con diagnóstico reciente de IC, entre los años 2003-2015. Luego de ajustar los resultados por comorbilidades, medicación, ingresos económicos y nivel educativo, la vacunación contra influenza se asoció a

VERSIÓN FINAL

un 18% de reducción de la mortalidad total (HR=0.82, IC 95% 0.81-0.84, p<0.001) y cardiovascular (HR=0.82, IC 95% 0.81-0.84, p<0,001). La vacunación anual, oportuna y sostenida a través de los años estuvo asociada a mayor reducción en el riesgo de muerte cuando fue comparada con la vacunación intermitente [57].

Recientemente, Rodrigues y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metanálisis de los ensayos clínicos disponibles hasta el momento. Seis estudios de cohortes incluyendo 179,158 pacientes fueron incluidos en el análisis. La vacunación contra influenza se asoció con menor riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR=0.83, IC 95% 0.76-0.91, I2=75%) y una reducción significativa en las hospitalizaciones por IC (HR=0.69, IC 95% 0.55-0.86) No se observó efecto significativo sobre la mortalidad cardiovascular (HR=0.92, IC 95% 0.73-1.15), y la hospitalización de toda causa (HR=1.01, IC 95% 0.92-1.11). El nivel de certeza de la evidencia fue considerado bajo debido a la calidad de los datos obtenidos en los estudios [58].

Se ha sugerido que la utilización de altas dosis de vacuna contra influenza podría ser de utilidad en pacientes con IC, particularmente en mayores de 65 años. Sin embargo, una publicación reciente no ha demostrado beneficios con la implementación de esta estrategia [59].

A pesar de las recomendaciones de sociedades científicas y agencias regulatorias de salud sobre la necesidad de vacunación anual contra influenza en los pacientes con IC, la tasa de inmunización en estudios contemporáneos ha sido reportada como baja y con alto grado de disparidad entre diferentes países y regiones (rango de 0 a 77%)[19]. Posiblemente esta actitud de la comunidad médica exprese la ausencia de datos suficientes y la necesidad de estudios aleatorizados y controlados con poder estadístico para demostrar su utilidad en forma concluyente. Actualmente existe una importante iniciativa en desarrollo, cuyos resultados se esperan con expectativa [60].

En conclusión, si bien existe evidencia demostrada del beneficio de la vacunación contra influenza en el contexto de pacientes con enfermedad CV preexistente, dadas las limitaciones de los datos debido al pequeño tamaño de la muestra, baja tasa de eventos, potencial confusión y sesgo, se aguardan resultados de estudios prospectivos, aleatorizados, y de mayor poder, para obtener conclusiones definitivas [46,60].

Prevención primaria

El potencial beneficio de la vacunación contra influenza en pacientes con factores de riesgo sin ECV preexistente (prevención primaria) no ha sido claramente establecido.

Una revisión sistemática evaluó la efectividad de la vacunación contra influenza en población adulta con diabetes tipo I y tipo II. La revisión incluyó 11 estudios observacionales (170,924 participantes), seis de los cuales eran estudios de cohortes y 5 estudios de casos y controles. Los criterios de valoración reportados en los estudios incluyeron mortalidad por todas las causas, hospitalización por todas las causas, hospitalización debido a influenza o neumonía, internación en terapia intensiva, influenza, y falla respiratoria.

VERSIÓN FINAL

En pacientes diabéticos económicamente activos (18–64 años), el metanálisis de 3 de los estudios incluidos mostró un efecto protector de la vacuna contra influenza para hospitalización por cualquier causa (OR ajustado= 0.42, IC 95% 0.19–0.94) y un estudio evidenció un efecto en hospitalización por influenza o neumonía (OR ajustado= 0.57, IC 95% 0.46–0.72), sin embargo, no se halló evidencia sobre su efecto protector en relación a la mortalidad por todas las causas y la enfermedad tipo influenza (ETI). La calidad de la evidencia fue de baja a muy baja para todos los resultados en la mayoría de los estudios identificados, por lo tanto, la evidencia disponible es insuficiente para determinar la magnitud del beneficio que las personas diabéticas obtienen de la vacunación contra influenza estacional [61].

En población con hipertensión arterial (HTA), un estudio de cohortes presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en 2019 (publicación del artículo pendiente) evaluó en un registro poblacional de Dinamarca si la vacuna contra influenza tiene un efecto protector en pacientes sin enfermedad CV subyacente. Los autores evaluaron 9 temporadas consecutivas de influenza (2007-2016) e incluyeron 608,452 pacientes adultos que estaban recibiendo 2 medicaciones antihipertensivas. En el análisis multivariado ajustado por temporada, sexo, comorbilidades, medicaciones, y nivel socioeconómico, la vacunación se asoció con una reducción en mortalidad por todas las causas (HR= 0.82, IC 95% 0.79-0.85) y mortalidad cardiovascular (HR= 0.84, IC 95% 0.80-0.89). Al ser un solo estudio observacional aún no publicado el nivel de evidencia se consideró bajo [62].

Un estudio de cohorte en Taiwán analizó una base de datos de seguros médicos que incluyó 14,454 pacientes con fibrilación auricular (FA) (entre 2005 y 2012) y reportó (en un análisis ajustado) que la vacunación contra influenza se asoció con una disminución del riesgo de ACV isquémico (HR= 0.55, IC 95% 0.48-0.63). El nivel de evidencia se consideró bajo ya que se trata de un solo estudio observacional [63].

Los pacientes con hipertensión arterial (HTA), diabetes, y FA tienen un mayor riesgo de complicaciones asociado a la influenza. Los estudios, en mayor parte observacionales, mostraron un efecto protector de la vacunación contra influenza para estas tres poblaciones, pero debido a las limitaciones de los estudios encontrados no es posible establecer recomendaciones fuertes.

Aunque la influenza es una enfermedad de padecimiento universal y afecta a todos los grupos de edad, el 90% de las defunciones y el 50% de los hospitalizados se concentran en las personas mayores de 65 años. Por este motivo, clásicamente, las recomendaciones de vacunación se han dirigido a las personas mayores de esta edad y a las que tienen factores de riesgo (enfermedades crónicas, inmunodeprimidos, etc.)[64].

Merecen especial mención los estudios de cohortes prospectivos efectuados por Kristin Nichol y colaboradores, en organizaciones de salud de Estados Unidos en pacientes mayores de 65 años: en la temporada epidémica 1999-2000. La efectividad fue del 29% en la reducción de las hospitalizaciones por influenza-neumonía, 27% en las hospitalizaciones por IC, 23% en los ingresos hospitalarios por enfermedad CV, y 24% en las hospitalizaciones por todas las causas.

VERSIÓN FINAL

La reducción en las muertes por todas las causas fue del 36%. En aquellos sin enfermedad CV establecida, diabetes o comorbilidades asociadas (grupos de bajo riesgo), la vacunación contra influenza también se asoció con una reducción significativa de eventos CV en el seguimiento (hospitalizaciones de causa CV, cerebrovascular, y mortalidad de toda causa)[65–69].

Conclusiones		**GR**	**NE**
A	La vacunación contra influenza en pacientes con enfermedad coronaria se asocia con una reducción de eventos CV.	**I**	**B-A**
B	En pacientes mayores de 65 años de bajo riesgo (ausencia de comorbilidades, sin enfermedad CV establecida ni diabetes) la vacunación contra influenza se asocia con una reducción de eventos CV.	**I**	**B-NA**
C	La vacunación anual contra influenza en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia a una reducción de la mortalidad por cualquier causa y hospitalizaciones por IC.	**IIa**	**B-NA**
D	En pacientes con diabetes o HTA, en ausencia de enfermedad CV establecida, la vacuna contra influenza podría asociarse a una reducción de eventos CV.	**IIb**	**C-DL**

Recomendaciones		**GR**	**NE**
A	Vacunar contra influenza a pacientes con síndrome coronario agudo reciente (≤ 1 año).	**I**	**B-A**
B	Vacunar anualmente contra influenza a pacientes de más de 65 años aún en ausencia de ECV o factores de riesgo.	**I**	**B-NA**
C	Vacunar anualmente contra influenza a pacientes con enfermedad coronaria crónica con o sin antecedentes de revascularización.	**IIa**	**B-A**

VERSIÓN FINAL

D	Vacunar anualmente contra influenza a pacientes con insuficiencia cardiaca.	**IIa**	**B-NA**
E	Vacunar anualmente contra influenza a pacientes con diabetes o HTA sin ECV subyacente.	**IIb**	**C-DL**

VERSIÓN FINAL

Pregunta 3. ¿Cuál es el grado de seguridad de la vacuna contra influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular?

Los efectos adversos de la vacuna contra influenza pueden dividirse en aquellos atribuidos a la vacuna, a sus conservantes, a la inoculación, y a la interacción con otros medicamentos y vacunas.

El Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos no halló evidencia de causalidad de la vacuna contra influenza en relación a los siguientes efectos adversos: encefalitis, encefalopatía, convulsiones, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa, neuritis óptica, esclerosis múltiple (primer ataque y recidiva), síndrome de Guillain Barré, polineuropatía inflamatoria desmielinizante, neuritis braquial, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, inicio y exacerbación de artropatías, fibromialgia, accidente cerebrovascular, exacerbaciones asmáticas, IAM, y mortalidad en general [69].

Si bien existen reportes de parálisis facial periférica, el IOM y posteriores publicaciones no han encontrado asociación [69–78].

Aunque es infrecuente, aún en personas con alergia al huevo, existe una relación causal entre la vacuna para influenza y episodios de anafilaxia. Las alergias alimentarias y la administración durante una infección respiratoria fueron identificadas como factores de riesgo para anafilaxis [69,79,80]. Se estima que 1.3% de los niños y 0.2% de los adultos son alérgicos al huevo. Un registro llevado a cabo por el centro de control de enfermedades de Estados Unidos halló 33 casos confirmados de anafilaxia entre 25.173.965 dosis de vacuna contra influenza administradas, lo que equivale a 1.31 casos por millón de dosis [81-85].

Por ello, actualmente se indica que la mayoría de las personas pueden vacunarse incluso presentando un antecedente de alergia al huevo. En sujetos que presentaron eventos anafilácticos previos, se indica la observación durante 30 minutos. Los sujetos que presentaron

reacciones alérgicas graves o anafilaxis previa deberían recibir la vacuna en sitios con capacidad de respuesta ante un evento de anafilaxis [83-86].

Dado que la vacuna es usualmente administrada antes de comenzar la temporada de influenza, debe considerarse que algunas de las manifestaciones reportadas como presuntos efectos adversos podrían representar en realidad manifestaciones de influenza o de otros patógenos respiratorios invernales como enfermedad natural [87,88].

Un estudio sueco comparó la incidencia de autismo en los hijos de madres que recibieron vacuna de virus inactivado en comparación con las no vacunadas, y no halló asociación entre la vacuna y dicha enfermedad [89].

El timerosal, conservante que contiene mercurio, fue estudiado y descartado como potencial responsable de las manifestaciones neurológicas asociadas a la vacuna contra influenza [69]. De hecho, la acumulación de mercurio en infantes expuestos anualmente a dicha vacuna parece ser insignificante [90].

No existen diferencias significativas entre las vías de administración subcutánea o intramuscular en la generación de hematomas, aunque sí mayor reacción local (dolor y eritema en el sitio de punción el primer día) con las primeras. Los sujetos con valores más elevados de RIN (Relación Internacional Normalizada) no presentan un incremento en el riesgo de complicaciones [91]. No existe evidencia que la vacuna contra influenza produzca cambios considerables en el RIN de los pacientes, y por otro lado, la inmunogenicidad es similar entre los individuos que usan o no anticoagulantes orales [92].

La administración intramuscular subdeltoidea produce un leve aumento en la incidencia de bursitis [93-94].

No se han encontrado interacciones entre las vacunas contra influenza y los siguientes grupos de fármacos: antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, digitálicos, amiodarona, flecainida, diuréticos y warfarina [94].

La combinación de aspirina y vacuna contra influenza a virus vivo atenuado (LAIV) ha sido asociada al riesgo de síndrome de Reye [95].

Las vacunas contra influenza y neumococo son indicadas primariamente en personas mayores de 65 años, dada su susceptibilidad a ambas enfermedades [96]. El uso de la vacunación dual mostró efectos preventivos aditivos o sinérgicos comparado a la administración separada o ausencia de vacunación, con adecuadas efectividad y seguridad [97]. El uso simultáneo no afecta la inmunogenicidad o seguridad, aun en personas con enfermedades respiratorias crónicas [98]. Sin embargo, incrementó la tasa de eventos adversos locales leves relacionados al sitio de inyección y sistémicos [98].

VERSIÓN FINAL

En contexto de la pandemia COVID-19, se han desarrollado y aprobado hasta el momento vacunas de tipo ARN mensajero, vacunas con vector (Adenovirus con proteína Spike) y vacunas a virus inactivado. En relación a la vacunación contra influenza, la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria sugirió recientemente priorizar la vacunación para COVID-19 y esperar un intervalo de al menos 14 días entre vacunas [99].

Contraindicaciones para la vacuna contra influenza

Generales [100]

- Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o antecedente de reacción anafiláctica en una vacunación previa contra la influenza (ver tabla, punto F).
- Bebés menores de 6 meses.

Específicas de la vacuna contra influenza a virus vivos atenuados (LAIV)

- Niños de menos de 2 años y adultos de ≥50 años.
- Personas con antecedentes de reacciones alérgicas graves a cualquier componente de la vacuna o a una dosis previa de cualquier vacuna contra influenza.
- Personas alérgicas al huevo.
- Niños o adolescentes de 2 a 7 años que reciben aspirina u otros salicilatos (debido a la relación con el síndrome de Reye con infección por el virus de la influenza tipo salvaje).
- Mujeres embarazadas.
- Personas que sospechan o saben que sufren enfermedades de inmunodeficiencia o estados de inmunosupresión (incluyendo VIH).
- Niños de 2 a 4 años que tienen asma o sospecha de asma en los últimos 12 meses.
- Personas que han tomado medicamentos antivirales contra la influenza dentro de las últimas 48 horas.
- Individuos que cuidan de personas gravemente inmunosuprimidas (pueden recibir LAIV si evitan el contacto con aquellas por al menos siete días).

