

Reducción de la eficacia de la vacunación contra la gripe repetida: distinción entre la disminución dentro de la temporada, infección clínica reciente e infección subclínica

Versión 2. [medRxiv](#). Preimpresión. 2023 Mar 17 [revisado 2023 Sep 27].

doi:

PMCID:

[Otras versiones](#)

PMID: [37016669](#)

[Qifang Bi](#)¹, [Barbra A. Dickerman](#)², [Huong Q. McLean](#)³, [Emily T. Martin](#)⁴, [Manjusha Gaglani](#)^{5,5,6}, [Karen J. Wernli](#)^{de 7 mil}, [G.K. Balasubramani](#)⁸, [Brendan Flannery](#)⁹, [Marc Lipsitch](#)^{*2}, [Sarah Cobey](#)^{*1} y US Flu Vaccine Effectiveness Network Investigators

[Información del autor](#) [Copyright e Licencia](#) [Información PMC](#) [Descarga de responsabilidad](#)

La historia completa de la versión de esta preimpresión está disponible en [medRxiv](#).

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

[Ir a:](#)

Resumen

Los estudios han informado que la vacunación contra la gripe en temporada previa se asocia con un mayor riesgo de infección clínica por gripe entre los vacunados. Este efecto podría surgir de la consideración incompleta de la disminución dentro de la temporada y la infección reciente. Utilizando datos de la Red de Eficacia de la Vacuna por Flu de EE.UU. (VE) (2011-2012 a 2018-2019 temporadas), encontramos que las vacunas repetidas fueron vacunadas a principios de temporada por una semana. Después de contabilizar la disminución de la VE, las vacunas repetidas fueron aún más propensas a dar positivo para A(H3N2) (OR=1,11, IC95%:1,02-1,21) pero no para la gripe B o A(H1N1). Encontramos que la infección clínica influye en la decisión de los individuos de vacunar en la siguiente temporada mientras se protege contra la infección clínica del mismo (subtipo). Sin embargo, el ajuste para infecciones clínicas recientes no influyó fuertemente en el efecto estimado de la vacunación de temporada anterior. En contraste, encontramos que ajustar para la infección subclínica podría teóricamente atenuar este efecto. Se necesita una investigación adicional para determinar el impacto de las infecciones subclínicas en la EV.

Palabras clave:

[Ir a:](#)

2. Introducción

La Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación anual contra la gripe de las personas de alto riesgo, y algunos países recomiendan la vacunación universal^[1,2]. Un estudio controlado en la década de 1970 planteó por primera vez preguntas sobre la vacunación anual de gripe repetida, informando que la vacunación previa aumentó indirectamente el riesgo de infección en la actual temporada^[3,4]. No fue hasta un estudio negativo en pruebas en Canadá^[5], un ensayo de vacuna en Hong Kong^[6] y un estudio basado en el hogar en los Estados Unidos^[7] encontraron diferencias en la eficacia de la vacuna y la inmunogenicidad entre las vacunas repetidas y las vacunas no repetidas en las estaciones 2009/10 y 2010/11 que el fenómeno se investigó de forma rutinaria^[8-14]. Desde entonces, se observó un mayor riesgo de infección contra A(H3N2) en las vacunas repetidas en múltiples estaciones y países^[7,11,12,13,15,16]. Se nota a fondo el riesgo con menos frecuencia para los menos prevalentes A(H1N1) y tipo B[].

Los estudios negativos de prueba realizados en entornos de salud se han convertido en la forma estándar de evaluar la protección de la vacuna. Un diseño negativo de prueba estima VE comparando la cobertura de vacunación en personas con una enfermedad respiratoria aguda atendida médicamente que da positivo por gripe con aquellos que dan negativo^[17]. No se han contabilizado varios factores que pueden sesgar las estimaciones de los efectos repetidos de vacunación en el diseño negativo de los ensayos.

La protección inducida por la vacuna contra la infección por el virus de la gripe disminuye en una temporada^[18 27]. Como resultado, la protección de la vacuna estimada entre vacunas similares puede diferir si no se considera el momento de la vacunación. Si las vacunas repetidas tienden a vacunarse sustancialmente antes en una temporada, la disminución de la protección podría hacer que el riesgo de infección entre las vacunas repetidas parezca más alto que en los vacunados no repetidos.

La infección en temporadas pasadas puede proteger contra la infección en la temporada actual. La hipótesis del bloqueo de la infección^[44,28o -30] sugiere que las vacunas previas bloquean oportunidades para experimentar infecciones por virus de la gripe inmunogénica, lo que puede llevar a respuestas inmunitarias más reactivas y duraderas que la vacunación, especialmente cuando los virus circulantes difieren de las cepas de la vacuna^[31,32]. Si es cierto, la hipótesis de la infección podría explicar un mayor riesgo de infección entre las vacunas repetidas en comparación con las vacunas no repetidas: Debido a que las vacunas repetidas tienen menos probabilidades de haberse infectado en la temporada anterior que las vacunas no repetidas debido a la protección contra vacunas anteriores, las vacunas repetidas pueden tener menos protección inmunitaria al comienzo de una temporada de gripe y, por lo tanto, una mayor incidencia de infección clínica en esa temporada que las vacunas no repetidas. La diferencia de riesgo entre los dos grupos se puede amplificar aún más si la infección reciente mejora la inmunogenicidad de la vacuna y la protección inducida por la vacuna^[21], como también se ha observado recientemente para el SARS-CoV-2^[33].

En términos epidemiológicos^[34], bajo la hipótesis del bloqueo de infección, la infección en la temporada anterior es mediadora entre la vacunación en la temporada anterior y un desenlace de infección clínica en la temporada actual. Cuando estimamos el efecto de la vacunación repetida, como mediador, la infección en la temporada anterior no introduce por sí sola una fuente de sesgo. Sin embargo, si la infección en la temporada anterior influye en la decisión de vacunarse en la temporada actual, así como en la probabilidad de infección clínica en la temporada actual, entonces también es un confuso que puede sesgar el efecto estimado de la vacunación repetida en la infección clínica. Debido a que la infección en la temporada anterior puede ser tanto un mediador como un confuso, ajustar adecuadamente para ello requiere un enfoque que pueda manejar esta retroalimentación confundidora de tratamiento, como ponderación de inverso-probabilidad^[35].

En este estudio, primero se evaluó el efecto de la vacunación repetida después de contabilizar la disminución intratemporal de la protección de la vacuna (resultados en [la Sección 4.1](#)). A continuación, hemos evaluado si la infección *clínica* en la temporada anterior, un potencial confuso, puede haber sesgado nuestra estimación del efecto de la vacunación repetida ([Sección 4.2](#)). Por último, teóricamente se evaluó la verosimilitud de la hipótesis del bloqueo de la infección y mejoramos la VE de infecciones *subclínicas* recientes como explicaciones para el efecto de vacunación reincidente ([Sección 4.3](#)).

