



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Editorial

La vacunación de la gripe en el tiempo del SARS-CoV-2

Influenza vaccination in the time of SARS-CoV-2

Jordi Reina

Unidad de Virología, Hospital Universitario Son Espases. Facultad de Medicina de la Universidad Illes Balears, Palma de Mallorca, España



La gripe es una enfermedad de etiología viral que se presenta como epidemias anuales en los meses invernales y de forma pandémica sólo de manera ocasional. Aunque en general es una enfermedad leve y autolimitada, cuando afecta a la población de edad avanzada o a personas con patologías crónicas de base, puede presentar una elevada morbilidad e incluso mortalidad¹. El Centro Nacional de Epidemiología ha comunicado que a pesar de la menor duración de la temporada de 2019 a 2020 en España, se estima que se produjeron 619.000 casos confirmados de gripe en atención primaria, 27.700 hospitalizaciones con gripe confirmada y unos 3.900 fallecimientos atribuibles a la gripe². Por todo ello, y ante esta situación epidemiológica, la mejor estrategia de salud pública es la prevención mediante la aplicación de la adecuada vacuna antigripal.

En la situación actual de epidemia continuada y sostenida causada por el SARS-CoV-2, se plantea la posibilidad de que este virus se mantenga presente y activo durante la epidemia anual de gripe que se prevé. Por ello, además de la estrategia logística para su diagnóstico clínico y virológico, es importante conocer cuál podría ser el papel de la vacunación frente a la gripe en la COVID-19, causada por este virus.

Varios estudios parecen indicar una importante disminución en la incidencia de gripe en los países del hemisferio sur durante su coincidencia con la epidemia de SARS-CoV-2. Así, Sakamoto et al.¹ fueron de los primeros en comunicar un descenso significativo de la actividad gripal de la temporada 2019–20, siendo mucho menor que las previas, especialmente durante el inicio de la epidemia de COVID-19. Los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (FluNet), sobre la incidencia de gripe en el hemisferio sur (junio–agosto 2020) confirman este importante descenso en la actividad gripal³; estos datos son semejantes a los comunicados por Olsen et al.⁴ en EE. UU., con un descenso del 61% sobre el número de muestras respiratorias sospechosas de gripe estudiadas, y muy especialmente por un descenso del 98% en la positividad de las mismas. Datos muy semejantes se han comunicado en nuestro país, con un descenso e interrupción de la circulación gripal a mediados de finales de febrero de 2020⁵.

Todos estos estudios parecen indicar que las medidas de mitigación social implementadas en estos países, como el cierre de las escuelas, el distanciamiento social, el confinamiento, el empleo de mascarillas, la higiene de manos, y probablemente la vacunación antigripal, han afectado y reducido la transmisión interhumana, no sólo de la gripe, sino del resto de virus respiratorios, disminuyendo drásticamente la detección de ellos entre los pacientes con cuadros respiratorios^{1,3,4}.

Al igual que el SARS-CoV-2, la gripe también se transmite prioritariamente por vía aérea (gotas y aerosoles), sin embargo, la baja transmisibilidad de la gripe estacional ($R_0 = 1,28$) frente a la del nuevo coronavirus ($R_0 = 2-3,5$) parece haber contribuido a una interrupción importante de la transmisión gripal, imponiéndose epidemiológicamente a la misma⁶. Estos datos sugieren que las medidas de mitigación pueden ser sólo complementarias a la necesaria vacunación frente a la gripe, especialmente en las poblaciones de riesgo o de complicaciones⁴.

Diferentes estudios parecen indicar que las coinfecciones entre los virus gripales y el SARS-CoV-2 son poco frecuentes; de este modo, Richardson et al.⁷ detectaron en Nueva York un solo caso de coinfección con el virus gripal A (0,01%) sobre 5.700 pacientes diagnosticados de COVID-19. Por su parte, Reina et al.⁸ detectan en España también un solo caso de coinfección con el virus gripal B (0,5%) y Kim et al.⁹ comunican un 0,9% de coinfecciones con cualquier virus gripal, frente al 20,7% de los otros virus respiratorios. Algunos estudios han observado un número más bajo de coinfecciones de lo esperado en los adultos, aunque no ha sido así entre la población infantil¹⁰. Tampoco ha podido demostrarse definitivamente si estas coinfecciones determinan una mayor gravedad de la COVID-19; aunque el estudio inicial de Ding et al.¹¹ sobre infecciones mixtas SARS-CoV-2/gripe no mostró un empeoramiento o peor pronóstico que la infección en solitario. Además, un amplio estudio del Servicio de Salud Público Inglés demuestra que, a pesar de que las coinfecciones son escasas, los pacientes coinfectados con ambos virus presentan 2,4 veces más riesgo de fallecer que los que se infectan sólo por uno de estos virus, este dato es especialmente relevante en > 65 años, de los cuales fallecen más del 50% de los coinfectados¹². Estos datos apoyan la necesidad de proteger a la población en general, y especialmente a los grupos de riesgo, para evitar estas posibles coinfecciones («la tormenta perfecta»), que

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es

parecen incrementar significativamente la morbilidad y mortalidad de las mismas¹³.

