Actualización sobre vacunación antigripal en mayores de 60 años en la Comunidad de Madrid

- Consenso de expertos -

Informe | Enero 2026

Comité de expertos

Vivencio Barrios Alonso	Médico adjunto en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Profesor de Medicina en la Universidad de Alcalá (UAH). Coordinador del grupo de trabajo de Integración de Cardiología y Atención Primaria y el grupo de trabajo de Farmacoterapia Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).
Isabel Jimeno Sanz	Responsable del Grupo de Vacunas de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Perteneciente a diferentes grupos de la Consejería de Sanidad de Madrid para la revisión de la cartera de Servicios estandarizados de Madrid. Perteneciente a la Plataforma VPH Madrid.
María Teresa Ledo Varela	Médico adjunto del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Responsable del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Fundación Hospitalarias (Madrid). Miembro del Comité de Estudio de Vacunas y Anticuerpos de la SEMPSPGS. Presidenta de la Sociedad Madrileña de Medicina Preventiva.
Belén López-Muñiz Ballesteros	Adjunta del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Infanta Leonor. Responsable del equipo de Neumología y Broncoscopia del Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario. Presidenta de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NeumoMadrid).
Dulce Ramírez Puerta	Directora médica del Hospital Universitario Infanta Cristina. Vicepresidenta primera de la Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA).
Esther Redondo Margüello	Jefa de Unidad Técnica del Centro de Salud y Vacunación Internacional en el del Organismo Autónomo Madrid Salud del Ayuntamiento de Madrid. Miembro del Comité de Expertos Asesores en Vacunas de la Comunidad de Madrid. Miembro del grupo de trabajo Vacunas del Viajero de la AEV. Responsable del Área de Vacunas del grupo de trabajo IMVAP de SEMERGEN.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	**6**
Contexto epidemiológico, clínico y sanitario de la gripe en España y Comunidad de Madrid	6
2. CARGA DE LA ENFERMEDAD	**8**
Impacto clínico en adultos mayores de 65 años y multimorbilidad	8
Carga global de la enfermedad en mayores con comorbilidades	9
Carga de la enfermedad en relación con el virus respiratorio sincitial (VRS) y SARS-CoV-2	11
3. ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN ANTIGRIPAL EN ADULTOS MAYORES	**13**
Análisis de las alternativas terapéuticas disponibles (vacunas de la gripe de dosis estándar, dosis estándar con adyuvante y alta dosis)	13
Evolución de la investigación en prevención de la gripe	15
4. EVIDENCIA SOBRE VACUNAS ANTIGRIPALES DE ALTA DOSIS: DISEÑOS INNOVADORES, RESULTADOS Y CONSISTENCIA	**16**
Implicaciones para la priorización de estrategias preventivas: beneficio absoluto de la vacunación	19
5. IMPACTO ECONÓMICO DE LA VACUNACIÓN DE LA GRIPE	**20**
6. CONCLUSIONES	**21**
7. BIBLIOGRAFÍA	**22**

1. INTRODUCCIÓN

Contexto epidemiológico, clínico y sanitario de la gripe en España y Comunidad de Madrid

La gripe estacional continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad prevenible en España, afectando de manera desproporcionada a los adultos mayores y generando una presión asistencial significativa sobre el sistema nacional de salud. La vigilancia epidemiológica nacional, coordinada por el Sistema de Vigilancia de Infecciones Respiratorias Agudas (SiVIRA) del Instituto de Salud Carlos III, permite cuantificar con precisión la carga anual de esta enfermedad, que varía según la intensidad de la circulación viral, la composición de las cepas circulantes y la cobertura vacunal poblacional.

En términos de prevalencia e incidencia, los datos del Sistema de Vigilancia español indican que la gripe **afecta anualmente entre el 5% y el 15% de la población** general, dependiendo de la virulencia de las cepas circulantes. La incidencia de síndromes gripales durante la temporada 2023-2024 y la temporada 2024-2025 puede observarse en la **tabla 1**, en la que se puede ver como la temporada 2024-2025 presentó una epidemia de intensidad baja, pero de mayor duración[1].

Tabla 1. Comparativa de carga epidemiológica de gripe en España según intensidad de la temporada (2023-2024 vs 2024-2025)[1].

Métrica	Temporada 2023-2024	Temporada 2024-2025
Intensidad epidémica	Alta	Baja
Duración	Estándar	Prolongada
Período epidémico	Semana 40 (2023) - Semana 20 (2024)	Semana 52 (2024) - Semana 9 (2025)
Pico de incidencia	163,7 casos/100.000 hab. (Semana 1)	141,3 casos/100.000 hab. (Semana 4)
Casos totales	1,20 millones	1,71 millones
Hospitalizaciones	38.400	33.600
Ingresos en UCI	2.130	1.800
Fallecimientos	2.660	1.930

En cuanto a la distribución por edad, **la mayor carga de hospitalización y mortalidad se concentró en los mayores de 60 años**: este grupo representó menos del 20% de los casos ambulatorios, pero el **76-77% de las hospitalizaciones** por gripe y el **94% de los fallecimientos**. La tasa de hospitalización más elevada se observó en personas de 70 o más años, seguida del grupo de menores de 5 años y el de 60-69 años[1].

La **Comunidad de Madrid**, con una población de referencia superior a 6,9 millones de habitantes, ofrece datos epidemiológicos detallados a través del sistema de vigilancia centinela, que cubre el 10% de la población en atención primaria y el 28,1% en atención hospitalaria. Durante la **temporada 2024-2025**, Madrid registró una incidencia acumulada de gripe de **924,37 casos por 100.000 habitantes** en atención primaria y **48,52 casos por 100.000 habitantes en ingresos urgentes**. La mayor carga hospitalaria se concentró en adultos mayores. En el grupo de mayores de 80 años se observó una incidencia de hospitalización de **370,3 casos por 100.000 habitantes**, cifra muy superior al resto de grupos poblacionales. El siguiente grupo etario con mayor carga hospitalaria fue el grupo de 65 a 79 años[2,3]. Este patrón confirma la vulnerabilidad propia del envejecimiento, ya que la inmunosenescencia conlleva una pérdida progresiva de la eficacia del sistema inmunitario, lo que incrementa el riesgo de complicaciones sistémicas tras la infección gripal. En consecuencia, la edad avanzada se consolida como el **principal factor de riesgo clínico**.