[Ir a:](#)

3. Métodos

3.1. Estudio y población

Durante el período de estudio, la Red de Eféres de la Gripe de EE.UU. consistió en cinco sitios de estudio en Wisconsin, Michigan, Washington, Pensilvania y Texas^[7,10,10,11,15,19,27,36] ([Sexta](#) 1). Durante cada temporada de inscripción, los pacientes ambulatorios de 6 meses de edad o más fueron elegible para el reclutamiento si presentaban una enfermedad respiratoria aguda con inicio de síntomas en los últimos 7 o 10 días dependiendo del sitio Flu VE. Cada paciente elegible completó una entrevista de inscripción que incluyó preguntas sobre el tiempo y la ubicación específicas para la verosimilitud y estado de la vacunación contra la gripe en la temporada de inscripción del estudio (la temporada actual), el estado de vacunación contra la gripe en la temporada inmediatamente anterior a la temporada de inscripción del estudio (la temporada anterior), información demográfica y condiciones de salud subyacentes. Los

participantes fueron sometidos a pruebas de detección de la gripe mediante ensayo de reacción en cadena de la transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR). Las muestras positivas de gripe fueron mecanografiadas primero y luego A-sub-o-línea-escrita-escritas. Para la simplicidad en todo lo que nos referimos a individuos con infección por el virus de la gripe sintomática confirmada por PCR (incluyendo aquellos a los que se asistían médicamente y no asistieron) como portadores de infección clínica. El estado de vacunación contra la gripe se confirmó mediante el examen de los registros de inmunización y los registros estatales.

Analizamos los datos recopilados a lo largo de 8 temporadas (desde el 2011-2012 hasta las temporadas 2018-2019) de los cinco sitios. Excluimos a las personas que fueron vacunadas dentro de 14 días de la aparición de la enfermedad, para la consistencia con los análisis previos. Excluimos a las personas que recibieron más de una dosis cada temporada antes de la aparición de síntomas y eran menores de 1 año de edad en la matrícula.

Para estudiar el impacto de la historia de la infección clínica, también obtuvimos antecedentes de inscripción y pruebas de rRT-PCR de la Clínica Marshfield (MCHS), el sitio de la Red Flu VE de los Estados Unidos en Wisconsin. Como proveedor principal de atención ambulatoria y hospitalaria en su área de captación, MCHS es capaz de recopilar datos sobre la matrícula y el historial de pruebas que no están disponibles en otros sitios [37]. En particular, pueden vincular los datos de los participantes a lo largo de las temporadas. Analizamos los datos del MCHS a lo largo de 12 temporadas (desde las temporadas 2007-2008 hasta las temporadas 2018-2019). Los análisis que utilizan datos exclusivamente de MCHS se describen en la subsección . [Ajuste para la historia](#) de [la infección clínica](#) de la [Sección 3.2](#), y los resultados se muestran en [la Sección 4.2](#).

3.2. Análisis estadísticos

Contabilidad de la disminución dentro de la temporada de la protección contra vacunas:

Utilizando datos de los cinco sitios de la Red de EV de la Gripe de EE.UU., determinamos en primer lugar si el momento de la vacunación difería entre las vacunas repetidas y no repetidas al encargar un modelo de regresión lineal.

Utilizando modelos de regresión logística, estimamos entonces las probabilidades relativas de infección clínica entre las vacunas repetidas con referencia a vacunas no repetidas después de ajustar el tiempo de vacunación en la temporada actual (para dar cuenta de la disminución de la protección de la vacuna; [SSección 3](#)).

Ajuste para la historia de infección clínica

Debido a que el MCHS fue el único sitio que había vinculado a los participantes. antecedentes de inscripción de estudios y infección previo, sólo los datos de MCHS podían ser utilizados para evaluar el impacto de la historia de la infección clínica.

Para determinar cómo una infección clínica en la temporada actual se asocia con la infección clínica con la misma y otros (subtipos) en temporadas anteriores, evaluamos la relación de probabilidades de infección clínica en la temporada actual entre individuos sin infecciones clínicas previas o infecciones clínicas de hace más de 3 a 5 temporadas o 6 temporadas con referencia a aquellas cuya última infección clínica detectada fue de 1 a 2 temporadas antes de la temporada actual ([SSección 4](#)).

Entonces se evaluó si las infecciones por el virus de la gripe clínica en la temporada anterior influyeron en la decisión de vacunarse en la actual temporada utilizando modelos de regresión logística. La variable dependiente fue la vacunación en la temporada actual, y la variable independiente fue el estado de infección de cualquier (subtipo) en la temporada anterior. El modelo fue estratificado por el estado de vacunación de temporada anterior ([S Sección 4](#)).

A continuación, estimamos el efecto de la vacunación repetida después de ajustar para el estado de infección clínica de cualquier (subtipo) en la temporada anterior utilizando ponderación inversa-probabilidad ([SSección 4](#)).

Impacto de la infección subclínica

Para entender cómo el historial de infección subclínica, es decir, las infecciones no detectadas por la Red de Efére de la Gripe de EE.UU., pueden afectar el efecto estimado de la vacunación repetida, evaluamos la proporción de vacunas repetidas y no repetidas que habrían tenido que haber sido infectadas subclínicamente en la temporada anterior para reproducir el efecto estimado de la vacunación repetida. Para lograr este objetivo, construimos un modelo teórico y creamos una pseudo-población de vacunas repetidas y no repeticiones con varios estados de infección en temporadas anteriores ([S Sección 5](#)). Ilustramos cómo los resultados son consistentes tanto con la hipótesis del bloqueo de infección como con la hipótesis de la inmunogenicidad de la vacuna mejorada después de la infección.

El estudio obtuvo la aprobación de la junta de revisión institucional en las instituciones participantes y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

[Ir a:](#)

4. Resultados

Entre las temporadas 2011-2012 y 2018-2019, los individuos inscritos en la Red de Efére de la Gripe de EE.UU. aportaron 61.943 visitas, de las cuales 55.728 (90,0%) cumplió los criterios de inclusión de nuestros análisis. De ellos, el 50,2% (27.986/55.728) de las visitas fueron de individuos que habían recibido una dosis de la vacuna actual contra la gripe estacional 14 días antes de la fecha de inicio de la enfermedad ([SFig 1.1](#)). Entre los vacunados de 14 días antes del inicio de la enfermedad, el 73,7% (20.630/27,986) de las visitas fueron de personas que fueron vacunadas al menos una vez en la temporada anterior, y a las que nos referimos como vacunas repetidas ([STable 1.1](#)).

4.1. Impacto de la disminución de la protección de las vacunas

En promedio, se vacunaron las vacunas repetidas de edad, sexo y comorbilidades similares 1,1 (IC95%:1,0-1,1,2) semanas antes que las vacunas no repetidas ([Figura 1A](#)). Por lo tanto, nos ajustamos para el momento de la vacunación en la temporada actual para dar cuenta de la protección de la vacuna menguante dentro de una temporada al estimar el impacto de la vacunación de repetición vs. no repetición en las probabilidades de infección clínica en la temporada actual. El ajuste para el momento de la vacunación en la temporada actual no cambió notablemente el marcado efecto repetidor de vacunación para A/H3N2 y tuvo poco o ningún efecto para A/HN1pm09 y tipo B ([figura 1B](#); [SFig 3.3](#) muestra variación en las estimaciones por temporada y sitio).