De acuerdo con esta hipótesis, Marín-Hernández et al.¹⁴ han estudiado la posible existencia de relación entre la vacunación antigripal en > 65 años y la evolución de la COVID-19 en diferentes regiones de Italia. Han visto una intensa correlación entre mayor porcentaje de vacunación y menor número de fallecidos por COVID-19. Un amplio estudio realizado también en Italia demuestra una asociación inversa significativa entre la cobertura vacunal frente a la gripe, la tasa de seroprevalencia poblacional frente al SARS-CoV-2 (difusión de la infección), la prevalencia de pacientes hospitalizados, los ingresos en las UCI y el número de fallecimientos atribuibles a este virus. En este estudio se estima que un aumento del 1% en la cobertura vacunal de los > 65 años evitaría más de 350 ingresos hospitalarios y casi 2.000 fallecimientos en todo el país¹⁵. En otro estudio realizado en Brasil sobre 90.000 pacientes diagnosticados de COVID-19, de los cuales el 31,1% habían sido vacunados frente a la gripe con la vacuna inactivada trivalente estacional, se confirma que los vacunados antes o durante la epidemia del SARS-CoV-2 presentaron una menor mortalidad y menos ingresos en cuidados intensivos¹⁶.

Una de las posibles explicaciones sería la posibilidad de que la vacuna antigripal protegiera, aunque parcialmente, frente a la infección por el SARS-CoV-2. Este hecho podría ocurrir si la vacuna fuera capaz de estimular suficientemente la inmunidad innata frente a otros virus respiratorios, incluido el SARS-CoV-2. De este modo, el sistema inmune local respiratorio provocaría una intensa y rápida respuesta que dificultaría otras infecciones víricas respiratorias. Desde el punto de vista inmunológico, la vacuna antigripal está diseñada para inducir una respuesta adaptativa de larga duración a través de la producción de anticuerpos neutralizantes y de células T de respuesta¹⁷. A pesar de la escasa similitud genética entre los virus gripales y el SARS-CoV-2, es posible que algunos linfocitos T-CD8+ reconozcan epítopos menores presentes en ellos. Sin embargo, debido a la extraordinaria diversidad antigénica de los virus gripales, la producción de anticuerpos neutralizantes y de células T frente a otros virus ARN, incluido el SARS-CoV-2, parece poco probable¹⁷. Por ello, según Fink et al.¹⁶ el mecanismo más probable de los posibles beneficios de la vacunación sería la inmunidad innata inducida por ella. Existe abundante evidencia acerca de que la memoria inmunológica no es una característica exclusiva de la respuesta inmune adaptativa, sino que también puede detectarse en las células de la inmunidad innata (células dendríticas) y en las células madre presentes en los tejidos linfoides. Esta inmunidad innata se induce tanto por las infecciones naturales como por las vacunas, determinando un efecto protector amplio (*off-target*), que afectaría a virus no inicialmente contenidos en la vacuna. Además de ello, se ha visto que algunas vacunas, probablemente también la antigripal, inducen mecanismos inmunoterapéuticos no específicos que incrementan la respuesta del huésped frente a otros patógenos a través de un proceso complejo denominado de «entrenamiento inmune» (*trained immunity*)¹⁸.

Estudios inmunológicos realizados sobre los virus gripales sugieren que la inmunidad inducida por la vacuna inactivada completa depende de la fijación de una única cadena viral de ARN al receptor *toll-like 7* (TLR7). Este receptor es el encargado de reconocer los denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), siendo los ARNs de una sola cadena sus principales dianas. Este reconocimiento determina no sólo un incremento en el título de anticuerpos neutralizantes y una activación de las células T, sino además un incremento en la activación de las células *natural killer* (NK) de memoria y de la respuesta tisular respiratoria en IL12p40 e IFN-1^{17,18}. Estas células NK de memoria, inducidas por la vacuna antigripal, podrían ser posteriormente estimuladas por otros virus ARN de una sola cadena como el SARS-CoV-2. Este mecanismo postulado por Fink et al.¹⁶ sería consistente con los

diversos efectos protectores de la vacuna antigripal observada en las personas mayores. En estas personas, la inmunidad adaptativa posvacunal sería menor debido a los procesos de inmunosenescencia y de las disfunciones inmunes asociadas con la edad, precisando de una inmunidad innata robusta¹⁷.