En cuanto a la **presente temporada** (2025-2026), la **mayor incidencia acumulada** por el momento (semana 1) se ha observado en la **semana 50**. Esta incidencia en atención primaria en el grupo de 64-79 años ha sido de **157,79 por 100.000 habitantes** y de **169,42 por 100.000 habitantes** en mayores de 80 años. En el caso de ingresos hospitalarios, esta incidencia en la misma semana ha sido en el grupo de 64-79 años de **23,15 por 100.000** habitantes y de **81,75 por 100.000 habitantes** en mayores de 80 años[4].

En las dos últimas décadas, España ha experimentado uno de los procesos de envejecimiento demográfico más acelerados de Europa, con profundas implicaciones en la salud pública, planificación asistencial y estrategias de prevención de enfermedades. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la **población mayor de 60 años** ha **aumentado en casi seis millones de personas** desde 2004, alcanzando en el año 2025 un total superior a 15,3 millones de individuos, lo que supone más del 30% del total nacional. La pirámide poblacional española se ha invertido progresivamente y ha pasado del 22% al 32% en dos décadas y se prevé que continúe creciendo debido factores diversos[5].

Este fenómeno tiene **implicaciones** directas e indirectas sobre el **sistema sanitario** y sobre la vulnerabilidad frente a **infecciones respiratorias**. El proceso de envejecimiento se acompaña de comorbilidad y fragilidad que favorece la descompensación ante procesos infecciosos agudos[6]. Así, en el **contexto gripal**, la estructura demográfica es clave: los mayores de 60 años concentran más del **60% de las hospitalizaciones** y el **80% de las muertes por gripe** notificadas anualmente, a pesar de representar un tercio de la población. Además, hay que tener en cuenta que en el tramo 60-75 años más del 50% de los adultos presenta alguna condición crónica y este porcentaje supera el 80% en mayores de 80 años. Por otro lado, la gran mayoría de los mayores viven en comunidad y no en residencias, lo que implica un reto adicional para las campañas de prevención y captación vacunal[6].

2. CARGA DE LA ENFERMEDAD

Impacto clínico en adultos mayores de 65 años y multimorbilidad

La inmunosenescencia abarca desde una menor respuesta de células inmunitarias innatas y adaptativas, hasta una mayor inflamación basal crónica ("*inflammaging*") que favorece la gravedad de las infecciones (como la gripe), predisponiendo a complicaciones sistémicas, incluso en individuos que carecen de enfermedades crónicas diagnosticadas previamente[7,8].

Esta situación se traduce, como se ha comentado previamente, en una **carga de enfermedad** sustancial: las tasas de hospitalización y mortalidad por gripe en adultos ≥65 años son hasta cinco veces superiores respecto a adultos jóvenes, independientemente del estado de salud basal[9,10]. Así, la gripe no es únicamente un episodio respiratorio agudo en la población mayor, sino que desencadena una cascada de complicaciones sistémicas, funcionales y de autonomía que determinan, de forma significativa, la morbilidad y morbimortalidad asociadas a esta infección[9].

Un aspecto particularmente relevante, aunque frecuentemente subestimado, es el **deterioro funcional prolongado tras la gripe**. Estudios prospectivos demuestran que entre el 40% y el 67% de los adultos mayores que sufren gripe experimentan un período de recuperación prolongado (superior a 2 semanas), con pérdida significativa de autonomía, confinamiento en cama y deterioro de la capacidad de realizar actividades básicas de la vida diaria. Aproximadamente, el 3-10% de los pacientes nunca recuperan completamente su estado funcional basal, experimentando lo que se denomina "discapacidad catastrófica" postinfecciosa. El reposo prolongado genera complicaciones secundarias de alta relevancia clínica: malnutrición, pérdida muscular (sarcopenia), pérdida ósea acelerada, caídas y fracturas, úlceras por presión e infecciones nosocomiales. Estas complicaciones se asocian directamente con institucionalización en residencias, dependencia de cuidados de larga duración y aumento de la mortalidad a medio y largo plazo[11].

La infección gripal viral facilita la colonización y la infección secundaria por patógenos bacterianos, particularmente *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. En este contexto, la neumonía bacteriana secundaria afecta aproximadamente al 25% de los adultos mayores hospitalizados por gripe, lo que suele requerir tratamientos antibióticos prolongados y conlleva un aumento significativo del riesgo de sepsis, fallo multiorgánico y mortalidad. Además, se ha descrito un riesgo incrementado de infecciones fúngicas invasivas, especialmente aspergilosis, en pacientes críticos con gripe[11].

Un fenómeno clínico de especial importancia en poblaciones de mayor edad es la **presentación atípica de la gripe** en el adulto mayor sano. Los síntomas cardinales clásicos (fiebre, escalofríos, mialgias) están frecuentemente ausentes o son muy sutiles, siendo la presentación inicial más frecuentemente, caídas, deterioro funcional súbito, o exacerbación de fragilidades físicas latentes, sin que la sintomatología respiratoria sea prominente. Esta presentación atípica dificulta el diagnóstico precoz y retrasa el inicio de tratamiento antiviral, agravando el pronóstico[11].

En resumen, el envejecimiento, por sí mismo, multiplica el impacto sanitario de la gripe a través de mecanismos inmunológicos, funcionales y sistémicos, que generan complicaciones graves, incluso en individuos sin comorbilidades previas. Esta realidad clínica justifica estrategias preventivas específicas para la población mayor de 60 años, subrayando el valor de intervenciones vacunales adaptadas a la vulnerabilidad inmunitaria y funcional asociada a la edad[7,10].