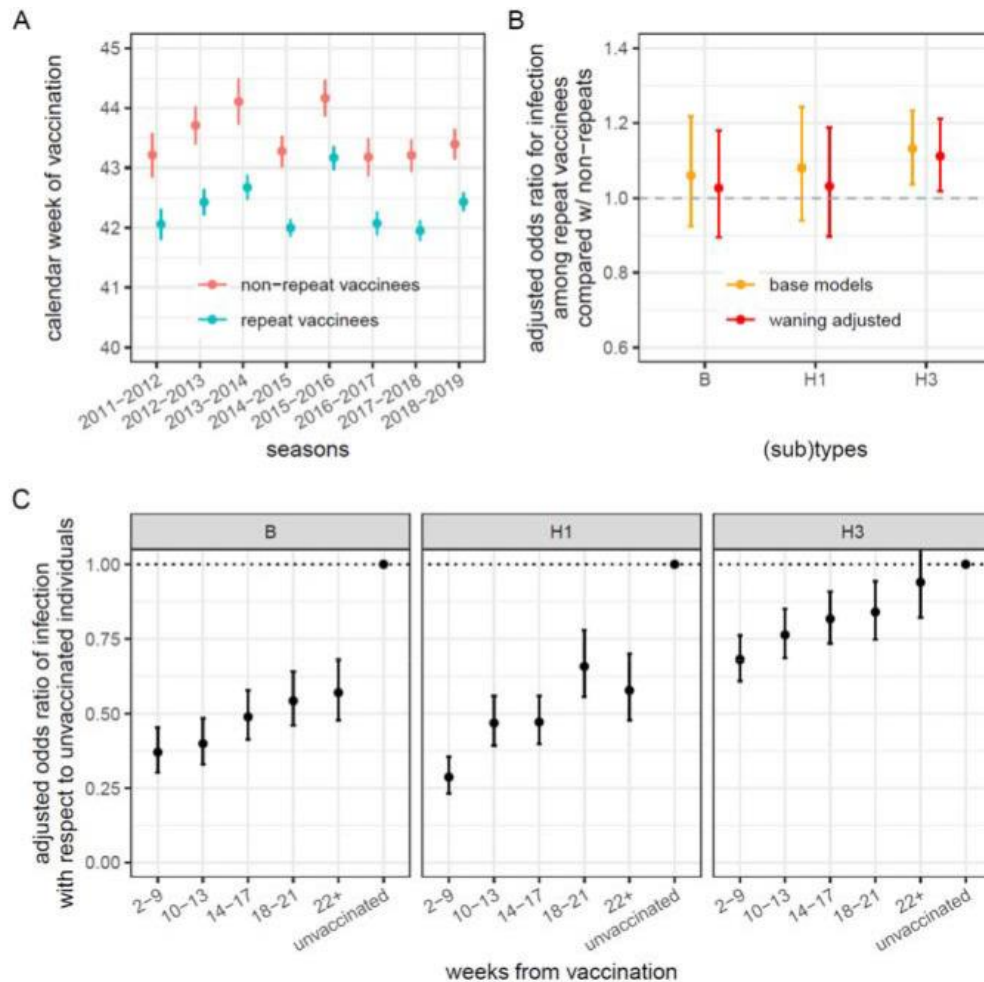


Gráfico 1:

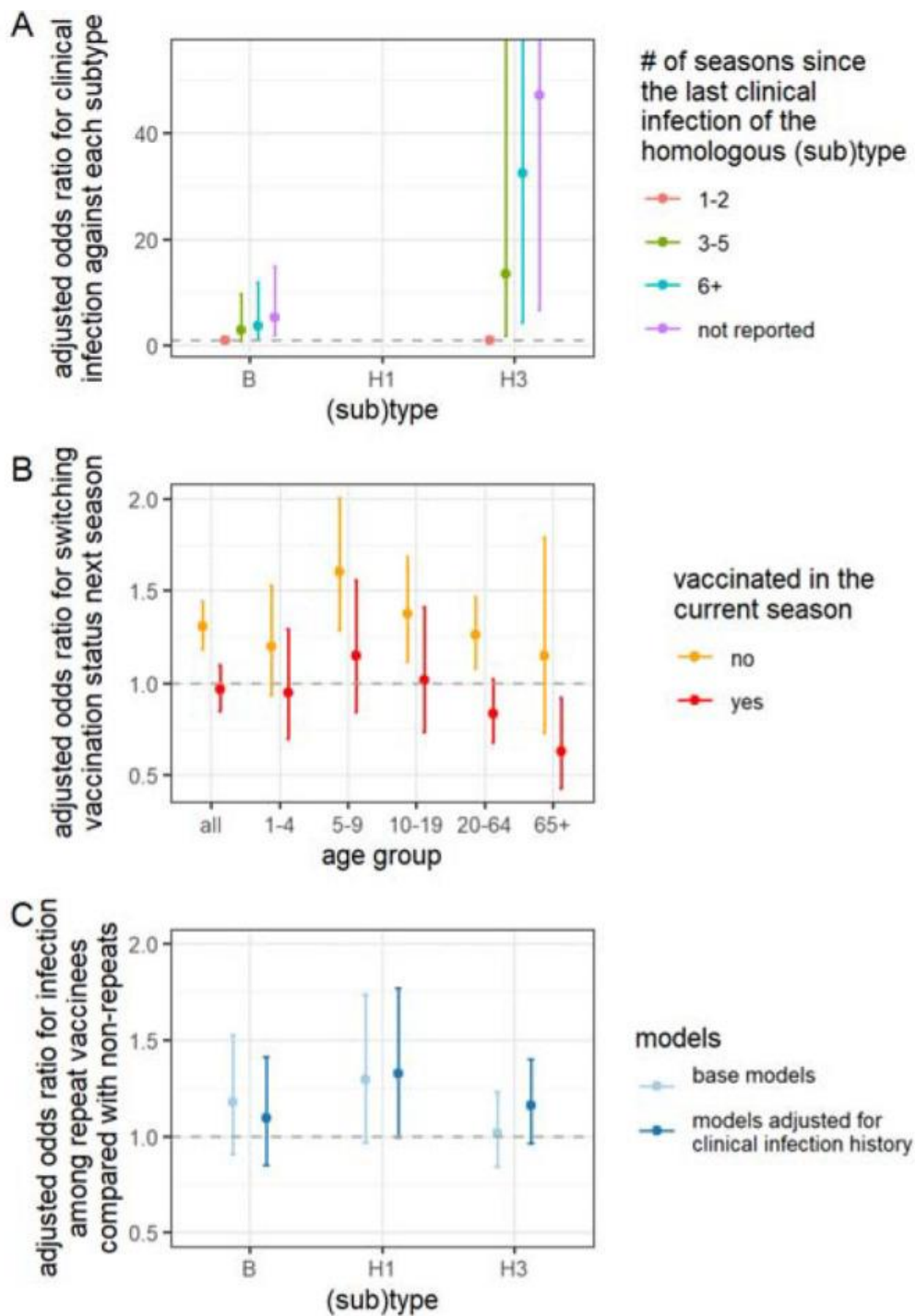
Esa vacuna que repite vacuna se vacunan a principios de una temporada, lo que aumenta su susceptibilidad a la infección debido a la disminución de la protección de la vacuna, no explica sus mayores probabilidades de infección en comparación con las vacunas no repetidas.