Conclusiones / Recomendaciones		**GR**	**NE**
A	Las diferentes vacunas contra influenza son por lo general seguras; la reducción de la incidencia de influenza epidémica es significativamente mayor que la incidencia de efectos adversos.	**I**	**A**
B	La coadministración de vacuna inyectable de influenza y warfarina es segura, requiriendo sólo de presión más prolongada en el sitio de inyección intramuscular.	**II a**	**B-A**
	No existe información suficiente que avale determinar el RIN antes o al momento de la administración de la vacuna.	**III**	**C-OE**

VERSIÓN FINAL

C	La coadministración de las vacunas contra influenza y neumococo es segura e inmunogénica. La coadministración se asoció con mayor tasa de eventos adversos, aunque leves.	**II a** **II b**	**B-A** **C-DL**
D	En contexto de la pandemia COVID-19 puede ser beneficiosa la vacunación para SARS-CoV-2 y luego de un intervalo de al menos 14 días indicar la vacuna contra influenza.	**IIb**	**C-OE**
E	Se recomienda no administrar la vacuna a virus atenuado junto a aspirina en niños dado el riesgo de síndrome de Reye. La vacuna a virus vivo atenuado en general no está recomendada para pacientes con enfermedades CV.	**III** **III**	**C-OE** **C-OE**
F	Las personas con antecedente de alergia al huevo y anafilaxis podrían recibir vacunas contra influenza convencionales, pero deberían ser observadas por 30 minutos luego de la administración.	**IIa**	**C-OE**

VERSIÓN FINAL

Pregunta 4. ¿Cuál es el esquema de inmunización que ha demostrado mayor eficacia?

Tanto la eficacia, en términos inmunológicos, como la efectividad clínica de la vacuna contra influenza parecen reducirse con la edad. Este hecho, vinculado a la inmunosenescencia, representa un estado de desregulación de la función inmunitaria que condiciona una mayor susceptibilidad a padecer infecciones de cualquier tipo, además de otras enfermedades que comprometen el sistema inmunológico, y a la presencia de comorbilidades.

A pesar que las vacunas actuales contra influenza son inmunogénicas, las mutaciones del virus pueden reducir su eficacia. Las estrategias enfocadas en aumentar la inmunogenicidad o el espectro de cobertura antiviral incluyen el uso de vacunas de dosis altas, vacunas tetravalentes, vacunas con adyuvantes, y aquellas preparadas en cultivos celulares. Los

ancianos e inmunocomprometidos son quienes obtienen mayor beneficio de estas opciones [101–120].

Recientemente se ha sugerido el beneficio de utilizar vacunas de dosis más elevadas que las convencionales en pacientes de mayor edad. Un estudio aleatorizado y doble ciego realizado en Estados Unidos y Canadá sobre 31,989 pacientes mayores de 65 años, ha documentado la superioridad de la vacuna trivalente de alta dosis de virus inactivados, cuando fue comparada con dosis estándar (60 µg vs 15 µg de hemaglutinina). La utilización de la vacuna de dosis alta indujo respuestas de anticuerpos significativamente más altas, y brindó una mejor protección contra la influenza confirmada por laboratorio. En este mismo estudio, el cual incluía pacientes con antecedentes de enfermedades CV o respiratorias crónicas, quienes recibieron vacuna de dosis alta presentaron menor frecuencia de neumonías o complicaciones cardio- respiratorias [115].

En una revisión sistemática y metanálisis de 7 estudios en Canadá los autores concluyeron que en adultos mayores la vacuna contra influenza de dosis alta fue bien tolerada, fue más inmunogénica y eficaz para prevenir las infecciones por influenza que la vacuna de dosis estándar. Sin embargo, se necesitan más ensayos pragmáticos para determinar si la mayor eficacia se traduce en una mayor efectividad clínica de la vacuna en adultos mayores de 65 años [121].

Recientemente, Vardeny y col. en un estudio aleatorizado y doble ciego que incluyó 5,260 pacientes de alto riesgo con ECV, no encontraron diferencias significativas en mortalidad y hospitalización de causa CV cuando compararon altas dosis de vacuna trivalente y dosis estándar de vacuna tetravalente [59].Algunas críticas metodológicas a dicho estudio fueron descritas, en relación al elevado riesgo basal (6 a 12 veces más que en el estudio pivotal), el número de sujetos (suspensión cuando se enrolaron 5260 sujetos cuando para alcanzar una diferencia estadística se requerirían aproximadamente 20.000 pacientes), la efectividad de la vacuna durante los años del estudio, así como el tipo de eventos analizados (el criterio de valoración de desenlaces cardiorrespiratorios no específico) [128,129].

Inicialmente, las vacunas contra influenza fueron diseñadas para proteger contra tres virus diferentes de la influenza (vacunas trivalentes). Estas contienen dos virus de influenza A (H1N1 y H3N2) y un virus de influenza B, a pesar de que existen dos linajes diferentes de virus B. En la mayoría de los países de las Américas en cada temporada, circula predominantemente uno sólo, Yamagata o Victoria. Al agregar otro virus B a la vacuna (tetravalente) se intenta ofrecer un nivel de protección más amplio.

Las vacunas tetravalentes tienen un perfil de seguridad similar al de la vacuna trivalente. Como ocurre con todas las vacunas contra influenza estacional, las vacunas tetravalentes se controlan anualmente para garantizar su seguridad y efectividad [117]. En temporadas con actividad relativamente alta de influenza B, la vacuna tetravalente pareció más protectora que la trivalente [118].

VERSIÓN FINAL

La vacuna contra influenza trivalente inactivada (TIV) con adyuvante AS03 tiene una mayor eficacia para la prevención de algunos subtipos de influenza que la TIV sin adyuvante de dosis estándar[119]. La utilización de una vacuna contra influenza con adyuvante en mayores de 65 años podría ser potencialmente beneficiosa y costo-efectiva. Se ha estimado que su introducción en Argentina podría evitar 170 muertes y agregar 1310 años de vida ajustados a calidad (QALYs) [120]. Sin embargo, dichas vacunas con adyuvante no se encuentran disponibles actualmente.

Las vacunas integralmente desarrolladas en cultivos celulares se encuentran disponibles en los Estados Unidos desde 2017. Un análisis de su eficacia comparativa en sujetos mayores de 65 años demostró que estas vacunas redujeron las admisiones hospitalarias causadas por influenza, comparadas con las vacunas trivalentes, en dosis estándar, o con adyuvantes [121]. El beneficio parece ser debido a una mayor inmunogenicidad específica para el componente de influenza A H3N2, por lo que la eficacia relativa depende de la circulación de esa cepa en la influenza epidémica estacional [122].

La alergia al huevo aún representa una contraindicación para la vacuna contra influenza cultivada en embriones de pollo. A pesar de que este antecedente no siempre aumenta el riesgo de anafilaxis [79], la vacuna en cultivos celulares lo evita.

La vía de administración subcutánea profunda/intramuscular puede reducir la morbilidad y mortalidad por influenza estacional. Se han identificado niveles de anticuerpos más altos después de refuerzos con la aplicación de vacunas con virus atenuados por vía intradérmica (ADN-IIV3) e intramuscular (IIV3-IIV3), aunque con mayor edema y enrojecimiento local, comparado con otras vías de administración; la reactogenicidad sistémica fue similar entre los regímenes [123].

La aplicación intranasal no sólo induce anticuerpos IgG, sino que activa los anticuerpos IgA secretores del epitelio del tracto respiratorio (S-IgA) imitando la infección natural [124]. Por esto algunos expertos señalan que la vía intranasal podría ser tan segura y eficaz para combatir la influenza estacional [125-126].

Finalmente, con respecto al momento de la vacunación, es recomendable siempre el uso de la vacuna previo al inicio de la circulación de influenza. Si en alguno de los países tropicales no se observara dicha estacionalidad, algunos autores sugieren que podría utilizarse una estrategia de administración fija cada 6 meses [127].

Conclusiones / Recomendaciones	**GR**	**NE**

VERSIÓN FINAL

A	La vacuna debe administrarse al menos anualmente antes de la estación en que la incidencia de influenza aumenta, o al comenzar la misma.	**I**	**A**
B	La vacuna contra influenza de virus inactivados a dosis alta (IIV3-HD) es recomendable comparada con la dosis estándar (IIV3-SD) por ser más inmunogénica, efectiva, y porque reduce desenlaces cardiorespiratorios.	**IIa**	**B-A**
C	La vacuna contra influenza de virus inactivados tetravalente es recomendable comparada con la trivalente por ampliar el nivel de cobertura.	**IIa**	**B-NA**
D	Las vacunas con adyuvantes están indicadas en pacientes de edad avanzada, con respuestas inmunitarias subóptimas, o cuando se requieren respuestas rápidas a dosis más pequeñas durante una pandemia.	**IIa**	**B-NA**
E	Las vacunas contra influenza desarrolladas integralmente en cultivos celulares son más inmunogénicas que las desarrolladas en embriones de pollo, requiriendo dosis menores, y manteniendo un perfil de bioseguridad comparable.	**IIa**	**B-NA**
F	En la comparación entre vacuna trivalente de alta dosis y vacuna cuadrivalente en cuanto a eventos CV, no se encuentra establecido el beneficio de una sobre otra por limitaciones metodológicas del único ensayo clínico aleatorizado.	**IIb**	**B-A**
G	En países tropicales en los que se compruebe que no existe variación estacional de la influenza, la vacunación bianual podría ser beneficiosa, aunque no existen aún estudios que avalan esta recomendación	**IIb**	**C-OE**

Pregunta 5. ¿Cuál es la costo-efectividad de las vacunas contra influenza?

En base a la revisión sistemática realizada, se identificaron 45 estudios de costo-efectividad (CE) y se estratificaron los resultados de acuerdo a la población analizada (grupo etario y enfermedad CV). (Tabla 1, Anexo II, apéndice suplementario)

• Mayores de 65 años: En 23 de los 25 estudios hallados la vacunación fue considerada CE [120,130–153]. Los estudios se realizaron con modelos económicos en 20 países (incluyendo 8 países de las Américas) y analizaron vacunación con vacuna trivalente, o CE del uso de trivalente de dosis alta, con adyuvante, o tetravalente. Los resultados fueron similares tanto en estudios no patrocinados por la industria (n=20) como en los patrocinados (n=5). Sólo tres de los 25 incluyeron desenlaces CV en la modelación de los análisis de costos. Los desenlaces en los que se demostró CE fueron casos ambulatorios de ETI, hospitalizaciones por neumonía, hospitalizaciones en cuidados intensivos, mortalidad y años de vida ajustados a calidad.

VERSIÓN FINAL

• Edad 50-64 años: En siete de los ocho estudios identificados que analizaron específicamente dicha franja etaria [154-161], la inmunización contra influenza fue CE para eventos de ETI ambulatorios u hospitalizados, neumonía, y muerte. Cuatro de los estudios incluyeron desenlaces cardiovasculares.

• Diabetes: Se identificaron dos estudios que incluyeron sólo sujetos diabéticos, realizados en Turquía y China. En ambos casos la vacunación contra influenza fue CE para reducir hospitalizaciones por ETI (Turquía), o desenlaces CV y hospitalizaciones (China) [162,163]

• Insuficiencia cardíaca: No identificamos ningún estudio de CE de la vacunación contra influenza que haya analizado exclusivamente a dichos pacientes. Sin embargo, debe considerarse que la edad media de los sujetos con insuficiencia cardíaca oscila entre los 70 y 80 años [164,165], por lo que es posible que esta población esté representada en los estudios de CE de la vacuna en dichas franjas etarias.

• Enfermedad coronaria: Identificamos tres estudios [166-168] que analizaron sujetos luego de un SCA. En Estados Unidos y Corea del Sur fue CE. En Tailandia en sujetos luego de un infarto, pero de edad menor a 50 años la CE fue limítrofe, mientras que luego de los 50 años es CE. Los desenlaces incluidos en los modelos fueron hospitalización por ETI, y la tasa de eventos CV mayores.

• Pacientes con enfermedades crónicas (incluyendo enfermedad CV, ACV, o diabetes, entre otras): Hallamos siete publicaciones [169–174] donde se evaluó la CE de la inmunización en sujetos considerados “de riesgo”, independientemente de la edad. Esta serie de estudios fueron realizados en países de altos ingresos, todos fueron patrocinados, y en ellos se halló que la vacunación con vacuna tetravalente es CE para reducir casos de ETI ambulatorios u hospitalizados.

Si bien nuestro objetivo fue evaluar costo-efectividad de la vacunación individual en grupos de riesgo, otro enfoque como medida de prevención es la vacunación en masa, la cual demostró ser CE en un modelo realizado en Estados Unidos [175,176]. En comparación con otras estrategias de prevención primaria como la pesquisa de cáncer de mama o de colon, o el control de la hipertensión arterial, la CE de la vacunación es de similar magnitud [177,178].

En las Américas, identificamos estudios de CE con resultados positivos en 8 países: Canadá, Estados Unidos, México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil, y Argentina (tabla anexa). Muchos países de las Américas tienen clima tropical; estudios realizados en países con ese clima (Costa Rica, Singapur) han comprobado que también hay picos estacionales de influenza, y que la vacunación en ellos es CE [132,134].

Con respecto a los tipos de vacunas, la información acerca de costos de las enfermedades y análisis formales de CE en países de bajos y medianos recursos (como la mayoría en las Américas) es de baja calidad o totalmente ausente para algunos de los parámetros, y por ello, para ciertos autores [179], es posible que no sea prioritario utilizar vacunas más complejas que la trivalente convencional, desde el punto de vista económico.

VERSIÓN FINAL

Recientemente, luego de la revisión sistemática y durante el proceso editorial, se publicó una revisión de evaluaciones económicas de la vacuna trivalente de dosis alta en sujetos mayores de 65 años de Estados Unidos y Canadá. En dicha revisión, la vacuna de dosis alta fue costo-efectiva y rentable, principalmente debido al beneficio económico por la reducción de eventos CV [180].

En conclusión, la mayoría de los estudios de CE de vacunación contra influenza se realizaron en países de ingresos altos o medios (incluyendo 8 estudios en las Américas). En ellos, la vacunación fue costo efectiva en todos los grupos de riesgo analizados (mayores de 65 años, 50 a 64 años, pacientes con antecedente de enfermedad coronaria, diabetes, o pacientes con enfermedades crónicas incluyendo enfermedad cardiovascular). Los estudios más recientes demuestran que la vacunación contra influenza es CE también para reducir eventos CV.