Carga global de la enfermedad en mayores con comorbilidades

El impacto sanitario de la gripe se magnifica de manera notable en los adultos mayores con comorbilidades. En este contexto, la exposición al virus gripal **dispara la incidencia de hospitalización, ingreso en UCI y muerte**, así como la probabilidad de sufrir complicaciones multifactoriales, prolongación de la estancia hospitalaria y pérdida permanente de autonomía. Las revisiones sistemáticas recientes permiten cuantificar de forma precisa esta carga de enfermedad y su distribución, según las principales comorbilidades.

La revisión sistemática de Langer *et al*., que analizó 99 publicaciones con más de 156 millones de participantes, confirma que los adultos **mayores de 65 años** con comorbilidades representan el grupo de máximo riesgo para complicaciones graves por gripe. Las tasas de hospitalización por gripe confirmada en este grupo oscilan entre 80 y 200 casos por 100.000 habitantes según temporadas y regiones, siendo significativamente más elevadas en presencia de enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia renal crónica. La mortalidad relacionada con gripe en mayores con comorbilidades es entre 2 y 4 veces superior a la de adultos mayores sin estas condiciones[10].

Las **comorbilidades más prevalentes**, entre los pacientes hospitalizados por gripe, incluyen **diabetes mellitus** (presente en aproximadamente el 20-25% de los casos), **EPOC** (15-20%), **insuficiencia cardíaca** congestiva (12-15%), **cardiopatía isquémica** (8-10%) y **enfermedad cerebrovascular** (4-5%). La presencia de múltiples comorbilidades simultáneas, situación frecuente en adultos de edad muy avanzada, multiplica exponencialmente el riesgo de complicaciones graves y muerte. La letalidad hospitalaria varía entre el 2% y el 10% según la edad y las comorbilidades presentes, siendo particularmente elevada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia renal crónica[10].

Los **pacientes con EPOC** constituyen uno de los grupos de máximo riesgo. La gripe precipita exacerbaciones graves de EPOC que requieren hospitalización en aproximadamente el 30-40% de los casos, con necesidad frecuente de ventilación mecánica y estancias hospitalarias prolongadas. La mortalidad en pacientes con EPOC y gripe es significativamente superior a la de pacientes sin EPOC, asociándose además con deterioro acelerado de la función pulmonar y mayor riesgo de eventos cardiovasculares secundarios[10,12].

Por otro lado, la **diabetes mellitus** se asocia con un **riesgo 2-4 veces mayor de complicaciones graves por gripe**, incluyendo neumonía bacteriana secundaria, descompensaciones metabólicas agudas (cetoacidosis, hiperosmolaridad) y mayor mortalidad.

La hiperglucemia crónica, la disfunción endotelial y la respuesta inmune alterada predisponen a estos pacientes a infecciones más graves y prolongadas. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la infección gripal precipita lesión renal aguda, descompensación de la función renal y aumento del riesgo de necesidad de diálisis aguda[10].

Por último, la población con **comorbilidad cardiológica** es especialmente vulnerable a complicaciones graves derivadas de infecciones respiratorias, como la gripe.

En este sentido, **la gripe incrementa** de manera significativa el riesgo de eventos cardiovasculares agudos, como **infarto agudo de miocardio, descompensación de insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares y arritmias**, a través de mecanismos que incluyen inflamación sistémica, inestabilidad hemodinámica, hipercoagulabilidad y aumento de la demanda de oxígeno miocárdico. Este riesgo se multiplica especialmente durante la primera semana tras la infección, sin que sea necesario que exista una comorbilidad cardiovascular previa[8–11,13] . Estudios recientes han demostrado que la infección por gripe aumenta **aproximadamente 8 veces el riesgo de accidente cerebrovascular y 10 veces el riesgo de infarto agudo de miocardio** durante los primeros 3 días posteriores a la infección, en comparación con periodos basales. Además, durante la temporada gripal, el **número de ingresos por insuficiencia cardíaca aumenta en un 24%**, generando un desborde asistencial particularmente intenso en los meses de enero y febrero[12]. Estos hallazgos subrayan la importancia de la prevención de la infección gripal para poder evitar estos episodios **cardiovasculares asociados** incluso en personas sin antecedentes cardíacos previos[14–16].

La infección gripal actúa como **factor precipitante de eventos cardiovasculares** agudos, incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular, previamente estable. Puede causar daño cardíaco, tanto por acción directa sobre el miocardio como por mecanismos indirectos como la hipoxemia y la inflamación sistémica, lo que aumenta significativamente el riesgo de infarto agudo de miocardio[17]. Estos procesos pueden desencadenar complicaciones cardiovasculares graves, especialmente en personas vulnerables. Los pacientes con enfermedad cardiovascular previa y gripe presentan mayor riesgo de requerir ventilación mecánica, lesión renal aguda y muerte[12].

Ante esta situación, el **Plan Europeo de Salud Cardiovascular** se presenta como una oportunidad para transformar el abordaje sanitario de estas enfermedades. Plantea unos objetivos concretos para reducir tanto la mortalidad como la morbilidad prematura, subrayando el papel fundamental de la prevención, el diagnóstico temprano y el uso estratégico de datos y soluciones digitales[18].

Los **pacientes mayores con comorbilidades** hospitalizados por gripe presentan **estancias hospitalarias significativamente más prolongadas** que pacientes sin comorbilidades, con medias que oscilan entre 9 y 12 días. Esta prolongación genera, no solo mayor riesgo de complicaciones nosocomiales (infecciones urinarias, bacteriemias relacionadas con catéter, neumonías asociadas a ventilación mecánica) sino también, un **impacto económico** considerable sobre el sistema sanitario. Además, entre el 40% y el 50% de los pacientes mayores con comorbilidades experimentan pérdida de autonomía funcional tras la hospitalización, con necesidad de institucionalización o cuidados de larga duración en una proporción significativa de casos[10].