A) Semana media de vacunación entre vacunas repetidas y no repetición durante las temporadas de inscripción del estudio. Los vacunados repetir constantemente se vacunan antes que las vacunas no repetidas. B) Relación de probabilidades ajustadas para la infección clínica entre individuos vacunados esta temporada estratificada en función de si los individuos también fueron vacunados en la temporada anterior (vacunas repetidas) o no (vacunas no repetidas) antes (amarillo) y después de (rojo) ajustando para el momento de la vacunación dentro de una temporada. Datos específicos de sitio y de temporada se muestran en [SFig 3.3](#)). C) Relación de probabilidades ajustadas de infección clínica comparando individuos vacunados 2o9, 10o13, 14-17, 18-21 y 22 semanas antes de dar positivo con respecto a los no vacunados en la temporada actual. Datos específicos de sitio y temporada se muestran en [SFig 3.1](#). Véase [SSection 3](#) para definiciones detalladas de las cantidades comunicadas aquí.

En los modelos que explican el momento de la vacunación, así como para si un individuo fue vacunado en la temporada anterior, observamos que las probabilidades de infección contra los tres (subtipos) aumentaron en una temporada ([Figura 1C](#)). En comparación con los individuos no vacunados en la temporada actual (que tenían el mayor riesgo de dar positivo en las pruebas), los individuos vacunados 2o9 semanas antes de las pruebas tenían OR (0,29 [95%IC:0-0,35]) para la enfermedad asociada a A/H1N1pdm09 que las vacunadas 18-21 semanas antes de las pruebas (OR=0,66; IC95%:0,56-0,78). En la temporada 2014-2015, cuando hubo un desajuste entre el componente A/H3N2 y las cepas circulantes, las probabilidades de infección disminuyeron con el tiempo de la vacunación en Wisconsin ([SFig 3.1](#)).

4.2. Impacto de la historia de la infección clínica

Se utilizaron datos de MCHS para evaluar el impacto de la historia de la infección clínica, ya que fue el único sitio en la Red de VE de la Gripe de EE.UU. que había vinculado la inscripción previa y el historial de pruebas en los participantes. Encontramos que las infecciones clínicas previas del homólogo (subtipo) protegido contra infecciones clínicas de tipo B o A/H3N2, con infecciones más recientes que confieren una protección más fuerte ([Figura 2A](#)); las infectadas con el tipo B hace más de 6 temporadas tuvieron 3,60 (IC95%:1,081,9) veces las probabilidades de dar positivo para las pruebas para el tipo B en la temporada actual que aquellas que fueron infectadas clínicamente en las temporadas anteriores de 1 a 2oC ([Figura 2A](#)). Se observó una tendencia similar en el caso de las infecciones clínicas contra A/H3N2 (OR=32,4, IC95%:4-4-242, [figura 2A](#)). No encontramos infecciones clínicas de un subtipo heterólogo (subtipo) para ser protector ([SFig 4.1](#)). Debido al número limitado de infecciones A/H1N1pdm09 durante nuestro período de inscripción, no pudimos evaluar el impacto de la infección homóloga con A/H1N1pdm09.



[Figura 2:](#)

Las infecciones clínicas recientes, que inducen a las novacinas a vacunarse la próxima temporada y que pueden protegerse contra la reinfección clínica durante años, no pueden explicar el efecto de la vacunación repetida.

A) Asociación entre infecciones clínicas recientes y probabilidades de infección clínica de la temporada de gripe actual. Las infecciones clínicas más distantes del subtipo homóloga se asocian con un mayor número de probabilidades de infección clínica de temporada actual. B) Tendencia para cambiar el estado de vacunación en la actual temporada de gripe después de la infección clínica en la temporada anterior. En comparación con individuos sin infecciones confirmadas, los individuos no vacunados que fueron infectados clínicamente en la temporada anterior eran más propensos a vacunarse en la temporada actual. C) Efecto estimado de la vacunación repetida después de ajustar para las infecciones clínicas recientes. Relación de probabilidades ajustadas para la infección clínica comparando vacunas repetidas con vacunas no repetidas antes (azul claro) y después de ajustar para el estado de infección clínica en la temporada anterior (azul oscuro) utilizando ponderación inverso-probabilidad. El ajuste no afectó significativamente las estimaciones. En todos los paneles, las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

También encontramos que tener infecciones confirmadas por el virus de la gripe en temporadas anteriores puede influir en la decisión de las personas de vacunarse en la temporada actual. Los individuos no vacunados en la temporada anterior eran más propensos a vacunarse en la temporada actual (OR=1.30, IC95%:1.18-1.44) si estaban clínicamente infectados en la temporada anterior que si no estaban infectados. Sin embargo, los individuos que se infectaron después de haber sido vacunados en una temporada anterior tenían tanto probabilidades de no estar vacunados en la temporada actual como aquellos no infectados (OR=0,96, IC95%:0,8-1.10), con la excepción del grupo de edad más antiguo, que tendía a vacunarse de nuevo ([Figura 2B](#)).

El ajuste para la infección clínica en la temporada anterior tuvo poca influencia en el efecto estimado de la vacunación repetida ([Figura 2C](#)). Después del ajuste, las vacunas repetidas se inscribieron durante la temporada 2008-2009 y entre las temporadas 2010-2011 y 2018-2019 tuvieron 1,33 (95%:0,99-1,77) veces las probabilidades de dar positivo para A/H1N1dpm09 que aquellos que sólo fueron vacunados en la temporada actual. La contabilización de la historia de la infección clínica no modificó significativamente las estimaciones para el efecto de la vacunación repetida frente a A/H3N2 (de 1,02, IC95%:0,8-1,23 a 1,16, IC95%:0,96-1,40 post ajuste) o contra el tipo B (de 1,18, IC95%:0,91-1,53 a 1,10, IC95%:0,85-1,41 post ajuste). Excluyendo a los 194 individuos que presentaron una enfermedad respiratoria aguda pero se negaron a inscribirse en la temporada anterior no cambió significativamente los resultados ([SFig 4.2](#)). No ajustar para la disminución de la protección de la vacuna en el modelo de resultado ponderado arrojó resultados similares ([SFig 4.3](#), [SSección 4](#)).