Conclusiones		**GR**	**NE**
A	La vacunación contra influenza con una vacuna trivalente es una estrategia CE: En adultos en general, es CE para la reducción de casos de ETI ambulatorios, hospitalizaciones por neumonía, años de vida ajustados a calidad y mortalidad total.	**I**	**B-NA**
B	La vacunación contra influenza es CE cuando se evalúan desenlaces CV: Desde el punto de vista económico, es razonable la vacunación en mayores de 50 años, e independientemente de la edad en sujetos con diabetes, enfermedad coronaria, o enfermedades CV previas. En Estados Unidos, la vacunación en masa fue CE en comparación con la vacunación sólo a grupos de riesgo.	**IIa**	**B-NA**
C	La vacunación contra influenza es tan CE como otras estrategias de prevención primaria de la salud (pesquisa de cáncer de colon, de cáncer de mama, o control de la hipertensión arterial). La vacunación contra influenza es CE en países tropicales.	**IIa**	**C-DL**
D	Existe escasa a nula información de CE de las vacunas contra influenza con nuevas tecnologías (con adyuvantes, tetravalentes, altas dosis) en países de bajos recursos, por lo que no existe evidencia suficiente aún para recomendar una sobre la otra, desde el punto de vista fármaco-económico específicamente.	**IIb**	**C-OE**

Pregunta 6. ¿Cuáles son las barreras para la implementación de la vacunación relacionadas con los médicos, los pacientes y su entorno?

VERSIÓN FINAL

A pesar de los beneficios referidos a la vacunación contra influenza y las recomendaciones para su prescripción por parte de sociedades científicas y agencias reguladoras de salud, las tasas de vacunación a nivel global, así como en las Américas, son menores a las esperadas [181]. Este hecho se explica por la presencia de barreras en su implementación que involucran a los médicos, los pacientes y los sistemas de salud. Un adecuado diagnóstico y reconocimiento de cada una de ellas resulta imprescindible con el objeto de generar potenciales estrategias que permitan incrementar la inmunización.

Tal como sucede con otras medidas de prevención, el conocimiento médico a través de educación continua, normativas claras, y convicción en cuanto al cociente riesgo-beneficio, parecen ser los principales determinantes de la implementación de una intervención.

En términos de vacunación efectiva, los estudios que abordan esta problemática hallaron diferencias marcadas en cuanto a la especialidad del médico, la época en que fueron realizados, y las regiones geográficas.

La experiencia personal del médico, así como también de otros agentes de salud con la vacunación contra influenza, también parece ser determinante de las futuras recomendaciones hacia los pacientes. Cuando se analizaron las “oportunidades perdidas” en pacientes no vacunados, la no indicación durante las visitas médicas fue identificada como la causa principal. Visto en forma inversa, cuando los médicos tienen una actitud positiva y recomiendan la vacuna, la tasa de vacunación se incrementa considerablemente, generando una vacunación efectiva entre el 50% y el 93% de los casos en diferentes series. La tabla 2 resume las características de los estudios revisados [182–192] y la magnitud del efecto de la convicción médica y su recomendación, en la tasa de inmunización efectiva.

Los médicos especialistas pueden considerar que su papel principal es el manejo de condiciones médicas complejas que requieren la administración de tratamientos y otras intervenciones que están más allá del ámbito de la atención primaria. Este enfoque puede resultar en oportunidades perdidas para la vacunación contra influenza [182].

Otra gran limitante en la vacunación efectiva involucra un aspecto complejo relacionado con aristas psicológicas de los pacientes [193–195]. Existen aproximadamente 500 artículos en la literatura médica que abarcan aspectos conductuales que determinan la vacilación en la decisión de vacunación. Dichos aspectos son agrupados en complacencia (ejemplo: riesgo percibido bajo de enfermar o presentar complicaciones graves, o no haber presentado la enfermedad), inconveniencia (auto eficacia, costo, aspectos conductuales), falta de confianza (aspectos como desconfianza en la eficacia y efectos adversos, aspectos psicológicos relacionados al vínculo con las autoridades y las indicaciones, mayor aceptación de mitos negativos) y cálculo (cociente riesgo-beneficio individual y social)[193].

Se identificaron también factores socioculturales como nivel económico, nivel de educación (paradojalmente los universitarios rechazan en mayor medida la vacunación), religiosos, y demográficos (en Estados Unidos se han reportado diferencias étnicas, con menor tasa de

VERSIÓN FINAL

inmunización en poblaciones hispano-latinas). Entre los países de las Américas, la confianza en la inmunización por parte de los pacientes es dispar. Datos recientes del estudio CorCOVID-LATAM, realizado en 13 países de Latinoamérica, ha reportado diferencias en la tasa de vacunación de acuerdo a los ingresos económicos y al nivel educativo [22].

En contraposición con el conocimiento y convencimiento médico, se agrupan factores externos que afectan a la vacunación incrementando la vacilación por parte de los pacientes. Las noticias falsas en medios de comunicación y redes sociales, y los sujetos que abogan en contra de la inmunización son aspectos claves en la vacilación, con potenciales efectos nocivos para la salud de la población [196]. Años de investigación científica pueden quedar opacados por una simple publicación falsa realizada en un minuto y difundida masivamente [197].

En un análisis de 450,000 noticias falsas recolectadas en redes sociales en Polonia relacionadas con la salud, la mayoría fueron relacionadas con vacunas [198](tabla 2). La diseminación con precaución de los artículos científicos recientes, la revisión de datos o publicaciones por expertos, campañas en redes sociales y alianzas con sujetos influyentes en redes sociales, así como el compromiso público por parte de médicos, son algunas de las sugerencias [199–203].

Más recientemente, la pandemia COVID-19, ocurrió en una era completamente virtual con elevada tasa de penetrancia global de internet y las redes sociales, donde el escepticismo acerca de la enfermedad, así como la seguridad y eficacia de las nuevas vacunas, podrían influir en las tasas de inmunización contra influenza a corto plazo. Recientemente, tres de las mayores plataformas (YouTube, Facebook, y Twitter) unificaron criterios para evitar la difusión de noticias falsas en relación a vacunas [204].

La cobertura de la vacunación contra influenza es un indicador útil para monitorizar las intervenciones sanitarias. En algunos países de América Latina como México, Brasil y Argentina, se han desarrollado políticas para incrementar la cobertura de la vacunación contra influenza en la población adulta, logrando parcialmente el objetivo. A pesar de una significativa mejoría del indicador, no se han alcanzado las tasas de vacunación esperadas, permitiendo establecer claramente la presencia de barreras de todo tipo, que establecen un escenario adverso para las Américas.

En Estados Unidos, la vacuna contra influenza fue incorporada como recomendación en grupos de riesgo por el comité de expertos del CDC hace más de una década [205]. En Costa Rica, país tropical, la implementación de un programa de vacunación en todos mayores de 65 años fue costo-efectivo [132].

En Argentina, a pesar de contar con políticas destinadas a la vacunación gratuita de la población adulta desde hace varios años, una encuesta nacional de factores de riesgo en 2013 reveló una tasa de inmunización del 51,6% en grupos de riesgo [206,207]. En el otro extremo, Brasil ha reportado que la tasa de vacunación entre 2018 y 2020 estuvo entre el 90% al 95% de la población objetivo (Fuente: SIPNI / DATASUS / MS)[208]. En una revisión realizada por la OPS entre los años 2005 y 2015 en México, Brasil y Argentina, países con políticas de vacunación en

adultos mayores, se estableció la existencia de barreras estructurales en las poblaciones con niveles socioeconómicos y educativos más bajos [202].

Indudablemente parte de las barreras radican en la ausencia de políticas efectivas. A nivel mundial existe una desatención de la vacunación contra influenza como estrategia de prevención de enfermedades. Una valoración realizada en 137 países revela que solo 51 (37%) la han incorporado en su listado de medicamentos esenciales [201,202].

En América Latina y el Caribe 30 países tienen listado de medicamentos esenciales, sin embargo en sólo 11 (36,6%) la vacuna contra influenza es reconocida como medicina esencial [209,210] (Tabla 3). Este hecho representa una debilidad ya que como se expuso anteriormente, los países que son capaces de generar políticas dirigidas a dar cobertura a las poblaciones de riesgo son los que optimizan sus tasas de inmunización.

El conocimiento por parte del médico cardiólogo acerca del beneficio de la vacunación contra influenza como estrategia de prevención CV primaria y secundaria también es considerado una barrera en las Américas. Sólo en algunos países la inmunización se encuentra incluida en las normativas de atención de eventos coronarios, prevención cardiovascular, valvulopatías o insuficiencia cardíaca (Tabla 3). Más aún, encuestas realizadas a cardiólogos jóvenes demuestran desconocimiento, y por ende una baja tasa de prescripción de las vacunas[20].

El costo directo de la vacuna es una barrera importante. Sin embargo, la OPS ha creado un Fondo Rotatorio para facilitar el acceso a menor costo tanto de la vacuna trivalente como de la tetravalente. De esta forma 41 países y territorios de América Latina y el Caribe ven facilitada la adquisición de vacunas [211].

Finalmente, el estudio CorCOVID LATAM de la SIAC demostró que existen profundas diferencias regionales en las tasas de vacunación[22] : las mismas fueron muy bajas en los países tropicales de las Américas en comparación con los países del Cono Sur (aproximadamente 50% menos), lo cual puede reflejar en parte un desconocimiento médico acerca de la circulación de la influenza y los picos estacionales incluso en países tropicales. En dicho estudio también se comprobaron diferencias en las tasas de vacunación en relación con variables económicas y el nivel educativo de los pacientes.

La Figura 1 ilustra las principales barreras que involucran a los médicos, a los pacientes y a sus entornos y la enorme importancia de la interacción médico/paciente en relación con las tasas de vacunación.

Barreras de pacientes, médicos y entorno.

Conclusiones	**GR**	**NE**

VERSIÓN FINAL

A	El convencimiento médico es el principal determinante (50-90%) de la inmunización efectiva. La prescripción o consejo por parte de un médico o trabajador de la salud se asocia positivamente con la inmunización efectiva	I	C-DL
B	Existen factores más allá del acceso a la vacuna, que influencian psicológicamente la decisión del paciente de vacunarse, englobadas en el concepto de vacilación. Se hallaron diferencias culturales, geográficas, económicas, religiosas y étnicas como factores determinantes de la tasa de inmunización.	I	B-NA
C	El creciente impacto de las noticias falsas en redes sociales y medios de comunicación contribuye a los determinantes de la no inmunización.	IIa	C-DL

Pregunta 7. ¿Qué estrategias han demostrado ser efectivas para incrementar la tasa de vacunación contra la influenza?

De lo dicho previamente se comprende que la convicción del médico parece ser más influyente que las percepciones del paciente al momento de analizar las tasas de vacunación. La fuerza de la recomendación y la actitud positiva por parte del médico para prescribir la vacuna resultan determinantes [187,212–214], siendo la aceptación de la vacuna por parte del paciente un elemento secundario [188].

La implementación de programas de educación médica continúa orientada a médicos generalistas y especialistas que aborden los beneficios y oportunidades de la vacunación contra influenza debe plantearse como un objetivo primario, así como su incorporación a las guías de práctica clínica como una auténtica estrategia de prevención cardiovascular en conjunto con las otras intervenciones conocidas. La vacunación debería ser considerada una unidad temática esencial de la carrera de pregrado de medicina y enfermería. El estudio acerca de conceptos inmunológicos, así como en farmacología, debería ampliarse y normatizarse. La incorporación de estudiantes avanzados de medicina y enfermería en campañas de vacunación, podría contribuir en este aspecto.

La adherencia del paciente a los tratamientos en enfermedades de alta mortalidad, como el SCA, es casi total al alta de la unidad de cuidados coronarios, pero cae drásticamente durante el seguimiento [215]. Por lo tanto, implementar la vacunación previa al alta o inmediatamente después sería una medida altamente eficaz para incrementar las tasas de vacunación.

El acceso de los pacientes a información simple, veraz y confiable realizada a través de campañas de comunicación a la comunidad, debe considerarse también un objetivo primario. Un documento reciente elaborado por Vaccines 4 life y por la International Federation of Ageing[216], hace hincapié en los siguientes puntos en relación con las campañas de vacunación contra influenza:

VERSIÓN FINAL

• Englobar las campañas en un sistema de políticas y programas de vacunación previamente establecidos y reconocidos.

• Se requiere implementar una estrategia de comunicación clara y concisa, con una audiencia definida (población objetivo).

• Utilizar múltiples herramientas y canales de comunicación en simultáneo para incrementar la visibilidad de la campaña: redes sociales, televisión, publicidad impresa, radio, mensajería móvil.

• Asignar líneas de tiempo con plazos reales y factibles, con información actualizada.

• Contar con el compromiso y apoyo de diferentes entidades involucradas (agentes públicos, sociedades médicas, sociedades de pacientes u organizaciones no gubernamentales).

• Incorporar herramientas de psicología conductual para abordar la vacilación con respecto a la inmunización por parte de los pacientes.

Durante el desarrollo de este documento de consenso, se desató la pandemia por SARS-CoV-2, y se desarrollaron velozmente nuevas vacunas para combatirla. Con la misma velocidad, se difundieron noticias falsas, con un gran escepticismo y vacilación en relación a la vacunación. En este contexto, la experiencia previa de las campañas de vacunación contra influenza, y la unificación de esfuerzos para llevar a cabo vacunación para ambas enfermedades parece fundamental.

Finalmente, los sistemas de salud deberán tener como objetivo mejorar el acceso a la vacuna contra influenza. Para ello, es fundamental que sean incorporadas al listado de medicinas esenciales, garantizar su provisión gratuita a poblaciones diana, incluirlas en el calendario anual de vacunación y desarrollar programas de vigilancia epidemiológica para medir resultados.

VERSIÓN FINAL

Estrategias para mejorar la implementación. Recomendaciones

Recomendaciones		GR	NE
Médicos	Desarrollar programas de educación médica continúa orientados a médicos generales y especialistas que aborden los beneficios y oportunidades de la vacunación contra influenza, así como su incorporación a las Guías de Práctica Clínica Incorporar el concepto de vacunación como estrategia de	IIa	C-OE

	prevención CV en conjunto con las otras intervenciones conocidas Generar intervenciones multimodales dirigidas a médicos de atención ambulatoria, enfermería y estudiantes de ambas carreras que permitan difundir este concepto Vacunar previo al alta o inmediatamente después en pacientes con síndrome coronario agudo. Implementar la disponibilidad de las vacunas en los consultorios ambulatorios.		
Pacientes	Educar a los pacientes, implementar estrategias para vencer la vacilación del paciente a la decisión de vacunarse con información simple, veraz y confiable. Realizar campañas de vacunación efectivas adaptadas a las necesidades locales o regionales. Promover una comunicación clara, sencilla, multimodal y orientada a la población objetivo. Refutar noticias falsas y promover el diálogo con grupos que abogan en contra de las inmunizaciones.	IIa	C-OE
Entorno	Mejorar el acceso a la vacuna contra influenza, garantizando su provisión gratuita a poblaciones diana. Incorporarlas al listado de medicinas esenciales. Incorporarlas en el calendario anual de vacunación. Desarrollar programas de vigilancia epidemiológica para medir resultados (tasas anuales de vacunación en sujetos de riesgo).	IIa	C-OE

VERSIÓN FINAL

Conclusiones

Existe una fuerte relación causal entre las infecciones respiratorias agudas y el desarrollo de eventos cardiovasculares. La morbimortalidad grave asociada a la influenza se debe en parte a la presencia de estas complicaciones.