Carga de la enfermedad en relación con el virus respiratorio sincitial (VRS) y SARS-CoV-2

Durante la temporada respiratoria circulan de forma simultánea diversos patógenos respiratorios que afectan de manera especial a la población adulta mayor. Además del virus de la gripe, destacan el **virus respiratorio sincitial (VRS) y el SARS-CoV-2**, ambos asociados a un incremento relevante de hospitalizaciones, complicaciones clínicas y mortalidad. La **evaluación conjunta de su impacto** permite dimensionar la carga sanitaria y económica en este grupo poblacional, identificar los grupos de edad con mayor vulnerabilidad y apoyar la toma de decisiones en materia de **prevención y planificación sanitaria**. En este marco, el sistema SiVIRA proporciona información de vigilancia centinela integrada para gripe, SARS-CoV-2, VRS y otros patógenos respiratorios, permitiendo monitorizar su circulación estacional y su impacto clínico en tiempo casi real[19].

Un estudio reciente de Pérez-Rubio *et al*., que empleó la metodología europea BCoDE (*Burden of Communicable Diseases in Europe*) para estimar la carga de enfermedad mediante años de vida ajustados por discapacidad (DALYs), demostró que, entre doce enfermedades inmunoprevenibles analizadas en España, **la gripe exhibió la mayor carga de enfermedad**, con 110,00 DALYs por 100.000 habitantes, representando aproximadamente el **67% de la carga total**. Esta cifra supera ampliamente a otras infecciones respiratorias inmunoprevenibles: la enfermedad neumocócica invasiva ocupó el segundo lugar con 25,20 DALYs/100.000 habitantes, seguida del VRS con 10,57 DALYs/100.000 habitantes y del herpes zoster con 6,52 DALYs/100.000 habitantes. Los datos confirman que **la gripe es la enfermedad inmunoprevenible que ocasiona la mayor carga de enfermedad en España**[20]. El modelo utilizado en este estudio no contempla el SARS-CoV-2 ni su impacto.

En el estudio español de Vega-Piris *et al*., se comparó la **gravedad clínica del VRS con la de SARS-CoV-2 y gripe** en adultos ≥65 años hospitalizados por infección respiratoria aguda grave. Globalmente, el VRS mostró un riesgo de neumonía, ingreso en UCI y muerte similar o ligeramente menor que el de la gripe y SARS-CoV-2 cuando se analizaban solo pacientes no vacunados frente al virus de comparación (gripe y SARS-CoV-2). Sin embargo, entre los pacientes vacunados frente a gripe o SARS-CoV-2, el VRS se asoció a una mayor probabilidad de ingreso en UCI, mientras que los riesgos de neumonía y mortalidad hospitalaria se mantuvieron comparables entre virus concluyendo que el VRS aparenta asociarse a una mayor gravedad clínica. No obstante, esta diferencia está condicionada por el estado de vacunación. Tras ajustar por la vacunación, la gripe muestra una mayor gravedad clínica en comparación con el VRS[21].

La COVID-19 tiene un espectro clínico muy amplio, desde casos asintomáticos o leves hasta cuadros graves con insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica y alta mortalidad, especialmente, en personas mayores y con comorbilidades, como hipertensión, diabetes o enfermedades cardiovasculares[21–24]. Diversos estudios y metaanálisis han explorado la **relación entre la vacuna de la gripe y la COVID-19**. Algunos trabajos sugieren que la vacunación antigripal puede asociarse a una menor probabilidad de infección por SARS-CoV-2 y a una reducción de la gravedad de la enfermedad, con menor necesidad de hospitalización, ventilación mecánica o ingreso en UCI[21–27]. No obstante, también se han visto resultados, en los cuales, no se hallaron diferencias significativas en incidencia, ni complicación de síntomas de la COVID-19 entre vacunados y no vacunados contra la gripe[28,29].

La **administración simultánea de las vacunas contra la COVID-19 y la gripe** es una estrategia cada vez más utilizada para optimizar la protección frente a ambos virus y **mejorar la cobertura vacunal**, especialmente en adultos mayores y grupos de riesgo.

En este contexto, las políticas nacionales consideran esencial **adaptar las campañas y recomendaciones vacunales** a la realidad demográfica, intensificando el esfuerzo en la inmunización del adulto mayor, tanto por criterios de equidad sanitaria, como por maximización del impacto poblacional.

3. ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN ANTIGRIPAL EN ADULTOS MAYORES

La concurrencia de inmunosenescencia, la elevada prevalencia de comorbilidades y el mayor riesgo de complicaciones multisistémicas en la población adulta mayor hacen necesario abordar la **prevención de la gripe** desde una perspectiva de **protección integral**. Este enfoque trasciende la prevención de la infección gripal aguda e incorpora la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, complicaciones sistémicas, deterioro funcional y mortalidad por múltiples causas. En este marco, las **recomendaciones del Ministerio de Sanidad** (2025) y de **organismos internacionales** subrayan la relevancia de disponer de **estrategias preventivas** específicamente adaptadas a las personas mayores, con capacidad demostrada para reducir no solo la incidencia de gripe, sino también sus complicaciones clínicas asociadas[1]. La **evidencia disponible** indica, además, que los **beneficios** de la prevención antigripal en este grupo poblacional se extienden **más allá del control de la infección**, contribuyendo a la reducción de hospitalizaciones y mortalidad por diversas causas. Desde esta perspectiva, la prevención de la gripe constituye un elemento clave de las políticas de salud pública orientadas a mejorar los resultados en salud y la supervivencia global en la población adulta mayor.

Análisis de las alternativas terapéuticas disponibles (vacunas de la gripe de dosis estándar, dosis estándar con adyuvante y alta dosis)

La prevención de la gripe estacional en adultos mayores dispone actualmente de diversas opciones vacunales con características técnicas, mecanismos de acción y perfiles de evidencia clínica distintos. El análisis de las fichas técnicas aprobadas por agencias regulatorias europeas permite evaluar objetivamente el grado de solidez de la evidencia científica que respalda cada alternativa vacunal. Este análisis es particularmente relevante, dado que las regulaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) permiten la comercialización inicial de vacunas antigripales basándose exclusivamente en datos de inmunogenicidad, pero exigen específicamente la demostración de eficacia clínica mediante ensayos aleatorizados post-comercialización, dada la ausencia de un correlato inmunológico de protección establecido para gripe[30,31].