4.3. Impacto de la historia clínica y de infección subclínica

4.3.1. Hipótesis del bloque de infección

En la sección anterior estimamos que las vacunas repetidas tuvieron un aumento del 10% (OR-1.1) en las probabilidades de infección estacional actual, un efecto que podría ser parcialmente mediado por la infección clínica en la temporada anterior, una versión de la hipótesis del bloqueo de infección. En esta sección, utilizamos un modelo teórico para explorar el grado en que la infección subclínica - que no se observaría en ninguno de los conjuntos de datos que consideramos - podría explicar completamente el efecto de vacunación repetida observado. Para ello, evaluamos la proporción de vacunas repetidas y no repetidas que habrían tenido que haber sido subclínicamente infectadas en temporadas anteriores para reproducir las probabilidades elevadas de infección clínica entre las vacunas repetidas observadas en la Red de Flu VE de EE.UU., suponiendo que la hipótesis subclínica de bloqueo de infecciones era la única explicación para el riesgo elevado observado. Estos modelos variaban las tasas de infecciones subclínicas en los vacunados repetidos y no repetidos y cuánta infección subclínica protegía contra futuras infecciones clínicas (30%, 50% y 70% de reducción del riesgo de infección clínica). Inicialmente asumimos que la tasa de ataque clínico entre los vacunados en una temporada es del 1%, que la tasa de ataque clínico de temporada actual entre las vacunas de temporada actual que no estaban infectadas en la temporada anterior es del 1,5%, y que las infecciones clínicas de temporada previa protegen perfectamente contra las infecciones de temporada actual.

Para producir el efecto estimado de la vacunación repetida (es decir, OR para la infección clínica comparando la repetición con vacunas no repetidas contra A/H3N2 o tipo B de 1.1) en la Red de Flujo V de EE.UU., los vacunados no repetidos tendrían que estar subclígrafos infectados en la temporada anterior a una tasa sustancialmente mayor que las de las reincidentes ([figura 3](#) ; [SFig 5.1](#)). Por ejemplo, si la infección subclínica reduce la probabilidad de infección clínica de temporada siguiente en un 70% (la curva verde oscura en [la Figura 3A](#)), el 5% de las vacunas repetidas y el 15% de los vacunados no repetidos tendrían que haber sido subclígrafos infectados en la temporada anterior para observar el efecto estimado de la vacunación repetida en la red estadounidense de gripe VE.

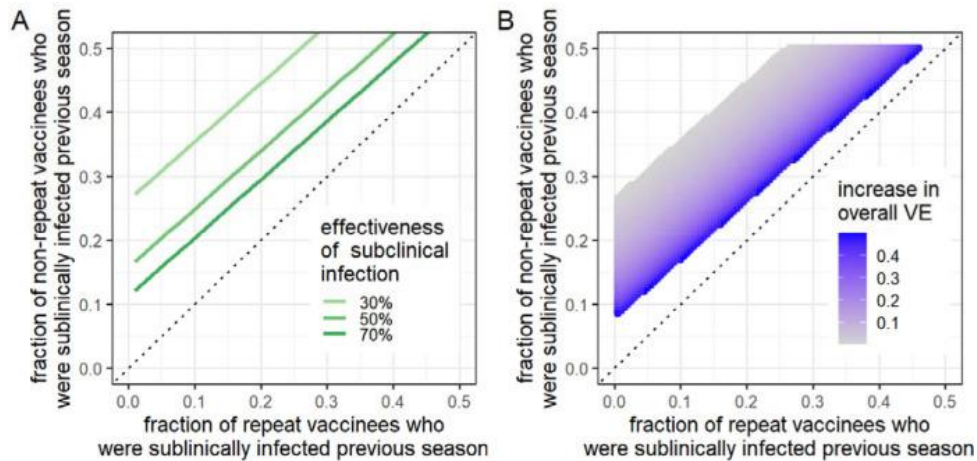


Figura 3:

La infección subclínica podría ser capaz de explicar el efecto de la vacunación repetida, alineando con las hipótesis del bloqueo de infecciones (A) y la inmunogenicidad mejorada (B).

A) La fracción de vacunantes repetidos y no repetidos que necesitarían haber sido infectados subclícalamente en la temporada anterior para reproducir el efecto estimado de la vacunación repetida en la Red de Eférez de la Gripe de EE.UU. (es decir, $OR=1.1$), dados los supuestos de protección predeterminada contra la infección clínica después de la infección clínica (es decir, 30%, 50%, 70%). Véase [SSection 5](#) para métodos detallados. Bajo esta hipótesis, la infección subclínica es más común entre las no vacunadas de la temporada pasada (líneas verdes por encima de la línea de 45 grados) y reduce el riesgo de infección esta temporada. Sólo se muestra en la cifra el rango plausible de la tasa de ataque subclínica entre las vacunas reincidentes (eje-x) y no repetición (eje-y; 0-50%). B) El aumento absoluto de la VE (mostrado en la leyenda) desde un EV basal del 50% necesario para reproducir el efecto estimado de la vacunación repetida en la Red de la Línea de la U. Bajo esta hipótesis, la vacunación esta temporada es más efectiva en los infectados subclícalmente la temporada pasada, que son (como en A) más comunes entre los no vacunados la temporada pasada. La cifra muestra el escenario en el que la eficacia de la infección subclínica frente a futuras infecciones clínicas es del 30%. La porción no decolorada de la cifra representa la población donde un impulso en la VE después de la infección no generará el efecto estimado de la vacunación repetida (OR de 1.1). Los resultados en ambos paneles suponen que la eficacia de la vacuna contra la infección clínica es del 50%; la tasa de ataque clínico entre los vacunados en una temporada es del 1%; la tasa de ataque clínico de temporada actual entre el subconjunto de vacunas de temporada actual no infectados en la temporada anterior es del 1,5%; y la infección clínica en la temporada anterior protege perfectamente contra la infección clínica en la temporada siguiente.

Para la minuencia, demostramos que es poco probable que la infección clínica de temporada previa sea un mediador importante en esta relación entre la vacunación de temporada anterior y las probabilidades de infección clínica de temporada actual ([SSección 6](#); [SFig 6.1](#)).

Se ha estimado que la incidencia anual de infección por el virus de la gripe clínica es de hasta 6% en algunos entornos y mayor entre los grupos de edad más jóvenes^[38]. Por lo tanto, consideramos una hipótesis alternativa de una incidencia del 6% de infección clínica entre individuos no vacunados y del 3% entre los individuos vacunados. En comparación con las estimaciones de un entorno de baja incidencia clínica, entonces esperaríamos un mayor exceso de infecciones clínicas en la temporada actual entre las vacunas repetidas en comparación con las vacunas no repetidas ([SFig 5.2](#)).