La incorporación de una práctica tan simple como la inmunización, reduce considerablemente el riesgo de padecer eventos CV, en poblaciones seleccionadas.

Con la evidencia existente, las sociedades científicas y agencias gubernamentales de salud, recomiendan fuertemente la incorporación de la vacuna contra influenza en pacientes con enfermedad CV preexistente y grupos de riesgo (personas mayores de 65 años, hipertensos, diabéticos). A pesar de ello, las tasas de inmunización a nivel global y particularmente en las Américas, se encuentran lejos de los valores esperados y adecuados.

La correcta comprensión de las barreras en su implementación, que involucran a médicos, pacientes y sus entornos, resulta esencial al momento de diseñar estrategias de mejora continua con el objetivo de optimizar esta realidad. El desafío actual e insoslayable de nuestras sociedades científicas es transformar nuestras recomendaciones en acción.

VERSIÓN FINAL

ANEXO I: METODOLOGÍA DEL PROCESO DE CONSENSO

Método de Consenso

El actual documento de consenso fue realizado mediante metodología RAND/UCLA. Este método de consenso está basado en la evidencia científica y en el juicio colectivo y experiencia clínica de un panel de expertos. Es una combinación de la técnica Delphi con la de Grupos Nominales. El objetivo de este método es promover la discusión crítica de expertos, mediante la reflexión individual de un cuestionario y una nueva discusión grupal de los consensos y disensos alcanzados en la reflexión individual, mediante una sesión presencial, estructurada y participativa. Este documento se realizó de acuerdo con las medidas de alta calidad en investigación y análisis de RAND [19,20]. Debido a la pandemia COVID-19, las reuniones de consenso fueron realizadas a través de sesiones mediante plataformas virtuales, con una participación mayor al 90% del grupo de autores en cada reunión.

Definición del porcentaje de acuerdo

- **Recomendación aceptada por consenso:** al menos el 80% del panel de expertos está de acuerdo con una recomendación.
- **Recomendación en discrepancia:** menos del 80% del panel de expertos está de acuerdo con una recomendación.

Contribución de los equipos

La asesoría metodológica y coordinación de los servicios de soporte a los procesos que conformaron el consenso, fue responsabilidad de Idea Médica Research&Education, cuyo equipo técnico participó en la facilitación y ayuda a los especialistas en todas sus tareas.

Para la supervisión de la calidad e idoneidad de los procesos y metodología de consenso, así como la identificación del marco temático de contenidos, se nombró a 2 coordinadores (C) y un secretario científico (comité coordinador, CC). Este comité tuvo a su cargo la conducción y supervisión del proceso, revisó los documentos intermedios y finales, y participó en las decisiones sobre cuestiones metodológicas del proyecto. El CC también participó en la valoración y discusión de las recomendaciones propuestas por el grupo elaborador de las recomendaciones (GER).

La función principal del GER fue la formulación del índice temático consultivo, elaboración de las respuestas y la valoración y discusión de las recomendaciones propuestas por el resto de expertos que lo conforman.

VERSIÓN FINAL

Fases del proceso de consenso

1. Puesta en marcha del proyecto y definición de índice temático

Se realizó una primera reunión con el CC y GER para:

- Presentar y validar la propuesta y metodología de trabajo.
- Discutir y elaborar el índice temático incluyendo el listado de preguntas que serían contestadas a través del documento de consenso.

Posteriormente se elaboró un protocolo de trabajo en el que se especificó el alcance, los objetivos del documento y la metodología de trabajo

2. Revisión de la literatura disponible

Se identificaron aquellas preguntas consensuadas por el grupo coordinador y en Mayo/Junio de 2020 se llevó a cabo una búsqueda inicial de la literatura disponible relacionada con las cuestiones clínicamente relevantes en bases de datos apropiadas como MEDLINE vía PubMed, CENTRAL (Cochrane), Scielo, LILACS. Se aplicaron los siguientes filtros para acotar el número de referencias:

- Temporales: últimos 10 años
- Idiomas: español, portugués, e inglés
- Tipo de artículos: todos
- Disponibilidad de texto (texto completo)
- Especie/población: adultos mayores de 18 años estratificados por prevención primaria y secundaria de ECV

Un total de 242 artículos que cumplieron los requisitos de la búsqueda fueron seleccionados.
En la pregunta 5 el objetivo fue evaluar si existía evidencia acerca de costo-efectividad de la vacunación contra influenza en general, y en relación a enfermedad CV en particular. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en cuatro bases de datos. Se estratificó la evidencia en distintos grupos para la prescripción de la vacunación (mayores de 65 años, adultos de 50 a 64 años, enfermedad coronaria, IC, y diabetes). En caso de hallar información específica en los países de las Américas, esta fue aclarada. Se excluyeron estudios en pediatría, embarazadas, oncológicos, inmunodeprimidos, y estudios exclusivos sobre inmunización al personal de salud. Los eventos analizados están relacionados a influenza y sus complicaciones, incluyendo la enfermedad CV. Para evaluar costo-efectividad (CE) y la calidad de las publicaciones, se utilizó el listado de verificaciones de la sociedad internacional de investigación en farmacoeconomía ISPOR [217]. La revisión se realizó en los meses de Junio a Septiembre de 2020, en las bases de datos MedLine (vía Pubmed, n=124) utilizando el siguiente motor de búsqueda: (influenza vaccin*[Title] AND (costeff* [Title]), y luego en las bases de datos DARE, HTA, y EED (a través de CRD-York, n=51), utilizando las siguientes definiciones: (influenza vaccin*[Title] AND (costeff* [Title]). Ambas búsquedas se realizaron el 26 de Julio de 2020. Finalmente 45 estudios de CE de la vacunación antigripal permanecieron para el análisis, y se estratificaron los resultados de acuerdo a la población analizada (grupo etario y enfermedad CV) (Tabla 1 Anexa).

VERSIÓN FINAL

3. Resumen de la evidencia encontrada en la literatura

El grupo coordinador realizó una recopilación de la información obtenida, y síntesis de los artículos más relevantes, relacionada con cada una de las preguntas planteadas, haciendo hincapié en los datos de los países de las Américas. Esta información fue entregada a cada grupo de trabajo del GER para orientar la organización inicial del desarrollo de cada una de las preguntas.

Durante los meses de Agosto-Septiembre, el GER realizó una segunda revisión focalizada previa a la elaboración de recomendaciones.

4. Respuesta a las preguntas y elaboración de las recomendaciones

Para contestar a las preguntas del índice temático, el GER seleccionó las recomendaciones y conclusiones halladas en la literatura que responden a las preguntas previamente realizadas. Además, allí donde la bibliografía no permitió responder a las preguntas, se formularon recomendaciones basadas en opinión de expertos.

Clasificación del grado de recomendación y el nivel de evidencia

Una vez que el Grupo de Trabajo acordó las recomendaciones, se asignó para cada una de ellas un nivel de evidencia y un grado de recomendación.

El grado de recomendación muestra el acuerdo del grupo de expertos con respecto al beneficio o potencial riesgo de esta, mientras que el nivel de evidencia refleja la cantidad y calidad de estudios que apoyan la recomendación, utilizando la clasificación de las guías AHA/ACC [25].

En cada uno de los temas se expresó la clase de recomendación de acuerdo con la siguiente clasificación:

CLASE (FUERZA) DE LA RECOMENDACIÓN

CLASE I (FUERTE) Beneficio >>> Riesgo

Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones:

- Se recomienda
- Está indicado/es útil/eficaz/beneficioso
- Debe realizarse/administrarse/otras
- Expresiones de comparación de la eficacia t:
    - Se recomienda/está indicado el tratamiento/la estrategia A con preferencia al tratamiento B
    - Debe optarse por el tratamiento A en vez del tratamiento B

CLASE IIa (Moderada) Beneficio >> Riesgo

VERSIÓN FINAL

Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones:
•Es razonable
•Puede ser útil/eficaz/beneficioso
•Expresiones de comparación de la eficacia †:
○Es probable que esté recomendado/indicado el tratamiento /la estrategia A con preferencia al tratamiento B
○Es razonable optar por el tratamiento A en vez del tratamiento B

CLASE IIb (Débil) Beneficio ≤ Riesgo
Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones:
•Puede/podría ser razonable
•Puede/podría considerarse su empleo
•Utilidad/efectividad desconocida/poco clara/incierta o no bien establecida

CLASE III: Ausencia de beneficio Beneficio = Riesgo
(MODERADA) (En general uso de NdE A o B solamente)
Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones:
•No se recomienda
•No está indicado/es útil/eficaz/beneficioso
•No debe realizarse/administrarse/otros

CLASE III: Efecto nocivo Riesgo > Beneficio
Expresiones sugeridas para la redacción de las recomendaciones:
•Puede tener efectos nocivos
•Causa efectos nocivos
•Se asocia a una mayor morbilidad mortalidad
•No debe realizarse/administrarse/otros

NIVEL (CALIDAD) DE LA EVIDENCIA

NIVEL A
•Evidencia de alta calidad procedente de más de 1 ECA
•Metanálisis de ECA de alta calidad
•Uno o varios ECA confirmados por estudios de registro de alta calidad

NIVEL B-A (Aleatorizado)
•Evidencia de calidad moderada procedente ǂ de uno o varios ECA
•Metanálisis de ECA de calidad moderada

NIVEL B-NA (No aleatorizado)
•Evidencia de calidad moderada procedente ǂ de 1 o varios estudios no aleatorizados, observacionales o de registro
bien diseñados
•Metanálisis de este tipo de estudios

VERSIÓN FINAL

NIVEL C-DL (Datos limitados)

•Estudios observacionales o de registros, aleatorizados o no aleatorizados, con limitaciones en su diseño o ejecución

•Metanálisis de este tipo de estudios

•Estudios de fisiología o mecanismos de acción en sujetos humanos

NIVEL C-OE

•Consenso de opiniones de expertos basadas en la experiencia clínica

La CdR y el NdE se determinan de manera independiente (cualquier CdR puede emparejarse con cualquier NdE).

El que una recomendación tenga un NdE C no implica que la recomendación sea débil. Muchas cuestiones clínicas importantes abordadas en las guías no han sido abordadas en ensayos clínicos. Aunque no se disponga de ECA, puede haber un consenso clínico muy claro respecto a que una determinada prueba o tratamiento es útil o eficaz.

*Debe especificarse el resultado de la intervención (una mejora del resultado clínico o un aumento de la exactitud diagnóstica o un incremento de la información pronóstica).

† Para las recomendaciones comparativas de la efectividad CdR I y IIa; NdE A y B solamente), los estudios que respaldan el uso de los verbos de comparación deben basarse en comparaciones directas de los tratamientos o estrategias que se evalúan.

‡ El método utilizado para evaluar la calidad va evolucionando, entre otras cosas con la aplicación de herramientas de valoración de la evidencia estandarizadas, ampliamente utilizadas y preferiblemente validadas; y para las revisiones sistemáticas con la incorporación de un Comité de Revisión de la Evidencia.

A indica aleatorizado: CdR, clase de la recomendación; ECA, ensayo controlado y aleatorizado; DL, datos limitados; NA, no aleatorizado; NdE, nivel de la evidencia y OE, opinión de expertos.

5. Proceso de consenso tipo RAND/UCLA. Sesión participativa de consenso

Esta fase surge de la combinación de la técnica Delphi con los grupos nominales [23,24] y en ella se realizó la primera valoración de las respuestas y recomendaciones formuladas previamente por el GER. Se redactó un formulario a través del cual un panel de expertos se reunió a distancia. En dicha reunión se llevó a cabo la discusión y valoración de las recomendaciones propuestas por el GER, y en ella los expertos expresaron su grado de acuerdo o desacuerdo con dichas recomendaciones. Se aceptaron las recomendaciones en las que el porcentaje de acuerdo fue igual o mayor al acordado en el protocolo de trabajo para proceder a su aceptación. Fueron rechazadas aquellas recomendaciones en las que el porcentaje de acuerdo fue menor al establecido en el protocolo de trabajo.

6. Redacción del documento de recomendaciones

VERSIÓN FINAL

Se redactó un informe final de recomendaciones a partir del índice temático acordado. En este documento se incluyen todos los acuerdos alcanzados y sus justificaciones.

7. Validación del documento por un panel externo

Al finalizar el documento de recomendaciones, se validaron las mismas con un panel de asesores externos.

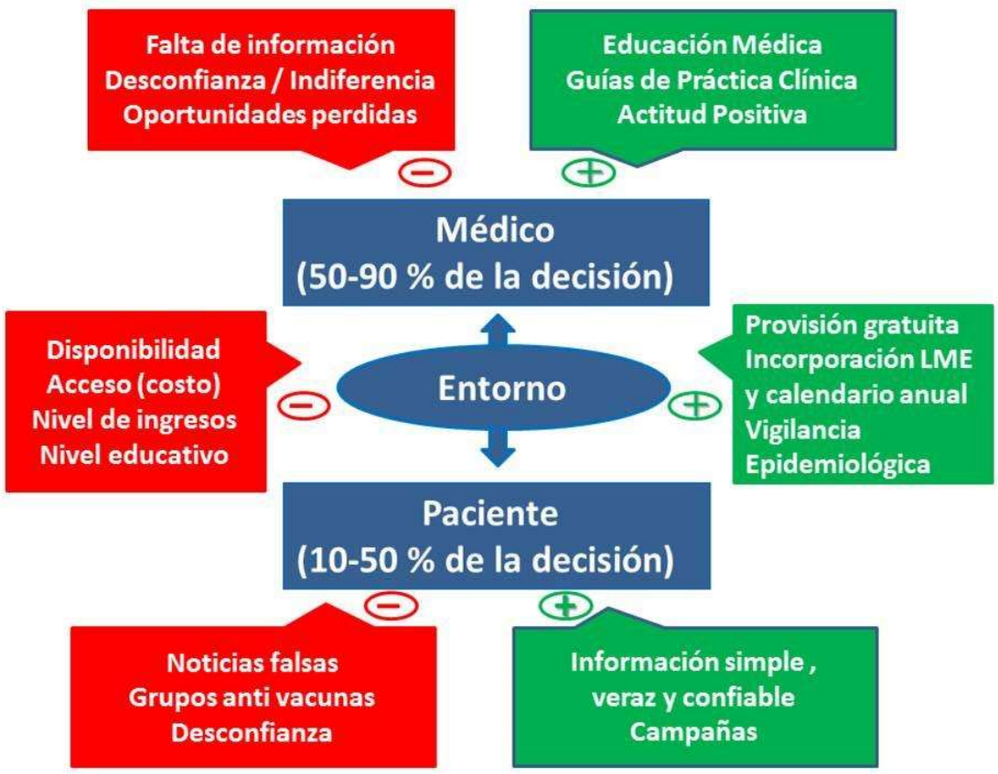
8. Documento final

Luego de la recepción y análisis de las evaluaciones del GVR, se elaboró el documento final, el cual será publicado en una revista acorde, y presentado en congresos y reuniones científicas durante 2021.