Las alternativas vacunales actualmente disponibles en el ámbito europeo contemplan **vacunas de dosis estándar** (15 µg de hemaglutinina por cepa)[32–35], formulaciones cultivadas en huevo o en células, **vacunas adyuvadas con MF59**, que combinan dosis estándar con un adyuvante, y **vacunas de alta dosis antigénica** (60 µg por cepa)[36].

Las **vacunas de la gripe de dosis estándar** contienen 15 µg de hemaglutinina por cada cepa incluida en la formulación, siendo actualmente formulaciones trivalentes según la recomendación de la OMS. Las fichas técnicas de las vacunas antigripales de dosis estándar se apoyan en estudios clínicos que han evaluado su **inmunogenicidad, eficacia y seguridad** en distintos grupos de edad. En adultos y personas mayores, las vacunas

alcanzan tasas de seroprotección superiores al 90% frente a cepas A y del 43–60% frente a cepas B, cumpliendo los criterios de la EMA en términos de seroprotección y seroconversión[37].

La **vacuna de dosis estándar con adyuvante con MF59** contiene 15 µg de hemaglutinina por cepa (dosis estándar) más el **adyuvante MF59**. En la ficha técnica de Fluad® - Seqirus Inc. incluye datos de inmunogenicidad derivados de estudios clínicos que respaldaron su aprobación regulatoria[38]. El estudio V70_27 (n=7.082 sujetos mayores o de 65 años) comparó Fluad® con una vacuna no adyuvada. Aunque no se alcanzó el objetivo principal de superioridad de Fluad® para todas las cepas homólogas, sí se alcanzó no-inferioridad. Los cocientes de GMT (vacuna adyuvada/vacuna no adyuvada) fueron: 1,61 para H3N2, 1,40 para H1N1 y 1,15 para B, todos con límite inferior del IC95% superior a 1, indicando títulos de anticuerpos significativamente más altos. Para cepas heterólogas, se **demostró no-inferioridad, pero no superioridad**[38]. En la ficha técnica no se recogen datos de eficacia o efectividad. Según las directrices EMA y FDA, esto indica que, aunque existen datos de inmunogenicidad y seguridad favorables, los datos de eficacia/efectividad generados no han sido lo suficientemente robustos como para que las agencias reguladoras los avalen e incluyan en la ficha técnica oficial del producto[38].

A pesar de los estudios realizados tanto para las vacunas de dosis estándar como para las de dosis estándar con adyuvante (recomendadas en población general), ninguna de ellas está respaldada por **estudios pivotales que demuestren efectividad en vida real**.

La **vacuna de alta dosis** (Efluelda®-Sanofi) tiene 4 veces más contenido de hemaglutinina por cepa (60 µg) que la dosis estándar. En la ficha técnica de Efluelda®, se incluyen datos sólidos de **inmunogenicidad, eficacia clínica y efectividad en vida real**, todos avalados por las agencias reguladoras[36]. El estudio de inmunogenicidad FIM05 (n=3.876 adultos ≥65 años) demostró **superioridad** de Efluelda® sobre vacuna de dosis estándar para cepas A/H1N1 y A/H3N2, **y no-inferioridad** para cepa B, tanto en ratios GMT como en tasas de seroconversión 28 días post-vacunación[36]. Además, en el ensayo **FIM12**, un ensayo de **eficacia** multicéntrico, doble ciego, realizado en EE.UU. y Canadá durante dos temporadas gripales (2011-2012, 2012-2013), que contó con la participación de adultos mayores o de 65 años, aleatorizados 1:1 con la vacuna de alta dosis o con vacuna de dosis estándar (n=31.803). El criterio de valoración primario fue **gripe confirmada por laboratorio**. Se cumplió el criterio de superioridad estadístico previamente especificado: la eficacia **relativa** de la vacuna fue del 24,2% (IC95%: 9,7-36,5%) para cualquier tipo/subtipo, y del 35,3% (IC95%: 12,4-52,5%) para cepas similares a las contenidas en la vacuna[36].

Diferentes estudios retrospectivos, a lo largo de **11 temporadas de gripe y en más de 45 millones de individuos de 65 años de edad o mayores**, confirmaron una **protección superior de la vacuna de alta dosis en comparación con la vacuna antigripal de dosis estándar** frente a complicaciones de la enfermedad gripal tales como neumonía y hospitalización por gripe (13,4% (IC 95%: 7,3% a 19,2%, p<0,001)), hospitalizaciones cardiorrespiratorias 17,9% (IC 95% :14,7% a 21%, p<0,001) y cualquier causa de hospitalización 7,8% (IC 95%: 5,3% a 10,3%, p<0,001); aunque el impacto puede variar según la temporada[36].

En cuanto a la **efectividad de la vacuna de alta dosis**, un ensayo clínico aleatorizado por grupos, controlado, realizado en residencias de ancianos de EE. UU., evaluó la efectividad

relativa de la vacuna de alta dosis frente a vacuna de dosis estándar durante la temporada 2013-2014 (n=53.008). La vacuna de alta dosis **redujo significativamente los ingresos hospitalarios** relacionados con infecciones respiratorias en un 12,7% (RRA 0,873, IC95%: 0,776-0,982, p=0,023), los ingresos por neumonía en un 20,9% (RRA 0,791, IC95%: 0,267-0,953, p=0,013) y todas las causas de hospitalización en un 8% (RRA 0,915, IC95%: 0,863-0,970, p=0,0028)[39].

De esta manera y con datos robustos, se demuestra que la **vacuna de alta dosis tiene superioridad inmunológica y mayor eficacia y efectividad clínica** frente a la vacuna estándar **en mayores de 65 años**, con tasas de seroconversión y protección superiores, y un perfil de seguridad aceptable (reacciones locales algo más frecuentes, pero sin aumento de eventos graves).

Evolución de la investigación en prevención de la gripe

A lo largo de las dos últimas décadas, la investigación en prevención de la gripe ha evolucionado significativamente, transformando la manera en que se evalúa **la efectividad de las estrategias vacunales**. Inicialmente, los ensayos clínicos aleatorizados (*efficacy trials*) se realizaban en poblaciones seleccionadas, bajo condiciones ideales de control y seguimiento intensivo, proporcionando información sobre la respuesta inmunológica o la eficacia frente a infección virológicamente confirmada. Estos estudios aunque muy necesarios para determinar la eficacia de una medida preventiva, solían excluir a personas de edad avanzada, con múltiples comorbilidades o fragilidad funcional, lo que limitaba su aplicabilidad a la población general fragilidad funcional[6,40].