4.3.2. Hipótesis de inmunogenicidad de vacunas mejorada

Si la infección reciente mejora la inmunogenicidad de la vacuna y, por lo tanto, la protección inducida por la vacuna, una diferencia menor en las tasas de infección subclínica entre vacunas repetidas y no repetición generaría el mismo efecto estimado de vacunación repetida contra la infección en la temporada actual (SFig 5.3). Por ejemplo, en el escenario que describimos en el segundo párrafo de la sección 4.3.1, observaríamos el efecto esperado de la vacunación repetida (OR=1.1) cuando la diferencia en la tasa de infección subclínica entre las vacunas repetidas y no repeticiones es del 10% (las tasas entre los dos grupos son de .5% y Pero si la infección reciente aumenta la EV del 50% al 76%, una diferencia menor en las tasas de ataque subclínico (5% en las vacunas repetidas y un 12% en las vacunas no repetidos) y una protección más débil de la infección subclínica contra futuras infecciones clínicas (del 70% al 30%) pueden producir el mismo efecto esperado de la vacunación repetida.

[Ir a:](#)

5. Debate

Los estudios observacionales^[7, 13, 15,16,8-1315,16,36, 36] Estos estudios pueden tener sesgos y confusos incontrolados que afectan la inferencia, incluyendo la inferencia de la eficacia de la vacuna en diferentes subpoblaciones^[43]. La reducción de la VE en las vacunas repetidas ha sido un fenómeno preocupante, intermitente y en gran medida inexplicable^[8,9]. Estudiamos un fenómeno de componentes, que es que el riesgo absoluto (o probabilidades) de infección entre los vacunados en la temporada actual es menor si no estaban vacunados la temporada pasada que si se vacunaron la temporada pasada. Observamos la disminución de la protección de la vacuna y la tendencia a vacunarse a vacunarse antes en una temporada en comparación con las vacunas no repetidas. Mostramos que la infección clínica afecta a los individuos. decisiones para vacunar en la próxima temporada, y estas infecciones en las últimas temporadas y media protegen fuertemente contra la reinfección. Sin embargo, estos factores potencialmente sesgados - infección de temporada previa y el momento de vacunación - no pudieron explicar completamente el mayor riesgo de infección en las vacunas repetidas frente a vacunas no repetitivas en nuestra población de estudio. Mostramos que el efecto reincidente residual de la vacunación podría explicarse por diferentes tasas de infección subclínica entre vacunas repetidas y no repetidas a través de dos mecanismos propuestos, la hipótesis del bloqueo de la infección^[4,28o 30] y la inmunogenicidad vacunal mejorada y protección post-infección^[44]. La diferencia en las tasas de infección subclínica entre los dos grupos y su variación de una temporada a otra podría subyacer la variabilidad en los efectos estimados de la vacunación repetida.

Principalmente debido a la falta de datos, la historia de infección clínica no se ha contabilizado al estimar la gripe VE. Encontramos que la contabilización de la historia de la infección clínica no cambió sustancialmente el efecto estimado de la vacunación repetida, lo que indica que la confusión por infección clínica de temporada anterior puede no explicar completamente las elevadas probabilidades de infección entre las vacunas repetidas. Aparte de su papel potencial como confundista, encontramos que es poco probable que la infección clínica actúe como un mediador importante. La determinación del hallamiento en los datos de vigilancia requiere métodos que puedan separar el efecto directo e indirecto de la vacunación después de tener en cuenta la interacción de la vacunación y la infección durante un período de varios años.

La sensibilidad del efecto estimado de la vacunación repetida a las diferencias en las tasas de ataque subclínicos y la protección asociada a la infección sugiere una posible explicación de la variabilidad observada en el efecto estimado de la vacunación repetida y otras medidas de EV en todas las ubicaciones y el tiempo. Hay una conocida variación espaciotemporal en los tamaños de las epidemias de gripe y en los clavos circulantes que podrían afectar la cantidad de protección que confiere la infección en diferentes poblaciones. Nuestros resultados sugieren la necesidad de tratar de explicar con mayor precisión las infecciones pasadas, de modo que las estimaciones de VE puedan compararse entre poblaciones estratificadas por antecedentes similares de infección. Los estudios longitudinales de cohortes que incluyen la recolección de sangre, la vigilancia activa y la secuenciación pueden ser útiles para identificar infecciones subclínicas, y acoplar estas observaciones con el comportamiento de búsqueda de la atención médica y las pruebas de PCR pueden ayudar a probar el apoyo para el bloqueo de infecciones y hipótesis

de inmunogenicidad mejorada^[45]. Eventualmente, la estratificación en la historia de la infección puede ser posible a través de marcadores inmunes sustitutivos.

El estudio tiene varias limitaciones. A lo largo de nuestro análisis, asumimos que la vacunación contra la gripe con cualquier tipo de vacuna contra la gripe confiere una protección completa en un subconjunto de vacunas. No consideramos los efectos de la vacuna, en los que las vacunas son parcialmente protectoras en todos los receptores, y que pueden llevar a una disminución observada en la EV sin necesidad de una protección contra la vacuna menguante^[46]. Aunque el estudio negativo, al seleccionar sólo pacientes que buscan atención médica, está diseñado para reducir la diferencia en el comportamiento de búsqueda de la salud entre casos y no casos, no lo elimina^[40]. No exploramos los efectos de cohortes de nacimiento o los efectos de la distancia antigénica en la protección^[47o -50]. Como asumimos que los individuos sin un registro de inscripción en la temporada anterior no estaban clínicamente infectados, algunos de ellos pueden haber sido clasificados erróneamente.

Los beneficios prácticos de los programas anuales de vacunación no deben extrapolarse de este análisis del riesgo relativo de infección en las vacunas repetidas en comparación con las vacunas no repetidas. La elección entre un programa anual y un programa de vacunación no anual debe basarse en evaluaciones del riesgo de infección entre todas las vacunas repetidas y no repetidas, así como las no vacunadas. Nuestro análisis no compara el riesgo de infección entre las vacunas repetidas y las vacunadas únicamente en la temporada anterior, que formarían parte de un hipotético programa de vacunación no-anual.

Nuestro estudio proporciona evidencia de que dos factores potenciales, el momento de la vacunación y la historia de la infección clínica, no pueden explicar completamente el aumento del riesgo de infección en las vacunas repetidas en comparación con los vacunados no repetidos. Es poco probable que la historia de la infección clínica actúe como un fuerte mediador para explicar el efecto de vacunación repetido. En cambio, bajo supuestos razonables, las hipótesis del bloqueo de infecciones y la inmunogenicidad mejorada que implican infección subclínica en la temporada anterior pueden explicar el efecto, actuando así como un potencial mediador. La estimación de la EV requiere una cuidadosa consideración del tiempo desde la vacunación y la historia de infección de diferentes subpoblaciones.

[Ir a:](#)

Material complementario

Suplemento 1

[Haga clic aquí para ver.](#) (2.6M, docx)

[Ir a:](#)

Agradecimientos

QB, BAD, ML, SC concibió el estudio. HQM, ETM, MG, KJW, BG, BF recogió los datos. QB realizó los análisis y generó todas las cifras. QB, BAD, ML, SC escribió el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito. Agradecemos a Benjamin A. Vowling para comentarios. Los autores no informan de ningún conflicto de intereses.