VERSIÓN FINAL

ANEXO II: Tablas y Figura

Figura 1. Factores relacionados con la inmunización efectiva. Interacción entre médicos, pacientes y sus entornos



LME: Listado de medicamentos esenciales

Tabla 1. Análisis de costo-efectividad.

Población diana analizada	CITA	Diseño del estudio	Marco	Perspectiva del estudio (tipo de pagador)	Desenlaces	¿Considera eventos CV en el modelo?	Resultados	Limitaciones (incertidumbre de las estimaciones y heterogeneidad de la población)
Mayores de 65 años	130	Análisis de CE formal	Comunidad restringida de US, (Minnesota) de sujetos sanos	Sistema de salud	Costo de las hospitalizaciones por neumonía, problemas respiratorios, y muerte.	No	La VI es CE	El modelo analizó población solo hasta los 75 años.
	131	Análisis de CE con estimaciones del ministerio de salud.	México	Tercer Pagador	Costos y AVADs de neumonía por influenza y muerte.	No	La VI provoca ahorros por año de vida salvado por debajo del PBI per cápita. Esta intervención es CE en Méjico.	Sólo costos y AVADs de neumonía y muerte para los estimadores.
	132	ACB informal.	Costa Rica	Tercer Pagador	Consultas ambulatorias y hospitalizaciones por influenza comparado con el costo directo de la vacunación.	No	VI provoca ahorros.	Análisis informal de la OPS. Costos evitados de consultas y hospitalizaciones. Mezcla información de niños y de adultos en riesgo.
	133	Análisis de CE con árbol de decisiones	Colombia, sistema público	Tercer pagador	Muerte y hospitalización por enfermedades CV	Si	VI provoca ahorros	Estimaciones en dos ciudades de Colombia.
	134	Análisis de CE formal ajustado a estacionalidad	Singapur, Taiwán, Tokio	Perspectiva social	Costo de un caso de influenza (ambulatorio u hospitalizado)	No	VI es CE si todos los mayores de 65 años y al menos 20% del resto son vacunados	No aclara cuáles fueron los sujetos menores de 65 años analizados en el modelo.
	120	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	Argentina	Perspectiva del pagador.	Muerte y AVACs atribuidos a influenza	No	La VAG adyuvantada es CE y provoca ahorros en mayores de 65 años en Argentina.	Patrocinado (Sequirus)
	135	Análisis de CE formal	Canadá	Perspectiva del pagador.		No	La VI adyuvantada es CE y provoca ahorros en mayores de 65 años en Canadá.	
	136	Ensayo clínico aleatorizado con costo-utilidad incluyendo costos	Reino Unido, adultos sanos de 65 a 74 años	Perspectiva social.	Muerte y AVACs atribuidos a influenza	No	La VI no es CE en adultos sanos de 65 a 74 años	700 participantes analizados de 9200 elegibles.

		del área de Liverpool.						
	137	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	Toda la población de Países Bajos mayores de 65 años		Muerte y AVACs atribuidos a influenza	No	La VI utilizada en todos los mayores de 65 años es más CE que la vacunación a los pacientes de alto riesgo.	Sólo resumen, en holandés.
	138	ACB	EEUU Kaiser Permanente	Sistema de salud	Costos y ahorros directos de un caso de influenza	No	VI provoca ahorros	Análisis informal
	139	ACB	Taiwán		Costos y ahorros directos de un caso de influenza	Si	VI provoca ahorros	Análisis informal
	140	Análisis de CE formal	Japón	Perspectiva social.	Años de vida salvados	No	VI es CE si el estado cubre el costo de la inmunización desde 71% en adelante.	No
	141	ACB	Hong Kong	Social, personal, gobierno	Costos y ahorros directos de un caso de influenza		VI provoca ahorros, y se incrementan a mayor edad	No
	142	Análisis de CE formal (costo-utilidad) de QIV vs TIV	Hong Kong	Social	Costo incremental por AVAC ganado (ICER) estratificado por QIV vs TIV	No	El costo actual de QIV es determinante para ser aceptada como CE en adultos de Hong Kong, así como el porcentaje de linajes de Influenza B no cubiertos por TIV en una temporada.	No
	143	Análisis de CE formal (costo-utilidad) de alta dosis vs QIV	EEUU	Social y tercer pagador	Costo incremental por AVAC ganado (ICER) estratificado por alta dosis vs QIV	No	La VI de alta dosis es CE	Patrocinado (Sanofi)
	144	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	Polonia	Gobierno	Muerte y AVACs atribuidos a influenza	No	La cobertura total de la VI es CE en comparación con la estrategia actual de 0% de cobertura.	
	145	Análisis de CE formal	Reino Unido	Gobierno	Hospitalizaciones por ETI y muerte.	No	QIV es CE comparada con TIV	Patrocinado (GSK)
	146	CE of QIV vs TIV	Francia	Gobierno	Hospitalizaciones por ETI y muerte.	No	QIV es CE comparada con TIV	Sólo resumen disponible.
	147	Análisis de CE comparativo: alta dosis vs QIV vs TIV vs	US	Social	Hospitalizaciones por ETI y muerte.	No	Alta dosis es CE comparado con TIV y con	No

		adyuvantada.					QIV. Varía la CE de acuerdo a adyuvantada.	
	148	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	Italia	Tercer pagador.	Eventos ambulatorios y hospitalizados, incluyendo ECV. ICER.	Si	La VI adyuvantada fue dominante sobre QIV, TIV, y TIV dosis intermedias.	No
	149	Análisis de CE indirecto	Brasil, Colombia, Panamá	Tercer pagador y social	Hospitalizaciones por ETI y muerte.	No	QIV es CE comparada con TIV en mayores de 60 años de Brasil y Panamá, y en mayores de 60 de alto riesgo en Colombia.	Patrocinado (Sanofi). Datos extrapolados de análisis económicos de EEUU para los datos faltantes en Brasil. No realizan CE formal.
	150	Análisis de CE formal	Corea del Sur	Social	Hospitalizaciones por ETI y muerte.	No	QIV es CE comparada con TIV	Patrocinado (GSK)
	151	Análisis de CE formal	China	Sistema de salud			QIV y TIV son CE en China	Sólo resumen disponible.
	152	Análisis de CE formal	China	Social	Hospitalizaciones por ETI y muerte.	No	QIV es CE comparada con TIV	No
	153	Análisis de CE formal	China	Social	Hospitalizaciones por ETI y muerte.	No	VI es CE en todo China a partir de los 60 años	Información provista por el gobierno de China.
50 a 64 años	154	Análisis de CE formal, modelo internacional	Brasil, Francia, Alemania, Italia	Tercer pagador y social.	Todos los eventos ambulatorios y hospitalizados para análisis de costos	Si	Extender la cobertura de VI a sujetos sanos de 50 a 64 años es CE en 4 países.	No
	155	Análisis de CE formal	Australia	Tercer pagador, social, y gobierno	Hospitalizaciones por neumonía, otras enfermedades respiratorias, y muerte	No	Extender la cobertura hasta los 50 años es CE.	No
	156	Análisis de CE formal	Australia	Sistema de salud	Criterios de valoración relacionados a influenza.	No	Extender la cobertura no es CE.	No
	157	Análisis de CE formal	España	Tercer pagador y social	Todos los eventos ambulatorios y hospitalizados, incluyendo eventos CV. ICER/QALY gained, ICER/LY gained	Si	Extender la inmunización desde los 50 años fue CE	No
	158	Análisis de CE formal	Corea del Sur	Social	Costo de la hospitalización por ETI o evento CV.	Si	QIV y TIV son CE en Corea del Sur	No
	159	Análisis de CE formal	Reino Unido	Sistema de salud y social.	Costos y ahorros directos de un caso de influenza	No	Extender la cobertura hasta los 50 años es CE	No
	160	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	EEUU, Minnesota	Social	Muerte y AVACs atribuidos a influenza	Si	Extender la cobertura hasta los 50 años es CE	No

	161	Análisis de CE formal	EEUU.	Social	Hospitalizaciones y muerte por caso de ETI.	No	La vacuna de dosis alta es CE comparada con TIV en pacientes de alto riesgo.	No
Diabetes	162	Análisis de CE formal	Turquía	Social	Hospitalizaciones y muerte por caso de ETI.	No	Incrementar la tasa de VI a 20% en diabéticos es CE en Turquía	Patrocinado (Sanofi)
	163	Análisis de CE formal	China	Social	Costo de la hospitalización por ETI o evento CV.	Si	Si se inmuniza al menos el 40% de los diabéticos en China, la VIVI es CE.	Solo resumen en Chino.
Síndrome Coronario Agudo	166	Análisis de CE formal luego de un evento coronario	Tailandia	Social	Costo de la hospitalización por ETI o evento CV.	Si	La VI anual es CE en mayores de 50 años, y beneficio limítrofe entre 40 y 50 años.	No
	167	Análisis de CE formal de incrementar la VI luego de un evento coronario.	EEUU	Sistema de salud	Costo de hospitalización por un evento CV mayor (MACE)	Si	Incrementar la VI luego de un evento coronario provoca ahorros cuando al menos 80% se inmuniza.	No incluyó costos ambulatorios y costos de abandono laboral de los análisis
	168	Análisis de costos	Corea del Sur	Social	Costo de hospitalización por un evento CV mayor (MACE)	Si	La VI en sujetos con un SCA ahorra costos y es altamente costo-efectiva.	Sólo análisis de costos.
Pacientes con enfermedades crónicas en riesgo (incluyendo CV y diabetes)	169	Análisis de CE formal en sujetos de alto riesgo (enfermedad CV, ictus, o diabetes)	Reino Unido	Sistema de salud	Costo de un caso de influenza (ambulatorio u hospitalizado)	No	QIV es CE comparada con TIV en grupos de alto riesgo.	No
	145	Análisis de CE formal en sujetos con enfermedades cardíacas	Reino Unido	Sistema de salud	Costo de un caso de influenza (ambulatorio u hospitalizado)	No	QIV es CE comparada con TIV en grupos de alto riesgo (enfermedad cardíaca previa o más de 65).	Patrocinado (GSK)
	170	Análisis de CE formal en sujetos de alto riesgo (enfermedad CV, ictus, o diabetes)	Bélgica	Sistema de salud	Costo de un caso de influenza (ambulatorio u hospitalizado)	No	QIV es CE comparada con TIV en algunos grupos de alto riesgo menores de 50 años y en todos los mayores de 50a.	No

	171	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	España	Social	Costo incremental por AVAC ganado (ICER) de QIV versus TIV	Si	QIV es CE comparada con TIV	Patrocinado (GSK)
	172	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	Finlandia	Social y pagador	Costo incremental por AVAC ganado (ICER) de QIV versus TIV	No	QIV es CE comparada con TIV	Patrocinado (AZ)
	173	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	Taiwán	Gobierno	Costo incremental por AVAC ganado (ICER) de QIV versus TIV	Si	QIV es CE comparada con TIV	Patrocinado (GSK)
	174	Análisis de CE formal (costo-utilidad)	Italia	Pagador y Social.	Costo incremental por AVAC ganado (ICER) de QIV versus TIV	No	QIV es CE comparada con TIV, con mayor impacto a partir de 65 años.	Patrocinado (Sanofi)
Insuficiencia cardiaca No se hallaron estudios de CE basados en inmunización y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	.							

Abreviaturas: ACB= Análisis de costo-beneficio. AVACs= años de vida ajustados a calidad (QALYs). AVADs= años de vida ajustados a discapacidad (DALYs). CE= costo-efectividad. ETI= enfermedad tipo influenza. ICER= cociente incremental de CE. QIV= cuadrivalente. TIV= trivalente. VI= Vacuna contra influenza.

VERSION F

Tabla 2. Barreras de médicos y pacientes, estratificadas por sitio, población, y evaluación numérica o cualitativa de los resultados.