Posteriormente, se desarrollaron **estudios observacionales** con diseños como el *test-negative* (casos y controles), que permiten evaluar la **efectividad vacunal en condiciones de práctica clínica real**, incluyendo población heterogénea, polimedicada y con diversas comorbilidades. Estos estudios utilizan **grandes bases de datos** y registros sanitarios electrónicos para identificar casos, medir desenlaces relevantes (hospitalización, UCI, mortalidad) y realizar seguimiento de **cohortes representativas**, acercando los resultados a **la realidad asistencial**[41]. Sin embargo, al no contar con aleatorización, los estudios observacionales presentan sesgos inherentes que no se pueden medir. De ahí que surgiera la necesidad de hacer ensayos pragmáticos de aleatorización individual.

Además, los criterios de valoración han evolucionado desde la simple detección de infección confirmada hacia indicadores clínicos de mayor relevancia para los adultos mayores, como hospitalización por gripe o neumonía, hospitalización por causas cardiorrespiratorias, mortalidad por cualquier causa y eventos funcionales significativos (dependencia, institucionalización). España y Europa han liderado la implementación de grandes cohortes poblacionales en ensayos pragmáticos, situando la investigación en prevención de la gripe al más alto nivel de rigor metodológico y generalización de los resultados[42,43].

4. EVIDENCIA SOBRE VACUNAS ANTIGRIPALES DE ALTA DOSIS: DISEÑOS INNOVADORES, RESULTADOS Y CONSISTENCIA

La **evidencia** sobre la **eficacia y efectividad** de las **vacunas antigripales** en adultos mayores ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, integrando estudios aleatorizados, observacionales y metaanálisis de gran tamaño. Como se ha mencionado anteriormente, los ensayos clásicos demostraron la capacidad de las vacunas para inducir respuestas inmunológicas y prevenir gripe confirmada por laboratorio, pero con limitaciones de aplicabilidad a la población mayor, debido a la exclusión frecuente de personas con edad avanzada, multimorbilidad o fragilidad funcional.

El fundamento de la evidencia actual sobre la vacuna antigripal de alta dosis parte del estudio de Diaz-Granados *et al*., **ECA de eficacia doble ciego, controlado activamente y multicéntrico** en el que comparó la vacuna trivalente de alta dosis (IIV3-HD) frente a la trivalente de dosis estándar (IIV3-SD) en más de 31.900 adultos mayores de 65 años. Los resultados mostraron una eficacia relativa del 24,2% a favor de la vacuna de alta dosis para prevenir gripe confirmada por laboratorio, consistente en distintos subgrupos por edad, presencia de comorbilidades y fragilidad funcional. La vacuna de alta dosis generó además respuestas inmunológicas superiores y presentó un perfil de seguridad comparable a la vacuna estándar[44].

La transición hacia **investigación de efectividad en vida real** en ECAs comenzó con el estudio piloto **DANFLU-1**, realizado en Dinamarca durante la temporada 2021-2022. DANFLU-1 fue diseñado como **ensayo pragmático, abierto, controlado activamente y aleatorizado**, específicamente para **evaluar la viabilidad de integrar un ensayo aleatorizado individual en la práctica rutinaria de vacunación estacional, usando registros administrativos** de salud para recolección de datos basales, de indicadores de salud y de seguridad[45]. En el estudio participaron 12.477 adultos entre 65 y 79 años, aleatorizados 1:1 a recibir vacuna de alta dosis (HD-IIV) o vacuna de dosis estándar (SD-IIV). El diseño pragmático permitió minimizar la carga sobre los participantes (solo una visita de vacunación, sin contactos posteriores) y maximizar la representatividad poblacional. La recolección de datos se realizó enteramente mediante vinculación de registros nacionales daneses (registros de salud, registros hospitalarios, registros civiles de mortalidad), sin necesidad de seguimiento activo, visitas adicionales o contacto recurrente con participantes.

Los resultados de DANFLU-1 **demostraron que este modelo era plenamente viable**: se logró recopilar datos completos de seguimiento para el 99,97% de los participantes, confirmando que la vinculación de registros permite un seguimiento exhaustivo sin pérdidas. Además, el 99,93% de los participantes recibió la vacuna asignada por aleatorización, demostrando alta adherencia al protocolo. La tasa de reclutamiento fue elevada: 11.463 participantes confirmaron su participación en los primeros 15 días (mediana de 674 participantes por día), confirmando que la integración del ensayo en la práctica vacunal rutinaria no representaba una barrera logística. Es crítico destacar que, aunque DANFLU-1 evaluó descriptivamente diversos indicadores clínicos (mortalidad por cualquier causa, hospitalización por gripe/neumonía, hospitalización por enfermedades respiratorias o cardiorrespiratorias), el estudio no estaba potenciado estadísticamente para evaluar efectividad clínica de forma rigurosa. El **objetivo primario** era **viabilidad**, no inferencia

causal sobre efectividad. Por tanto, aunque se observaron resultados favorables a la vacuna de alta dosis en múltiples criterios de valoración clínica, estos hallazgos sirvieron fundamentalmente para **justificar la realización de estudios de mayor tamaño y potencia estadística adecuada**[45]. El éxito de DANFLU-1 en demostrar viabilidad dio el pistoletazo de salida para la realización de los estudios definitivos **DANFLU-2 y GALFLU**, ambos diseñados con poder estadístico suficiente para evaluar **efectividad clínica** de forma concluyente.