Investigadores y colaboradores de los investigadores de la Red de Flus VE de EE.UU. incluyen:

Baylor Scott & White Health - Kempapura Murthy, Chandni Raiyani, Kayan Dunnigan, Muffadal Mamawala

CDC Jessie R. Chung, Manish Patel

Henry Ford Medical Center - Lois Lamerato

Kaiser Permanente Washington. Michael L. Jackson, C. Hallie Phillips, Erika Kiniry

Instituto de Investigación de la Clínica de Marshfield . Edward A. Belongia, Jennifer P. Rey

Universidad de Michigan. Arnold S. Monto

Universidad de Pittsburgh - Richard K. Zimmerman, Mary Patricia Nowalk, Krissy Moehling Geffel

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses; Este estudio fue parcialmente apoyado por el contrato de los Centros de Innovación de la Vacuna contra la Gripe Colaborativa (CIVICs) 75N93019C00051 (S.C. y Q.B.). ML reconoce el apoyo de la beca NIH de la US 1R01GM139926 a la Universidad de Michigan. Los datos y el código pertinente están disponibles en <https://github.com/cobeylab/FluVE-repeatvac-public>.

[Ir a:](#)

Referencias

1. Vacunas contra la gripe Documento de posición de la OMS . Noviembre 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87(4747):461-476. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Principi N, Camilloni B, Esposito S, ESCMID Vaccine Study Group (EVASG). Políticas de inmunización contra la gripe: Cuáles podrían ser las principales razones de las diferencias entre los países? Hum Vaccin Immunother. 2018; 14(3): 6684-692. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Hoskins TW, Davies J, Smith AJ, Allchin A, Miller C, Pollock TM. INFLUENZA AT CHRIST-S HOSPITAL: MARZO, 1974 [Internet]. El Lancet. 1976. p. 105o108. Disponible en: 10.1016/s0140-6736(76)93151-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL, Allchin A. Evaluación de la vacuna contra la gripe-A inactivada después de tres brotes de gripe A en el Hospital de Cristo. Lancet. 1979; 1(81068106):33-35. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Una plataforma seniente para evaluar la eficacia de la vacuna contra la gripe y la nueva circulación de la variante, Canadá 2010-2011 Temporada [Internet]. Enfermedades Infecciosas Clínicas. 2012. p. 332 a 342. Disponible a partir de: 10.1093/cid/cis431 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Ng S, Fang VJ, Ip DKM, et al. Respuesta de anticuerpos humoral tras recibir vacunaciones de gripe estacional inactivadas con un año de diferencia en niños. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31(9):964969. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Eficacia de la vacunación contra la gripe en la Comunidad y en el Hogar [Internet]. Enfermedades Infecciosas Clínicas. 2013. p. 1363o 1369. Disponible a partir de: 10.1093/cid/cit060 [[artículo gratuitoPMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, Chambers C, Sundaram ME, De Serres G. Repetida vacunación anual contra la gripe y eficacia de la vacuna: revisión de la evidencia. Experto Rev Vaccines. 2017; 16(7):1-14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, et al. El impacto de la vacunación repetida en la eficacia de la vacuna contra la gripe: una revisión sistemática y metaanálisis. BMC Med. 2019; 17(11):9. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
10. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, et al. Impacto de la Vacunación Repetida en la eficacia de la vacuna contra la gripe A(H3N2) y B durante 8 temporadas [Internet]. Enfermedades Infecciosas Clínicas. 2014. p. 1375o1385. Disponible a partir de: 10.1093/cid/ciu680 [[MPMC article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, et al. Eficacia de la vacuna contra la gripe en la Temporada 2011-2012: Protección contra cada virus circulante y el efecto de la vacunación previa en estimaciones [Internet]. Enfermedades Infecciosas Clínicas. 2014. p. 319o a 327. Disponible a partir de: 10.1093/cid/cit736 [[Málculo gratis](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. Una tormenta perfecta: Impacto de la Variación Genómica y Vacunación en serie sobre la eficacia de la vacuna contra la gripe de baja gripe durante la temporada 2014-2015. Clin Infect Dis. 2016; 63(11):21-32. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Valenciano M, Kissling E, Reuss A, et al. Eficacia de la vacuna en la prevención de la gripe confirmada por laboratorio en pacientes de Atención Primaria en una temporada de cocirculación de la

- gripe A(H1N1pdm09, B y A(H3N2), Estudio Multicentro de Caso-Control de I-MOVE, Europa 2014/15. *Euro Surveill.* 2016; 21(7):ii=30139. [[PubMed](#)]
14. Kissling E, Pozo F, Buda S, et al. Baja eficacia de la vacuna 2018/19 contra la gripe A(H3N2) entre los jóvenes de 15 a 64 años en Europa: exploración por cohorte de nacimiento. *Euro Surveill* [Internet]. 2019; 24(4848). Disponible en: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.48.1900604 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, et al. Eficacia de la vacuna contra la gripe en los Estados Unidos durante 2012-2013: protección variable por edad y tipo de virus. *J Infect Dis.* 2015; 211(10):1529-1540. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Kissling E, Pozo F, Buda S, et al. Baja eficacia de la vacuna 2018/19 contra la gripe A(H3N2) entre los jóvenes de 15 a 64 años en Europa: exploración por cohorte de nacimiento [Internet]. *Eurovigilancia.* 2019. Disponible a partir de: 10.2807/1560-7917.es.2019.24.48.1900604 [[PMC article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Fernandos JM, Shay DK. Magnitud de los sesgos potenciales en un estudio simulado de caso-control de la eficacia de la vacunación contra la gripe. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(11):25032. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Ray GT, Lewis N, Klein NP, et al. Intraseason Waning of Influenza Vaccine Effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(10):1623-1630. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, et al. Deseando la eficacia de la vacuna contra la influenza-Hosuna hospitalizada entre adultos, 2015-2016 a 2018-2019, Red de Eficacia de la Vacina Hospitalizada de los Estados Unidos contra la Vacina de la Influenza de los Adultos [Internet]. *Enfermedades Infecciosas Clínicas.* 2021. p. 726o729. Disponible a partir de: 10.1093/cid/ciab045 [] []
20. Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI-C. Duración de la infección de la vacuna contra la gripe: revisión sistemática, metaanálisis y meta-regresión de los estudios de caso de estudio de caso-Control de Diseño negativo Test. *J Infect Dis.* 2018; 217(5):731-741. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Jiménez-Jorge S, Mateo S de, Delgado-Sanz C, et al. Eficacia de la vacuna contra la gripe contra la gripe confirmada por laboratorio, a finales de la temporada 2011-2012 en España, entre la población destinada a vacunarse. *BMC Infect Dis.* 2013; 13 :441. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
22. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al. Intraseadante de la protección contra la vacuna contra la gripe: Evidencia de la Red de Eficacia de la Vacunación de la Influenza de EE.UU., 2011-12 a 2014-15. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(55):545:550. [[PubMed](#)]
23. Ray GT, Lewis N, Klein NP, et al. Intraseason Waning of Influenza Vaccine Effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(10):1623-1630. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, et al. Deseando la eficacia de la vacuna contra la influenza-Hosuna hospitalizada entre adultos, 2015-2016 a 2018-2019, Red de Eficacia de la Vacina Hospitalizada de los Estados Unidos contra la Vacina de la Influenza de los Adultos [Internet]. *Enfermedades Infecciosas Clínicas.* 2021. p. 726o729. Disponible a partir de: 10.1093/cid/ciab045 [] []
25. Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI-C. Duración de la infección de la vacuna contra la gripe: revisión sistemática, metaanálisis y meta-regresión de los estudios de caso de estudio de caso-Control de Diseño negativo Test. *J Infect Dis.* 2018; 217(5):731-741. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Jiménez-Jorge S, Mateo S de, Delgado-Sanz C, et al. Eficacia de la vacuna contra la gripe contra la gripe confirmada por laboratorio, a finales de la temporada 2011-2012 en España, entre la población destinada a vacunarse. *BMC Infect Dis.* 2013; 13 :441. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
27. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al. Intraseadante de la protección contra la vacuna contra la gripe: Evidencia de la Red de Eficacia de la Vacunación de la Influenza de EE.UU., 2011-12 a 2014-15. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(55):545:550. [[PubMed](#)]
28. Skowronski DM, Janjua NZ, Hottes TS, De Serres G. Mecanismo para el efecto de la vacuna estacional en la pandemia de riesgo H1N1 sigue siendo incierto. *Clin. Infectado. Des des.* 2011. p. 831o2; respuesta del autor 832-33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft NS, et al. Asociación entre la vacuna contra la gripe estacional 2008-09 y la enfermedad pandémica H1N1 durante el verano de primavera de 2009: cuatro estudios observacionales de Canadá. *PLoS Med.* 2010; 7(4):e1000258. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Cowling BJ, Ng S, Ma ESK, et al. Eficacia protectora de la Vacunación de la gripe estacional contra la infección por el virus de la gripe estacional y pandémica durante 2009 en Hong Kong [Internet]. *Enfermedades Infecciosas Clínicas.* 2010. p. 1370-1379. Disponible a partir de: 10.1086/657311 [[PubMed](#)] []
31. Auladell M, Phuong HVM, Mai LTQ, et al. El historial de infección por el virus de la gripe da forma a las respuestas de anticuerpos a la vacunación contra la gripe. *Nat Med.* 2022; 28(22):363-372. [[PubMed](#)]