País / Región (CITA)	Población	Resultado
Chile (182)	Médicos clínicos y traumatólogos	46% de clínicos y 100% de traumatólogos no indicaron antigripal. Los médicos en formación (residentes) indicaron más que los especialistas
US, NY (183)	Médicos clínicos	12% de clínicos en NY descreen en las guías de inmunización antigripal
Canadá, Quebec (184)	Encuesta a 1000 médicos de familia	Los médicos vacunados indican más (85% vs 72%)
US, Florida (185)		Se definió "oportunidad" a cada interacción entre un paciente y el sistema de salud en la cual se podría indicar la inmunización. En promedio 5.3 oportunidades perdidas para VI. Principalmente visitas médicas
Argentina, Brasil, México (186)	Revisión	Los trabajadores de salud no convencidos en la utilidad de las vacunas y que se niegan a recibirla, no prescriben a sus pacientes.
US, Pittsburgh (187)	1000 encuestas a > 65 años	El médico indicó, vacunación efectiva 90% vs 23% si médico no indicó, para antineumocócica (92% VI concomitante)
US (188)	14,500 beneficiarios de Medicare de > 65 años	En 5.7% de los no vacunados, el médico le indicó no vacunarse
US, Georgia (189)	867 encuestas	Pacientes y médicos con idea negativa acerca de vacunación: 7% de vacunación efectiva. Paciente positivo médico negativo: 8%, Paciente negativo médico positivo: 70%, paciente y médico positivos: 87%
Suiza (190)	282 encuestas a médicos de familia	Si el médico la recomendó en la visita, tasa de vacunación efectiva de 64% vs 23%
Tailandia (191)	373 encuestas a médicos internistas y especialistas	Especialistas 45.2% vs. Clínicos 8.1%; OR 14.04 [1.6-125.8]; p = 0.018.
US (192)	3281 encuestas a médicos y enfermeras	27% de trabajadores de salud se niegan a vacunarse. De ellos 43% es por "decisión personal" 18% por creer que tiene EEAA. Esos médicos luego no indicarán la vacuna.
Global (193)	Encuestas a pacientes en 67	Existen sentimientos negativos en relación a la seguridad de la vacuna contra influenza en Europa, en donde se

VERSIÓN FINAL

	países	encuentran 7 de los países con menos tasa de confianza en las vacunas, alcanzado un 41% de los encuestados en Francia.
Global (194)	534 pts con DM2 o cardiopatía	Los sujetos con nivel educativo secundario tuvieron mayor aceptación de la vacuna que los universitarios (OR = 1.59; 95% CI 1.07-2.37). Los que recibieron una recomendación directa de un médico describieron con mayor frecuencia que la vacuna es “muy útil”. (OR = 2.18; 95% CI 1.47–3.23),
Global (195)	500 estudios en diferentes poblaciones	Se identificaron barreras psicológicas, contextuales, sociodemográficas y físicas, específicas en diferentes grupos de riesgo. Si bien algunos factores socio-demográficos y físicos podrían estar relacionados con la vacilación en la inmunización, no son suficientes para explicar su aparición o intensidad
Polonia (198)	450.000 noticias falsas identificadas en 2012-17	La mayoría de las noticias falsas (154.000) fueron relacionadas con vacunas
US (199)	115.000 publicaciones en Twitter.	Las publicaciones en twitter en contra de las vacunas tuvieron tendencia negativa (rs = −0.18 to −0.25, BF10 = 4–146) con la inmunización efectiva de los usuarios.
Global (200)	Análisis de la red social Pinterest	45% de las publicaciones que mencionaron la vacuna contra influenza en Pinterest eran catalogadas como actitudes anti-vacunación. Los mensajes orientados en información falsa acerca de cuestiones sanitarias son en su mayoría agresivos, mientras que los relacionados con el impacto social de la vacunación son respetuosos y transformativos. Promover en redes sociales los contextos de deliberación puede ser una estrategia útil para superar la información falsa relacionada con la salud.

VI= vacuna contra influenza

VERSIÓN FINAL

Tabla 3. Incorporación de la vacuna contra influenza en los listados de medicinas esenciales de los países de las Américas y en las normativas de atención de las sociedades cardiológicas

País	Tiene listado de medicinas esenciales (EML)	Vacuna contra influenza en el listado	¿Está en las Guías de Práctica Clínica de Cardiología?
Antigua y Barbuda	Si	No	ND
Argentina	Si	Si	Sí. 1B SAC 2020 [13]
Bahamas	No		ND
Barbados	Si	No	ND
Belice	Si	Si	ND
Bolivia	Si	No	No
Brasil	Si	Si	Si. Clase 1B. [14]
Canadá	No		No
Chile	Si	No	Si. Recomendación fuerte, nivel de evidencia: moderado.[15]
Colombia	Si	No	Si. Clase 1B.[16]
Costa Rica	Si	No	ND
Cuba	Si	No	ND
Dominica	Si	No	ND
Ecuador	Si	No	No
El Salvador	Si	Si	No
Estados Unidos	No		Si. Clase 1B. [17]
Granada	Si	No	ND
Guatemala	No		No
Guyana	Si	No	ND
Haití	Si	No	ND
Honduras	Si	No	ND

VERSIÓN FINAL

Jamaica	Si	Si	ND
México	Si	Si	ND
Nicaragua	Si	Si	ND
Panamá	No		ND
Paraguay	Si	No	ND
Perú	Si	No	No
República Dominicana	Si	Si	No
San Cristóbal y Nieves	Si	No	ND
San Vicente y las Granadinas	Si	Si	ND
Santa Lucía	Si	No	ND
Surinam	Si	Si	ND
Trinidad y Tobago	Si	Si	ND
Uruguay	Si	No	ND
Venezuela	Si	No	ND
TOTAL	30/35 tienen EML	11/30 tienen influenza como medicina esencial	5/35 tienen a la vacunación incorporada a las guías de práctica cardiológica.

Notas: EEUU y Canadá no tienen listado de medicamentos esenciales (EML). No existe información acerca de Guyana francesa, Puerto Rico, ni de otras islas del Caribe que sean dependencias de otros países. ND: No hay guías disponibles, No: existen guías, pero no mencionan la recomendación de vacunación.

VERSIÓN FINAL

Referencias

1. GBD Compare | IHME Viz Hub. Accessed January 16, 2021. http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare

2. Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi Á. Causas de muerte en la mujer y su tendencia en los últimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol*. 2006;74:8.

3. Warren-Gash C, Smeeth L, Ayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10

4. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):83-92. doi:10.1016/S1473-3099(09)70331-7

5. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J*. 2004;31(1):4-13.

6. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J*. 2008;29(1):96-103. doi:10.1093/eurheartj/ehm516

7. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 1998;351(9114):1467-1471. doi:10.1016/s0140-6736(97)11084-4

8. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol*. 1984;53(4):481-482. doi:10.1016/0002-9149(84)90016-x

9. Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction.*Heart Br Card Soc*. 2005;91(12):1601-1602. doi:10.1136/hrt.2004.046920

10. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction.*J Intern Med*. 1989;225(5):293-296. doi:10.1111/j.1365-2796.1989.tb00084.x

11. Abinader EG, Sharif DS, Omary M. Inferior wall myocardial infarction preceded by acute exudative pharyngitis in young males. *Isr J Med Sci*. 1993;29(12):764-769.

12. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction.*J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1226-1233. doi:10.1016/s0735-1097(98)00098-9

13. García-Zamora S, Sosa Liprandi MI, Picco JM, Matta GM, Villarreal R, Pulido L y col. Consenso de inmunizaciones en adultos con cardiopatías. *Rev Argent Cardiol.* 2020;88(S1):1-36.

14. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. ArqBrasCardiol. 2018;111(3):436. doi: 10.5935/abc.20180190

15. Chilean guidelines,http://www.sochicar.cl/, Access date: 01-02-2021

16. Guías Colombianas De Cardiología. Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del ST. Rev Colomb Cardiol. 2008;15(S3):1

17. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation*. 2006;113:2363–2372.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.

18. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices —United States, 2019–20 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68:1–21.DOI: 10.15585/ mmwr.rr6803a1

19. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al. Influenza Vaccination in Patients with Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC HeartFail*. 2016;4(2):152-158. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.012

20. Zaidel EJ, Cacia SL, Pérez GE, Costabel JP, Failo M, Rosende A, et al. Vacuna Antineumocócica en Adultos: Encuesta a residentes de cardiología de Argentina. *Rev CONAREC* 2014;15:101-104

21. Martins W de A, Ribeiro MD, Oliveira LB de, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure: a little applied recommendation. *ArqBrasCardiol*. 2011;96(3):240-245. doi:10.1590/s0066-782x2011005000010

22. Sosa Liprandi Á, Zaidel EJ, Lopez Santi R, Araujo JJ, Baños González MA, Busso JM, et al.JM, et al. Influenza and Pneumococcal Vaccination in Non-Infected Cardiometabolic Patients from the Americas during the COVID-19 Pandemic.*Vaccines.* 2021;9:1232021; 9:123. doi:10.3390/vaccines9020123

23. Amuedo M E, Vargas M C. Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. «Método RAND/UCLA». *Rehabilitación*. 2001;35:388-392. doi:10.1016/S0048-7120(01)73220-3

24. Fitch K, ed. *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. Rand; 2001.

25. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am CollCardiol*. 2019;73(24):3168-3209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002

26. Kwok CS, Aslam S, Kontopantelis E, et al. Influenza, influenza-like symptoms and their association with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J ClinPract*. 2015;69(9):928-937. doi:10.1111/ijcp.12646

27. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1205-1210. doi:10.1093/eurheartj/ehm035

28. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345-353. doi:10.1056/NEJMoa1702090

29. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *EurRespir J*. 2018;51(3). doi:10.1183/13993003.01794-2017

30. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.

31. Chang T-Y, Chao T-F, Liu C-J, et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1189-1194. doi:10.1016/j.hrthm.2016.01.026

32. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of Influenza-like Illness Activity with Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):363-369. doi:10.1001/jamacardio.2019.0549

33. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, et al. Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):112-117. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.011

34. van Wissen M, Keller TT, Ronkes B, et al. Influenza infection and risk of acute pulmonary embolism. *Thromb J*. 2007;5(1):16. doi:10.1186/1477-9560-5-16

35. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 Influenza Infection and Vascular Thrombosis.*Clin Infect Dis*. 2011;52(2): e14-e17. doi:10.1093/cid/ciq125

36. Avnon LS, Munteanu D, Smoliakov A, Jotkowitz A, Barski L. Thromboembolic events in patients with severe pandemic influenza A/H1N1. *Eur J Intern Med*. 2015;26(8):596-598. doi:10.1016/j.ejim.2015.08.017

37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009.*MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(27):749-752.

38. Zhu T, Carcaillon L, Martinez I, et al. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. *ThrombHaemost*. 2009;102(6):1259-1264. doi:10.1160/TH09-04-0222

39. Pearce DC, McCaw JM, McVernon J, Mathews JD. Influenza as a trigger for cardiovascular disease: An investigation of serotype, subtype and geographic location. *Environ Res*. 2017;156:688-696. doi:10.1016/j.envres.2017.04.024

VERSIÓN FINAL

40. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):492-502. doi:10.1093/aje/kwh227

41. Lichenstein R, Magder LS, King RE, King JC. The relationship between influenza outbreaks and acute ischemic heart disease in Maryland residents over a 7-year period.*J InfectDis*. 2012;206(6):821-827. doi:10.1093/infdis/jis435

42. Gurevich VS, Pleskov VM, Levaia MV, Bannikov AI, Mitrofanova LB, Urazgil'deeva SA. [Influenza virus infection in progressing atherosclerosis].*Kardiologiia*. 2002;42(7):21-24.

43. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction.*N Engl J Med*. 2019;380(2):171-176. doi:10.1056/NEJMra1808137

44. Finelli L, Chaves SS. Influenza and acute myocardial infarction. *J Infect Dis*. 2011;203(12):1701-1704. doi:10.1093/infdis/jir175

45. McCarthy Z, Xu S, Rahman A, et al. Modelling the linkage between influenza infection and cardiovascular events via thrombosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):14264. doi:10.1038/s41598-020-70753-0

46. Fröbert O, Götberg M, Angerås O, et al. Design and rationale for the Influenza vaccination After Myocardial Infarction (IAMI) trial. A registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2017;189:94-102. doi:10.1016/j.ahj.2017.04.003

47. LeBras MH, Barry AR. Influenza Vaccination for Secondary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(1):27-34. doi:10.4212/cjhp.v70i1.1626

48. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation*. 2002;105(18):2143-2147. doi:10.1161/01.cir.0000016182.85461.f4

49. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1350-1358. doi:10.1093/eurheartj/ehm581

50. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *EurHeart J*. 2011;32(14):1730-1735. doi:10.1093/eurheartj/ehr004

51. Keshtkar-Jahromi M, Vakili H, Rahnavardi M, et al. The efficacy of influenza vaccination in reducing cardiovascular events in patients with coronary artery diseases: IVCAD study [abstract]. *ClinMicrobiol Infect*. 2009;15(S4):S395-6.

52. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA. 2013;310(16):1711-1720. doi:10.1001/jama.2013.279206

VERSIÓN FINAL

53. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD005050. doi:10.1002/14651858.CD005050.pub3

54. Yedlapati SH, Khan SU , Talluri S, Lone HN, Zia Khan M, Shahzeb Khan M, et al. Effects of Influenza. Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019636. doi:10.1161/JAHA.120.019636

55. Wu W-C, Jiang L, Friedmann PD, Trivedi A. Association between process quality measures for heart failure and mortality among US veterans. *Am Heart J*. 2014;168(5):713-720. doi:10.1016/j.ahj.2014.06.024

56. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J*. 2017;38(5):326-333. doi:10.1093/eurheartj/ehw411

57. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(5):575-586. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788

58. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Br Card Soc*. 2020;106(5):350-357. doi:10.1136/heartjnl-2019-315193

59. Vardeny O, Kim K, Udell JA, et al. Effect of High-Dose Trivalent vs. Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(1):39-49. doi:10.1001/jama.2020.23649

60. Loeb M, Dokainish H, Dans A, et al. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE): Rationale and design. *Am Heart J*.2019; 212:36-44. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.009

61. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13(1):53. doi:10.1186/s12916-015-0295-6

62. The flu vaccine and mortality in hypertension. A Danish nationwide cohort study.Accessed January 16, 2021. https://esc365.escardio.org/Congress/195110-the-flu-vaccine-and-mortality-in-hypertension-a-danish-nationwide-cohort-study

63. Kao P-F, Liu J-C, Hsu Y-P, et al. Influenza vaccination might reduce the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(68):112697-112711. doi:10.18632/oncotarget.22352

64. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza.Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).*MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2002;51(RR-3):1-31.

VERSION FINAL

65. Nichol KL. Influenza vaccination in the elderly: impact on hospitalization and mortality. *Drugs Aging*. 2005;22(6):495-515. doi:10.2165/00002512-200522060-00004

66. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1322-1332. doi:10.1056/NEJMoa025028

67. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1373-1381. doi:10.1056/NEJMoa070844

68. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community.*N Engl J Med*. 1994;331(12):778-784. doi:10.1056/NEJM199409223311206

69. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. National Academies Press; 2012:13164. doi:10.17226/13164

70. Petráš M, Lesná IK, Dáňová J, Čelko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis.*Vaccines*. 2020;8(2). doi:10.3390/vaccines8020150

71. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9876):1461-1468. doi:10.1016/S0140-6736(12)62189-8

72. Moro PL, Woo EJ, Marquez P, Cano M. Monitoring the safety of high-dose, trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2011 - 2019. *Vaccine*. 2020;38(37):5923-5926. doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.007

73. Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015. *Vaccine*. 2016;34(22):2507-2512. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.048

74. Li-Kim-Moy J, Yin JK, Rashid H, et al. Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal TransmEurCommun Dis Bull*. 2015;20(24). doi:10.2807/1560-7917.es2015.20.24.21159

75. Lee KR, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh HS, Ko KD. Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3-4):103-110. doi:10.1159/000478017

76. Kamath A, Maity N, Nayak MA. Facial Paralysis Following Influenza Vaccination: A Disproportionality Analysis Using the Vaccine Adverse Event Reporting System Database. *Clin Drug Investig*. 2020;40(9):883-889. doi:10.1007/s40261-020-00952-0

77. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med*. 2004;350(9):896-903. doi:10.1056/NEJMoa030595

VERSIÓN FINAL

78. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Bell's palsy and parenteral inactivated influenza vaccine. *Hum Vaccin*. 2006;2(3):110-112. doi:10.4161/hv.2790

79. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M; SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. BMJ. 2015;351:h6291. doi: 10.1136/bmj.h6291.