Sobre esta base metodológica sólida, se construyeron DANFLU-2 y GALFLU, ambos armonizados para una posterior unión en un ensayo agregado (FLUNITY-HD). En agosto de 2025 se publica en la revista ***The New England Journal of Medicine*** el estudio **DANFLU-2**, que incluyó más de **332.000 adultos daneses mayores o de 65 años** durante **tres temporadas gripales** consecutivas (2022-23, 2023-24, 2024-25), **con aleatorización individual** y seguimiento exclusivamente mediante registros nacionales[46]. Los resultados mostraron una **reducción del riesgo de hospitalización por gripe o neumonía** del **5,9%**, por cualquier **enfermedad cardiorrespiratoria del 5,7%**, de **hospitalización por gripe** del **43,6%** y por **gripe confirmada en laboratorio** del **35,9%**[46].

En agosto de 2025 se publica también en la revista ***The New England Journal of Medicine*** el estudio **GALFLU**, Pardo-Seco *et al*., que incluyó más de **134.000 adultos gallegos** entre **65-79 años** durante **dos temporadas**, con metodología pragmática idéntica[43]. Ambos estudios evaluaron criterios de valoración clínicamente relevantes para salud pública: **hospitalizaciones por gripe/neumonía, por causas cardiorrespiratoria, por cualquier causa y mortalidad**. El estudio GALFLU, además, proporcionó evidencia **específica de efectividad en contexto sanitario español real**, demostrando reducción consistente en hospitalización por gripe y complicaciones multisistémicas en mayores vacunados con dosis alta[43]. Se observó una diferencia mayor en la variable principal de **reducción significativa del riesgo de hospitalización por gripe o neumonía**, siendo esta del **23,7%**. El mayor efecto en esta variable en comparación con los resultados daneses se explica por una diferencia en las prácticas de codificación de la hospitalización por neumonía entre los dos países, y un mayor uso de pruebas de confirmación microbiológicas en Dinamarca, entre otras. Además, se asocian una reducción de **hospitalización por causa cardiorrespiratoria** del **8,4%**, por **cualquier causa** del **2,5%** y de gripe **confirmada por laboratorio**, del **19,5%**[43]. Estos beneficios fueron consistentes en ambos países (España, Dinamarca), múltiples temporadas gripales, y diversos contextos epidemiológicos, validando que estos no son hallazgos ocasionales, sino **características robustas y generalizables** de la intervención. El análisis también permitió identificar subgrupos de especial vulnerabilidad, con beneficios diferencialmente mayores en población con enfermedad cardiovascular de base, hallazgo con implicaciones importantes para la priorización de **estrategias preventivas en políticas de salud pública**.

El punto de mayor rigor científico se alcanzó con el análisis combinado **FLUNITY-HD**, que se publica en la revista científica ***The Lancet*** en noviembre del **2025**, dirigido por Johansen *et al*. Este análisis integró datos individuales de DANFLU-2 y GALFLU mediante armonización metodológica prospectiva, sumando más de 460.000 participantes seguidos durante múltiples temporadas y contextos[42]. Los resultados demostraron una **reducción significativa del riesgo relativo de hospitalización por gripe confirmada por laboratorio** del **31,9%** y del **8,8% en hospitalización por gripe/neumonía**. Además, se asoció con una **reducción** del **6,3%** en **hospitalización por causa cardiorrespiratoria** y del **2,2%** en

hospitalización por cualquier causa, cuando se comparaba vacuna de alta dosis con vacuna de dosis estándar[42]. Además, en adultos **mayores con enfermedad cardiovascular**, la vacuna antigripal de alta dosis ofrece un beneficio relativo similar al observado en la población general para la reducción de hospitalizaciones por causas cardiorrespiratorias y mortalidad. Además, dado que la carga basal de hospitalizaciones es mucho mayor en la población con enfermedad cardiovascular, el **beneficio absoluto de la vacuna de alta dosis es considerablemente mayor en este grupo**: el **número necesario a vacunar (NNV)** con vacuna de alta dosis en lugar de la de dosis estándar, para evitar una hospitalización por cualquier causa baja de **515** en la población general a **303** en pacientes con enfermedad cardiovascular, y a **243** para evitar una hospitalización por insuficiencia cardíaca[42].

Adicionalmente a este subanálisis de FLUNITY mencionado anteriormente, se han publicado subanálisis específicos del estudio DANFLU-2 en subpoblaciones concretas[46–49]. Johansen *et al*., realizaron un análisis secundario del ensayo DANFLU-2 que evaluaba si la vacuna de alta dosis reducía hospitalizaciones cardiovasculares en adultos de 65 años o mayores frente a la dosis estándar concluyendo que la vacuna de alta dosis supone reducciones en hospitalizaciones cardiorrespiratorias (5,7%), especialmente cardiovasculares (7,5%) y por insuficiencia cardiaca (19,5%)[46].

Por otro lado, el estudio de Skaarup *et al.*, comparó el efecto de la vacuna de alta dosis en población con insuficiencia cardiaca mostrando una reducción significativa de hospitalizaciones por gripe/neumonía y de las hospitalizaciones totales similar a la de la población general[47].

Asimismo, Pareek *et al*., compararon la vacuna antigripal de alta dosis frente a dosis estándar en mayores de 65 años, focalizándose en hospitalizaciones respiratorias y cardiovasculares, y en si el efecto cambiaba según existiera o no enfermedad aterosclerótica cardiovascular previa. Los resultados mostraron una ventaja clara de la vacuna de alta dosis frente a hospitalización por gripe siendo la reducción de hospitalizaciones por gripe de un 42,9% y de un 45,7% en población sin y con enfermedad aterosclerótica cardiovascular previa respectivamente. Además observaron una ligera reducción de hospitalizaciones respiratorias y cardiovasculares, con efectos muy similares en ambos subgrupos[49]. También Pareek *et al*., realizaron un análisis secundario del DANFLU-2, en el que compararon el riesgo de miocarditis o pericarditis tras vacuna de alta dosis frente a dosis estándar en personas de 65 años y mayores concluyendo que el riesgo de miocarditis y pericarditis fue menor en los pacientes que recibieron la vacuna de alta dosis en comparación con dosis estándar[48].