32. Krammer F. La respuesta de anticuerpos humanos a la infección por el virus de la gripe A y la vacunación. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19((6:383-397. [[PubMed](#)]
33. Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protección contra SARS-CoV-2 después de la Vacunación e Infección Anterior de Covid-19. *N Engl J Med.* 2022; 386(1313):1207-1220. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
34. VanderWeele TJ. Explicación en la inferencia causal: desarrollo en mediación e interacción [Internet]. *Revista Internacional de Epidemiología.* 2016. p. dyw277. Disponible a partir de: 10.1093/ije/dyw277 [[MPMC gratuito article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Hernán MA, Robins JM. *Inferencia Causal.* CRC Press; 2019. [[Google Scholar](#)]
36. Kim SS, Flannery B, Foppa IM, et al. Efectos de la Vacunación de la Temporada Previa en la Vacunación de Vacunación de Temporada en los Estados Unidos Red de Eficacia de la Vacunación de Vacunación de Temporada Priora en la Efectiva de Vacunas de Temporada en la Red de Eficacia de la Vacunación de de Clínicas. 2021. p. 497o505. Disponible a partir de: 10.1093/cid/ciaa706 [] []
37. Kieke AL, Kieke BA Jr, Kopitzke SL, et al. Validación de la Captura del Evento de Salud en el Área de Estudios Epidemiológicos de Marshfield. *Clin Med Res.* 2015; 13((3-44:103-111. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Jackson ML, Jackson LA, Kieke B, et al. Incidencia de infección por gripe y casos de influenza atendidas médicamente por vacunación, temporadas de gripe 2011/2012 y 2012/2013 [Internet]. *Vacuna.* 2015. p. 5181o5187. Disponible en: 10.1016/j.vaccine.2015.07.098 [[MPMC article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Controles negativos: una herramienta para detectar confusión y sesgo en estudios observacionales. *Epidemiología.* 2010; 21((3:383-388. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Base teórica del diseño de ensayo negativo para la evaluación de la eficacia de la vacuna contra la gripe. *Soy J Epidemiol.* 2016; 184(55:345o353. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
41. Chua H, Feng S, Lewnard JA, et al. El uso de controles negativos de prueba para monitorear la eficacia de la vacuna: una revisión sistemática de la metodología. *Epidemiología.* 2020; 31(11):43-64. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
42. Jackson ML, Nelson JC. El diseño negativo de la prueba para estimar la eficacia de la vacuna contra la gripe [Internet]. *Vacuna.* 2013. p. 2165-2168. Disponible en: 10.1016/j.vaccine.2013.02.053 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
43. Gaglani M, Pruszyński J, Murthy K, et al. Influenza Vaccine Eficacia contra la gripe pandémica de 2009 A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States [Internet]. *Revista de Enfermedades Infecciosas.* 2016. p. 1546-1556. Disponible a partir de: 10.1093/infdis/jiv577 [[MPMC article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Efectos de la infección previa y la vacunación en las infecciones de micróna sintomáticas. *N Engl J Med.* 2022; 387(11):21-34. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Monto AS, DeJonge PM, Callear AP, et al. Coronavirus Ocurrencia y transmisión Durante 8 años en el HIVE Cohort of Households en Michigan. *J Infect Dis.* 2020; 222(11):9-16. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Tokars JI, Patel MM, Foppa IM, Reed C, Fry AM, Ferdinands JM. Deleque de la infección por gripe medida a lo tiempo: La contribución potencial de efecto de la vacuna fugasa. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(1010): e633o641. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Eficacia variable de la vacunación interanual de gripe repetida. *Proc Natl Acad S S A.* 1999; 96(2424):14001-14006. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
48. Arevalo P, McLean HQ, Belongia EA, Cobey S. Las infecciones más tempranas predicen la distribución por edades de los casos de gripe A estacional. *Elife* [Internet]. 2020; 9. Disponible a partir de: 10.7554/eLife.50060 [[Artículo gratisPMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, et al. Vacunación en serie y la Hipótesis a Distancia Antigénica: Efectos en la Eficacia de la Vacina de la Influenza Durante A(H3N2) Epidemias en Canadá, 2010-2011 a 2014-2015. *J Infect Dis.* 2017; 215(77:1059-1099. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Flannery B, Smith C, Garten RJ, et al. Influencia de la cohorte de nacimiento en la eficacia de la infección de la vacuna contra la enfermedad de la gripe atendida médicamente de 2009 debido al virus de la gripe pandémica A(H1N1) en los Estados Unidos. *J Infect Dis.* 2018; 218(2(2):189-196. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
-