80. Rouleau I, De Serres G, Skowronski DM, et al. Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2014;32(28):3480-3487. doi:10.1016/j.vaccine.2014.04.059

81. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Aug 7;64(30):818-25.

82. Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwaite N, Lucas JS, Warner JO. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. BMJ. 2009 Sep 15;339:b3680.

83. Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, Green TD, Mansoor D, Sharma H, Bird JA, Chang JE, Parikh DS, Teich E, Kelso JM, Sanders GM. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Dec;109(6):426-30.

84. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, Hambidge SJ, Lee GM, Jackson LA, Irving SA, King JP, Kharbanda EO, Bednarczyk RA, DeStefano F. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2016 Mar;137(3):868-78.

85. Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015. Vaccine. 2016 May 11;34(22):2507-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.048. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27015735; PMCID: PMC4916262.

86. García-Zamora S, Sosa Liprandi MI, Picco JM, Matta MG, Villarreal R, Pulido L, Stecher D, Morós C, Rozenek Pisterman M, Barone V, Pacheco Otero M, Merlo P, Ghibaudo S, Morcos L, Calabró M, Mariani J, Luna CM, Nacinovich F. Inmunizaciones en adultos con cardiopatías. Resumen del Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología [Immunizations in adults with cardiovascular disease. Summary of the Consensus of the Argentine Cardiology Society]. Medicina (B Aires). 2020;80(5):541-553. Spanish.

87. Hayase Y, Tobita K. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiatry ClinNeurosci*. 1997;51(4):181-184. doi:10.1111/j.1440-1819.1997.tb02580.x

88. Cárdenas G, Soto-Hernández JL, Díaz-Alba A, et al. Neurological events related to influenza A (H1N1) pdm09. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(3):339-346. doi:10.1111/irv.12241

89. Ludvigsson JF, Winell H, Sandin S, Cnattingius S, Stephansson O, Pasternak B. Maternal Influenza A(H1N1) Immunization During Pregnancy and Risk for Autism Spectrum Disorder in Offspring : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):597-604. doi:10.7326/M20-0167

VERSIÓN FINAL

90. Mitkus RJ, King DB, Walderhaug MO, Forshee RA. A Comparative Pharmacokinetic Estimate of Mercury in U.S. Infants Following Yearly Exposures to Inactivated Influenza Vaccines Containing Thimerosal.*Risk Anal*. 2014;34(4):735-750. doi:https://doi.org/10.1111/risa.12124

91. Marra F, Young F, Richardson K, Marra CA. A meta-analysis of intradermal versus intramuscular influenza vaccines: immunogenicity and adverse events. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(4):584-603. doi:10.1111/irv.12000

92. Kuo AM, Brown JN, Clinard V. Effect of influenza vaccination on international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(5):505-509. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01341.x

93. Hesse EM, Navarro RA, Daley MF, et al. Risk for Subdeltoid Bursitis After Influenza Vaccination. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):253-261. doi:10.7326/M19-3176

94. Drug Interactions. Drugs.com. Accessed January 16, 2021. https://www.drugs.com/interaction/list/?drug_list=243-0,3227-0

95. Reye Syndrome Associated with Vaccination with Live Virus Vaccines: An Exploration of Possible Etiologic Relationships - David M. Morens, Neal A. Halsey, Lawrence B. Schonberger, Joseph V. Baublis, 1979. Accessed January 17, 2021. https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000992287901800105?journalCode=cpja

96. Walter ND, Taylor TH, Shay DK, et al. Influenza circulation and the burden of invasive pneumococcal pneumonia during a non-pandemic period in the United States. *Clin Infect Dis OffPubl Infect Dis Soc Am*. 2010;50(2):175-183. doi:10.1086/649208

97. Yin M, Huang L, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(7):653-663. doi:10.1080/14760584.2018.1495077

98. Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Comparison of immunogenicity and safety of an influenza vaccine administered concomitantly with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in the elderly. *ClinExpVaccine Res*. 2017;6(1):38-44. doi:10.7774/cevr.2017.6.1.38

99. Recomendaciones vacunación COVID-19 e influenza. AAMR. https://www.aamr.org.ar/secciones/coronavirus/vacunacion_2021.pdf, Accesed March 22, 2021.

100. Seguridad de la vacuna contra la influenza estacional: Un resumen para médicos | CDC. Published September 4, 2020.Accessed January 16, 2021. https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm

101. Tregoning JS, Russell RF, Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. Hum Vaccines Immunother. 2018;14(3):550-564. doi:10.1080/21645515.2017.1415684

102. Soema PC, Kompier R, Amorij J-P, Kersten GFA. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. Eur J PharmBiopharm Off J ArbeitsgemeinschaftPharmVerfahrenstechnik EV. 2015;94:251-263. doi:10.1016/j.ejpb.2015.05.023

VERSION FINAL

103. Manzoli L, De Vito C, Salanti G, D'Addario M, Villari P, Ioannidis JPA. Meta-analysis of the immunogenicity and tolerability of pandemic influenza A 2009 (H1N1) vaccines.PloS One. 2011;6(9):e24384. doi:10.1371/journal.pone.0024384

104. Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. J Infect Dis. 2008;197(5):667-675. doi:10.1086/527489

105. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly.Vaccine. 2013;31(51):6122-6128. doi:10.1016/j.vaccine.2013.07.059

106. Della Cioppa G, Vesikari T, Sokal E, Lindert K, Nicolay U. Trivalent and quadrivalent MF59(®)-adjuvanted influenza vaccine in young children: a dose- and schedule-finding study. Vaccine. 2011;29(47):8696-8704. doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.111

107. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, et al. Enhanced Immunogenicity of Seasonal Influenza Vaccines in Young Children Using MF59 Adjuvant: Pediatr Infect Dis J. 2009;28(7):563-571. doi:10.1097/INF.0b013e31819d6394

108. Schwarz TF, Horacek T, Knuf M, et al. Single dose vaccination with AS03-adjuvanted H5N1 vaccines in a randomized trial induces strong and broad immune responsiveness to booster vaccination in adults. Vaccine. 2009;27(45):6284-6290. doi:10.1016/j.vaccine.2009.01.040

109. McElhaney JE, Beran J, Devaster J-M, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. Lancet Infect Dis. 2013;13(6):485-496. doi:10.1016/S1473-3099(13)70046-X

110. Durier C, Desaint C, Lucht F, et al. Long-term immunogenicity of two doses of 2009 A/H1N1v vaccine with and without AS03A adjuvant in HIV-1-infected adults: AIDS. 2013;27(1):87-93. doi:10.1097/QAD.0b013e328359f27a

111. Rimmelzwaan G. A randomized, double blind study in young healthy adults comparing cell mediated and humoral immune responses induced by influenza ISCOM?vaccines and conventional vaccines. Vaccine. 2000;19(9-10):1180-1187. doi:10.1016/S0264-410X(00)00310-8

112. Fries LF, Smith GE, Glenn GM. A Recombinant Viruslike Particle Influenza A (H7N9) Vaccine.N Engl J Med. 2013;369(26):2564-2566. doi:10.1056/NEJMc1313186

113.Treanor JJ, Taylor DN, Tussey L, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin influenza–flagellin fusion vaccine (VAX125) in healthy young adults. Vaccine. 2010;28(52):8268-8274. doi:10.1016/j.vaccine.2010.10.009

114.Taylor DN, Treanor JJ, Sheldon EA, et al. Development of VAX128, a recombinant hemagglutinin (HA) influenza-flagellin fusion vaccine with improved safety and immune response. Vaccine. 2012;30(39):5761-5769. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.086

115.Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2014;371(7):635-645. doi:10.1056/NEJMoa1315727

VERSION FINAL

116. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2017;35(21):2775-2780. doi:10.1016/j.vaccine.2017.03.092

117.Grohskopf LA. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2020–21 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2020;69. doi:10.15585/mmwr.rr6908a1

118.Shasha D, Valinsky L, HershkowitzSikron F, et al. Quadrivalent versus trivalent influenza vaccine: clinical outcomes in two influenza seasons, historical cohort study. ClinMicrobiol Infect. 2020;26(1):101-106. doi:10.1016/j.cmi.2019.05.003

119.Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized Controlled Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Influenza Vaccine in Kidney Transplant Recipients. Transplantation 2016;100(3):662–669. doi:10.1097/TP.0000000000000861

120.Nguyen VH, Vizzotti C, Uruena A, Giglio N, Magneres C, Richmond H. Cost-effectiveness of introducing an MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccine for older adults in Argentina. Vaccine. 2020;38(20):3682-3689. doi:10.1016/j.vaccine.2020.02.081

121.Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017–2018. J Infect Dis. 2019;220(8):1255-1264. doi:10.1093/infdis/jiy716

122.Flannery B, Fry AM. Comparing Influenza Vaccine Types: The Path Toward Improved Influenza Vaccine Strategies. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1237-1239. doi:10.1093/infdis/jiy717

123.Carter C, Houser KV, Yamshchikov GV, et al. Safety and immunogenicity of investigational seasonal influenza hemagglutinin DNA vaccine followed by trivalent inactivated vaccine administered intradermally or intramuscularly in healthy adults: An open-label randomized phase 1 clinical trial. Fast PE, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(9):e0222178. doi:10.1371/journal.pone.0222178

124.van Riet E, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H. Mucosal IgA responses in influenza virus infections; thoughts for vaccine design. *Vaccine*. 2012;30(40):5893-5900. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.109

125.Ainai A, Suzuki T, Tamura S, Hasegawa H. Intranasal Administration of Whole Inactivated Influenza Virus Vaccine as a Promising Influenza Vaccine Candidate. *Viral Immunol*. 2017;30(6):451-462. doi:10.1089/vim.2017.0022

126.Sano K, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H. Intranasal inactivated influenza vaccines for the prevention of seasonal influenza epidemics. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(8):687-696. doi:10.1080/14760584.2018.1507743

127.Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis*. 2018;217(5):731-741. doi: 10.1093/infdis/jix632

128.Bhatt AS, Vardeny O, Udell JA et al. Influenza vaccination: a ‘shot’ at INVESTing in cardiovascular health. European Heart Journal. 2021 00;1–4.

VERSION FINAL

129. Patel MM, Uyeki TM. Influenza Vaccine for Patients With High-risk Cardiovascular Disease. JAMA. 2021 Jan 5;325(1):33-35.

130. Nichol KL, Goodman M. Cost effectiveness of influenza vaccination for healthy persons between ages 65 and 74 years. *Vaccine*. 2002;20:S21-S24. doi:10.1016/S0264-410X(02)00124-X

131. Gutiérrez JP, Bertozzi SM. Vacunación contra influenza para adultos mayores en México: consideraciones económicas. *SaludPública México*. 2005;47(3):234-239.

132. EPI Newsletter: Expanded Program on Immunization in the Americas: (520812010-001). Published online 2004. doi:10.1037/e520812010-001

133. Porras-Ramírez A, Alvis-Guzmán N, Rico-Mendoza A, et al. Costo efectividad de la vacunación contra influenza en menores de 2 años y mayores de 65 años en Colombia. *Rev SaludPública*. 2009;11(5):689-699. doi:10.1590/S0124-00642009000500002

134. Yue M, Dickens BL, Yoong JS, I-Cheng Chen M, Teerawattananon Y, Cook AR. Cost-Effectiveness Analysis for Influenza Vaccination Coverage and Timing in Tropical and Subtropical Climate Settings: A Modeling Study. *Value Health*. 2019;22(12):1345-1354. doi:10.1016/j.jval.2019.07.001

135. Fisman DN, Tuite AR. Estimation of the Health Impact and Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination with Enhanced Effectiveness in Canada. Cowling BJ, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27420. doi:10.1371/journal.pone.0027420

136. Allsup S, Haycox A, Regan M, Gosney M. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? *Vaccine*. 2004;23(5):639-645. doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.008

137. Kosteneffectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland | NederlandsTijdschriftvoorGeneeskunde. Accessed January 17, 2021. https://www.ntvg.nl/artikelen/kosteneffectiviteit-van-influenzavaccinatie-nederland/volledig

138. Mullooly JP. Influenza Vaccination Programs for Elderly Persons: Cost-Effectiveness in a Health Maintenance Organization. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):947. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00008

139. Wang C-S, Wang S-T, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. *Vaccine*. 2002;20(19-20):2494-2499. doi:10.1016/S0264-410X(02)00181-0

140. Hoshi S-L, Kondo M, Honda Y, Okubo I. Cost–effectiveness analysis of influenza vaccination for people aged 65 and over in Japan. *Vaccine*. 2007;25(35):6511-6521. doi:10.1016/j.vaccine.2007.05.067

141. Schooling CM, Wong LC, Chau J, Cheung A, Ho A, McGhee SM. Cost-effectiveness of influenza vaccination for elderly people living in the community. *Hong Kong Med J Xianggang Yi XueZaZhi*. 2009;15Suppl 6:44-47.