También en este estudio se ha observado cómo la vacunación antigripal administrada al inicio de los síntomas, o poco después del inicio de la COVID-19 también determinaba una disminución de la gravedad de esta enfermedad. Podría ser que la inmunidad innata inducida por la vacuna determinara una eliminación rápida y eficiente del SARS-CoV-2 del tracto respiratorio superior, evitando o disminuyendo su diseminación al parénquima pulmonar, o bien que interfiriera en los procesos inflamatorios citoquímicos observados en la COVID-19¹⁶. Este proceso, en teoría, sería más intenso si se utilizara una vacuna antigripal atenuada¹⁷, ya que ésta induce una mayor respuesta innata, por ser el virus completo, más que la inactivada (sólo contiene la hemaglutinina como antígeno). De este modo, en el Reino Unido se recomienda que la vacunación antigripal en la población infantil (más de dos años) se realice en lo posible con una vacuna atenuada nasal para incrementar el espectro de la respuesta inmune¹⁹.

Otra explicación no virológica al efecto protector de la vacuna antigripal podría ser que los porcentajes más elevados de vacunación se dieran en estratos socioeconómicos más elevados que ya de base presentaran un mejor estado previo de salud. También es posible que esta correlación se deba al azar o se deba al comportamiento epidemiológico de los otros virus respiratorios. Por todo ello se hacen necesarios más estudios para establecer la relación entre la vacuna antigripal y la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19¹⁴.

La vacunación antigripal reduce la prevalencia de esta enfermedad, así como sus síntomas que pueden ser confundidos con los de la COVID-19. De este modo, la prevención y reducción de la gravedad de la gripe y la disminución de la enfermedad en la comunidad, hospitalizaciones e ingresos en la UCI a través de la vacunación antigripal disminuirá y aliviará la presión asistencial en todo el ámbito sanitario global, permitiendo una mayor atención hacia los enfermos de COVID-19 o de otras patologías.

Por todo ello, es evidente que la vacunación antigripal debe seguir implementándose e intensificarse en lo posible para seguir previniendo esta enfermedad con una mortalidad no despreciable, independientemente de su impacto sobre la evolución del SARS-CoV-2. Además, debe recordarse que en la temporada 2020/21 se ha actualizado la composición vacunal, de modo que tres de sus componentes antigénicos (H1, H3 y B linaje Victoria) son distintos, de modo que las personas vacunadas en temporadas anteriores poseerán una baja inmunidad frente a las mismas⁵. Además de ello, y debido a la sintomatología común entre estas dos infecciones, la vacunación permitirá adoptar decisiones diagnósticas y clínicas dirigidas a disminuir la posible saturación del sistema sanitario.

Debido a la escasa experiencia clínica en la vacunación antigripal de los enfermos de COVID-19, es recomendable que en aquellas personas que presenten sintomatología compatible o confirmación de laboratorio para el SARS-CoV-2 se considere retrasar la vacunación antigripal hasta que el paciente se haya recuperado totalmente. Si ocurre esta circunstancia, se les debe recordar su necesidad de incorporarse lo antes posible al programa vacunal^{4,20}.

En definitiva, la vacunación antigripal anual sigue siendo la mejor y, quizás, única herramienta costo-efectiva de salud pública, con un impacto demostrado sobre la epidemiología y prevención de la gripe estacional.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. *JAMA*. 2020;323:196971, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6173>.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Salud y Bienestar Social. Infografía. 2020. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Infograf%C3%ADas/Gripe%20y%20vacuna.%20Temporada%202019-2020.pdf>.
3. World Health Organization. FluNet Summary. 2020, <https://www.who.int/influenza/gisrs.Laboratory/updates/summaryreport/en/> (Acceso 16 octubre 2020).
4. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Fasce Pineda R, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic. United States, Australia, Chile and South Africa. *MMWR*. 2020;69:1305–9, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>.
5. Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Bienestar. Informe de Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2019-2020. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-anuales.aspx>.
6. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literatura. *BMC Infect Dis*. 2014;14:480.
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimham N, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
8. Reina J, Suarez L, Lara P. Detección de virus respiratorios en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.05.006>.
9. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6266>.
10. Xia W, Shao JS, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Ped Pulmonol*. 2020;55:1169–74.
11. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25781>.
12. Iacobucci G. Covid-19: risk of death more than doubled in people who also has flu, English data show. *Br Med J*. 2020;370:m3720, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3720>.
13. Belongia EA, Osterholm MT. COVID-19 and flu, a perfect storm. *Science*. 2020;368:1163.
14. Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26120>.
15. Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and Covid-19 outbreak: an Italian ecological study. *Vaccines*. 2020;8:535, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030535>.
16. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grist S, Ferrer AP, Daubenberg C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.29.20142505>.
17. Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine*. 2020;38:2250–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.046>.
18. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dominguez-Andres J, Curtis N, Van Crevel R, Van de Veerdonk FL, et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.042>.
19. Stowe J, Tessier E, Zhao H, Guy R, Muller-Pebody B, Zambon M, et al. Interactions between SARS-CoV-2 and influenza and the impact of coinfection on disease severity: a test negative design. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.18.20189647>.
20. Ministerio de Sanidad y Bienestar. Vacunación frente a gripe y covid-19. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2020.