VERSIÓN FINAL

142. You JH, Ming W, Chan PK. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccine for elderly in Hong Kong. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):618. doi:10.1186/s12879-014-0618-9

143. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015;33(5):734-741. doi:10.1016/j.vaccine.2014.10.079

144. Brydak L, Roiz J, Faivre P, Reygrobellet C. Implementing an Influenza Vaccination Programme for Adults Aged ≥65 Years in Poland: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Drug Investig*. 2012;32(2):73-85. doi:10.2165/11594030-000000000-00000

145. Van Bellinghen L-A, Meier G, Van Vlaenderen I. The Potential Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in Elderly People and Clinical Risk Groups in the UK: A Lifetime Multi-Cohort Model. Ho PL, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98437. doi:10.1371/journal.pone.0098437

146.Duru G, Carrat F, Pribil C, et al. Cost Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccine Over Trivalent Vaccine in France. *Value Health J IntSocPharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014;17(7):A678. doi:10.1016/j.jval.2014.08.2525

147. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, et al. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults.*J Am Geriatr Soc*. 2016;64(10):2126-2131. doi:10.1111/jgs.14323

148. Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(6):1331-1341. doi:10.1080/21645515.2018.1438792

149.Jamotte A, Clay E, Macabeo B, et al. Public health impact and economic benefits of quadrivalent influenza vaccine in Latin America. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(4):877-888. doi:10.1080/21645515.2016.1256928

150. Kim Y-K, Song JY, Jang H, et al. Cost Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines Compared with Trivalent Influenza Vaccines in Young Children and Older Adults in Korea. *PharmacoEconomics*. 2018;36(12):1475-1490. doi:10.1007/s40273-018-0715-5

151. Chen C, Liu GE, Wang MJ, et al. [Cost-effective analysis of seasonal influenza vaccine in elderly Chinese population]. *ZhonghuaYuFangYiXueZaZhi*. 2019;53(10):993-999. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.008

152. Jiang M, Li P, Wang W, et al. Cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine for elderly population in China. *Vaccine*. 2020;38(5):1057-1064. doi:10.1016/j.vaccine.2019.11.045

153. Yang J, Atkins KE, Feng L, et al. Cost-effectiveness of introducing national seasonal influenza vaccination for adults aged 60 years and above in mainland China: a modelling analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):90. doi:10.1186/s12916-020-01545-6

154. Aballéa S, Chancellor J, Martin M, et al. The Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination for People Aged 50 to 64 Years: An International Model. *Value Health*. 2007;10(2):98-116. doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00157.x

VERSION FINAL

155. Newall AT, Scuffham PA, Kelly H, Harsley S, MacIntyre CR. The cost-effectiveness of a universal influenza vaccination program for adults aged 50–64 years in Australia. *Vaccine*. 2008;26(17):2142-2153. doi:10.1016/j.vaccine.2008.01.050

156. Mogasale V, Barendregt J. Cost-effectiveness of influenza vaccination of people aged 50-64 years in Australia: results are inconclusive. *Aust N Z J Public Health*. 2011;35(2):180-186. doi:10.1111/j.1753-6405.2010.00639.x

157. Aballea S, Dejuanes J, Barbieri M, et al. The cost effectiveness of influenza vaccination for adults aged 50 to 64 years: A model-based analysis for Spain. *Vaccine*. 2007;25(39-40):6900-6910. doi:10.1016/j.vaccine.2007.07.033

158.Choi EJ, Park JH, Chun BC. Cost effectiveness of trivalent and quadrivalent influenza vaccines in 50- to 64-year-old adults in Korea. *Vaccine*. 2020;38(32):5002-5008. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.065

159.Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Nicholson KG. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50–64 years of age.*Vaccine*. 2006;24(7):1035-1043. doi:10.1016/j.vaccine.2004.12.033

160.Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Influenza Vaccination.*Am J Prev Med*. 2006;31(1):72-79. doi:10.1016/j.amepre.2006.03.008

161.Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, et al. Cost-effectiveness and public health impact of alternative influenza vaccination strategies in high-risk adults. *Vaccine*. 2017;35(42):5708-5713. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.069

162.Akın L, Macabéo B, Caliskan Z, Altinel S, Satman I. Cost-Effectiveness of Increasing Influenza Vaccination Coverage in Adults with Type 2 Diabetes in Turkey. Borrow R, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157657. doi:10.1371/journal.pone.0157657

163.Yang J, Yan H, Feng LZ, Yu HJ. [Cost-effectiveness of potential government fully-funded influenza vaccination in population with diabetes in China].*ZhonghuaYuFangYiXueZaZhi*. 2019;53(10):1000-1006. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.009

164.Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*.2011;8(1):30-41. doi:10.1038/nrcardio.2010.165

165.Conrad N, Judge A, Canoy D, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure: A Longitudinal Analysis of 86 000 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2019;4(11):1102. doi:10.1001/jamacardio.2019.3593

166.Sribhutorn A, Phrommintikul A, Wongcharoen W, Chaikledkaew U, Eakanunkul S, Sukonthasarn A. Influenza vaccination in acute coronary syndromes patients in Thailand: the cost-effectiveness analysis of the prevention for cardiovascular events and pneumonia. *J GeriatrCardiol JGC*. 2018;15(6):413-421. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.06.008

167. Peasah SK, Meltzer MI, Vu M, Moulia DL, Bridges CB. Cost-effectiveness of increased influenza vaccination uptake against readmissions of major adverse cardiac events in the US.Lazzeri C, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(4):e0213499. doi:10.1371/journal.pone.0213499

VERSIÓN FINAL

168. Suh J, Kim B, Yang Y, Suh D-C, Kim E. Cost effectiveness of influenza vaccination in patients with acute coronary syndrome in Korea. *Vaccine*. 2017;35(21):2811-2817. doi:10.1016/j.vaccine.2017.04.016

169. Thorrington D, van Leeuwen E, Ramsay M, Pebody R, Baguelin M. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent seasonal influenza vaccines in England. *BMC Med*. 2017;15(1):166. doi:10.1186/s12916-017-0932-3

170. Blommaert A, Bilcke J, Vandendijck Y, Hanquet G, Hens N, Beutels P. Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium. *Vaccine*. 2014;32(46):6075-6083. doi:10.1016/j.vaccine.2014.08.085

171. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost–effectivenessanalysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(9):2269-2277. doi:10.1080/21645515.2016.1182275

172. Nagy L, Heikkinen T, Sackeyfio A, Pitman R. The Clinical Impact and Cost Effectiveness of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccination in Finland. *PharmacoEconomics*. 2016;34(9):939-951. doi:10.1007/s40273-016-0430-z

173. Yang M-C, Tan EC-H, Su J-J. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Taiwan: A lifetime multi-cohort model. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(1):81-89. doi:10.1080/21645515.2016.1225636

174. Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(8):1867-1873. doi:10.1080/21645515.2018.1469368

175. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The Effectiveness of Vaccination against Influenza in Healthy, Working Adults. *N Engl J Med*. 1995;333(14):889-893. doi:10.1056/NEJM199510053331401

176. Clements KM, Chancellor J, Nichol K, DeLong K, Thompson D. Cost-Effectiveness of a Recommendation of Universal Mass Vaccination for Seasonal Influenza in the United States. *Value Health*. 2011;14(6):800-811. doi:10.1016/j.jval.2011.03.005

177. Dabestani NM, Leidner AJ, Seiber EE, et al. A review of the cost-effectiveness of adult influenza vaccination and other preventive services.*Prev Med*. 2019;126:105734. doi:10.1016/j.ypmed.2019.05.022

178. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102(24):1953-1956. doi:10.1136/heartjnl-2016-309983

179. Hendriks J, Hutubessy RCW, Grohmann G, Torelli G, Friede M, Kieny M-P. Quadrivalent influenza vaccines in low and middle income countries: Cost-effectiveness, affordability and availability. *Vaccine*. 2018;36(28):3993-3997. doi:10.1016/j.vaccine.2018.05.099

VERSION FINAL

180. Colrat F, Thommes E, Largeron N, Alvarez FP. Economic evaluation of high-dose inactivated influenza vaccine in adults aged ≥65 years: A systematic literature review. Vaccine. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A42-A50

181. Ropero-Álvarez AM, El Omeiri N, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C. Influenza vaccination in the Americas: Progress and challenges after the 2009 A(H1N1) influenza pandemic. *HumVaccinesImmunother*. 2016;12(8):2206-2214. doi:10.1080/21645515.2016.1157240

182. Fica CA, Antunez RM, Cuevas AK, Rodriguez NA, Aravena RP. Prescripción de la vacuna anti influenza por médicos institucionales y estudiantes de especialidades médicas en un hospital docente. *Rev ChilInfectol*. 2001;18(1). doi:10.4067/S0716-10182001000100003

183. Hershey CO, Karuza J. Delivery of Vaccines to Adults: Correlations with Physician Knowledge and Patient Variables. *Am J Med Qual*. 1997;12(3):143-150. doi:10.1177/106286069701200302

184. Baron G, De Wals P, Milord F. Vaccination practices of Quebec family physicians. Influenza vaccination status and professional practices for influenza vaccination.*Can Fam Physician Med Fam Can*. 2001;47:2261-2266.

185. Olasupo OO, Brown J, Segal R. Missed Opportunities for Influenza and Pneumococcal Vaccinations in the Elderly in the US - A Cross-Sectional Analysis. *Value Health*. 2018;21: S158. doi:10.1016/j.jval.2018.04.1083

186. Davis BM, Black D. Identifying the Challenges to Adult Influenza Vaccination in Latin America. *Value Health*. 2017;20(9): A934. doi:10.1016/j.jval.2017.08.2951

187. Zimmerman RK, Santibanez TA, Janosky JE, et al. What affects influenza vaccination rates among older patients? An analysis from inner-city, suburban, rural, and Veterans Affairs practices. *Am J Med*. 2003;114(1):31-38. doi:10.1016/s0002-9343(02)01421-3

188. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reasons reported by Medicare beneficiaries for not receiving influenza and pneumococcal vaccinations--United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(39):886-890.

189. Centers for Disease Control (CDC). Adult immunization: knowledge, attitudes, and practices--DeKalb and Fulton Counties, Georgia, 1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1988;37(43):657-661.

190. Bovier PA, Chamot E, BouvierGallacchi M, Loutan L. Importance of patients' perceptions and general practitioners' recommendations in understanding missed opportunities for immunisations in Swiss adults. *Vaccine*. 2001;19(32):4760-4767. doi:10.1016/S0264-410X(01)00223-7

191. Srivanichakom W, Asavathitanonta K, Washirasaksiri C, et al. Prescribing rate of influenza vaccine among internal medicine residents for outpatient continuum care. *J Med AssocThailChotmaihetThangphaet*. 2014;97(12):1281-1289.

192. Jaiyeoba O, Villers M, Soper DE, Korte J, Salgado CD. Association between health care workers' knowledge of influenza vaccine and vaccine uptake.*Am J Infect Control*. 2014;42(1):69-70. doi:10.1016/j.ajic.2013.06.020

VERSIÓN FINAL

193. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*.2016; 12:295-301. doi:10.1016/j.ebiom.2016.08.042

194. Bertoldo G, Pesce A, Pepe A, Pelullo CP, Di Giuseppe G, The Collaborative Working Group. Seasonal influenza: Knowledge, attitude and vaccine uptake among adults with chronic conditions in Italy. Manzoli L, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(5):e0215978. doi:10.1371/journal.pone.0215978

195. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker M-L. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior – A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016. Cowling BJ, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0170550. doi:10.1371/journal.pone.0170550

196. Burki T. Vaccine misinformation and social media. *Lancet Digit Health*. 2019;1(6):e258-e259. doi:10.1016/S2589-7500(19)30136-0

197. Medical Misinformation: Vet the Message! *Int J Cardiol*. 2019; 277:1-2. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.071

198. Waszak PM, Kasprzycka-Waszak W, Kubanek A. The spread of medical fake news in social media – The pilot quantitative study.*Health Policy Technol*. 2018;7(2):115-118. doi:10.1016/j.hlpt.2018.03.002

199. Chan M-PS, Jamieson KH, Albarracin D. Prospective associations of regional social media messages with attitudes and actual vaccination: A big data and survey study of the influenza vaccine in the United States. *Vaccine*. 2020;38(40):6236-6247. doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.054

200. Guidry JPD, Coman IA, Vraga EK, O'Donnell NH, Sreepada N. (S)pin the flu vaccine: Recipes for concern. *Vaccine*. 2020;38(34):5498-5506. doi:10.1016/j.vaccine.2020.06.012

201. Pulido C, Ruiz-Eugenio L, Redondo-Sama G, Villarejo-Carballido B. A New Application of Social Impact in Social Media for Overcoming Fake News in Health.*Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2430. doi:10.3390/ijerph17072430

202. Trethewey SP. Strategies to combat medical misinformation on social media. *Postgrad Med J*. 2020;96(1131):4-6. doi:10.1136/postgradmedj-2019-137201

203. Steffens MS, Dunn AG, Wiley KE, Leask J. How organisations promoting vaccination respond to misinformation on social media: a qualitative investigation. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1348. doi:10.1186/s12889-019-7659-3

204. https://www.bbc.com/news/technology-55005385, acceso: 22-03-2021

205. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Accessed January 17, 2021. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5306a1.htm

206. Vizzotti C, Katz N, Stecher D, Aquino A, Juárez MDV, Urueña A. [Assessment of the use in adults of four vaccines: a population survey in Argentina]. *Medicina (Mex)*. 2018;78(2):76-82.

VERSIÓN FINAL

207. Galante M, Konfino J, Ondarsuhu D, et al. Principales resultados de la Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles en Argentina. *Rev Argent Salud Pública*. 2019;6.

208. SI-PNI Web. AccessedJanuary 17, 2021. http://sipni.datasus.gov.br/si-pni-web/faces/inicio.jsf

209. Jarvis JD, Woods H, Bali A, Oronsaye E, Persaud N. Selection of WHO-recommended essential medicines for non-communicable diseases on National Essential Medicines Lists. Daivadanam M, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(8):e0220781. doi:10.1371/journal.pone.0220781

210. EMLs Around The World. Accessed January 17, 2021. https://global.essentialmeds.org/dashboard/medicines/964

211. PAHO | FondoRotatorio. Accessed January 17, 2021. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=396&Itemid=42192&lang=es

212. Gopal S, Davis MM. Delivery of influenza vaccine to non-elderly persons with cardiovascular disease, with varying national supply of vaccine: a decision analysis. *Hum Vaccin*. 2005;1(6):217-223. doi:10.4161/hv.1.6.2225

213. Nowalk MP, Zimmerman RK, Shen S, Jewell IK, Raymund M. Barriers to pneumococcal and influenza vaccination in older community-dwelling adults (2000-2001). *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(1):25-30. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52006.x

214. Chi R-C, Neuzil KM. The association of sociodemographic factors and patient attitudes on influenza vaccination rates in older persons. *Am J Med Sci*. 2004;327(3):113-117. doi:10.1097/00000441-200403000-00001

215. Villarreal R, Zaidel EJ, Cestari HG, Mele EF, Sosa Liprandi MI , Sosa Liprandi A. Influenza and Pneumococcal Vaccination in Patients with Cardiovascular Disease: Pilot Project. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:582-583.

216. Changing the Conversation on Adult Influenza Vaccination - Vaccines 4 Life. Accessed January 17, 2021. https://www.vaccines4life.com/changing-the-conversation/

217. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement.*Int J Technol Assess Health Care* 2013;29(2):117-22

VERSIÓN FINAL