En conjunto, estos estudios muestran que la vacuna de **alta dosis** mantiene su **efectividad frente a las hospitalizaciones** por gripe, por causa cardiovascular y por todas las causas en poblaciones específicas de adultos mayores, independientemente de la patología cardiovascular de base. La **consistencia de los resultados** observados en diferentes subgrupos de riesgo cardiovascular refuerza la solidez de la evidencia disponible y sugiere un **beneficio sostenido** de la vacuna de alta dosis frente a eventos cardiorrespiratorios agudos, **tanto en población con o sin patología cardíaca**[46–49].

La fortaleza definitiva de la evidencia sobre vacunas de alta dosis se demuestra cuando se examina la consistencia de sus resultados a lo largo del tiempo. El metaanálisis de Lee *et al*., constituye **la piedra angular de esta evidencia** de consistencia temporal. Este análisis sistemático incluyó 21 publicaciones (6 estudios aleatorizados y 15 estudios

observacionales) que abarcaron 12 temporadas gripales consecutivas (2009-10 a 2019-20, más 2021-22) y más de **45 millones de individuos mayores o de 65** años[41]. Los resultados demostraron que la vacuna de alta dosis proporcionó protección consistentemente superior a la vacuna de dosis estándar en todas las 12 temporadas analizadas, con efectividades relativas significativas para: gripe confirmada por laboratorio (rVE: 15,9%), hospitalizaciones por gripe (rVE: 11,7%), hospitalizaciones por neumonía (rVE: 27,3%), hospitalizaciones por combinación gripe/neumonía (rVE: 13,4%), hospitalizaciones por causa cardiovascular (rVE: 16,7%), hospitalizaciones por causa cardiorrespiratoria (rVE: 17,9%), y hospitalizaciones por cualquier causa (rVE: 8,2%). Críticamente, la efectividad superior de la vacuna de alta dosis fue consistente independientemente de la cepa circulante dominante (A/H1N1, A/H3N2, B), el grado de concordancia antigénica entre cepa vacunal y circulante (*match vs mismatch*), el grupo de edad (≥65, ≥75, ≥85 años), el tipo de estudio (aleatorizado vs observacional) y el contexto clínico (ambulatorio vs residencias). Esta consistencia demostró de forma concluyente que el mecanismo de protección de la vacuna de alta dosis no es cepa-específico, sino que refleja una respuesta inmunológica fundamentalmente más robusta que confiere protección cruzada incluso frente a variantes virales *drifted*[41]. Este aspecto cobra especial relevancia en temporadas gripales como la 2025-2026, en las que se ha observado un *mismatch* antigénico entre las cepas vacunales y las circulantes, poniendo de manifiesto la importancia de **estrategias vacunales** que mantengan su **efectividad más allá de la concordancia antigénica estricta**. Con la incorporación de los resultados de FLUNITY-HD (que agregó datos de 3 temporadas adicionales: 2022-23, 2023-24, 2024-25), la vacuna de alta dosis ha demostrado ahora efectividad superior en un total de 15 temporadas gripales[41,42].

Implicaciones para la priorización de estrategias preventivas: beneficio absoluto de la vacunación

Los **datos epidemiológicos** y clínicos expuestos demuestran que la **carga de enfermedad** grave por gripe se concentra desproporcionadamente en la **población mayor**. Esta realidad tiene implicaciones directas para el diseño de estrategias preventivas. De esta forma, si bien la eficacia relativa de algunas intervenciones preventivas puede ser similar en población general y en población con comorbilidades, el beneficio absoluto —es decir, el número de eventos prevenidos por cada unidad de intervención— es sustancialmente mayor en el grupo de mayor riesgo basal. Este principio, se ve respaldado por el estudio previamente descrito de Johansen *et al.*,[46] en el que se demuestra la **efectividad relativa de la vacuna de alta dosis** frente a la dosis estándar en población con enfermedad cardiovascular.

La **vacuna antigripal de alta dosis** es, actualmente, la alternativa vacunal con mayor volumen y **solidez de evidencia científica** disponible para la prevención de gripe en adultos mayores. Esta mayor evidencia no se limita a datos de inmunogenicidad, sino que abarca **eficacia demostrada** en ensayos clínicos aleatorizados rigurosos, **efectividad** confirmada en estudios pragmáticos de vida real y **consistencia** de resultados replicada a lo largo de 15 temporadas gripales consecutivas, en múltiples contextos geográficos y epidemiológicos.

5. IMPACTO ECONÓMICO DE LA VACUNACIÓN DE LA GRIPE

Como se ha señalado anteriormente, los nuevos estudios pragmáticos amplían la evidencia histórica, proporcionando datos específicos del impacto de la vacuna de alta dosis en la reducción de hospitalizaciones relacionadas con la gripe en el contexto sanitario europeo. Los resultados demuestran que la vacuna de alta dosis proporciona protección consistentemente superior a la vacuna de dosis estándar reduciendo las hospitalizaciones[41].

Además, y reforzando esta idea, en una década de uso en Estados Unidos, la vacuna antigripal de alta dosis ahorró 4,6 billones de dólares en comparación con la dosis estándar[50].

Esta evidencia no solo aporta datos sobre efectividad clínica, sino que también permite estimar el **potencial impacto económico** de esta estrategia vacunal. En España, el coste medio de cada hospitalización (basado en los datos de altas de hospitalización convencional) es de 5.809,15€[51] y el coste de cada **ingreso hospitalario** sin complicaciones **por gripe**, se estima en aproximadamente **4.682€** en adultos de 65 a 79 años y en **3.772€** en personas de 80 años o más[52]. Considerando que la evidencia reciente indica que por cada **515** personas vacunadas con vacuna de alta dosis (en lugar de la vacuna de dosis estándar), se evita una hospitalización por cualquier causa en población general, y que este número se reduce a **303** en población con enfermedad cardiovascular[42], la implementación de esta estrategia podría generar **ahorros sustanciales en el sistema sanitario**.

6. CONCLUSIONES

El contexto demográfico de la **Comunidad de Madrid**, con más **del 30 % de su población mayor de 60 años** y alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y fragilidad, justifica la priorización de **estrategias vacunales basadas en evidencia científica robusta para la prevención de la gripe y sus complicaciones**. La vacunación antigripal con vacunas que han demostrado efectividad superior en adultos mayores representa la medida más eficiente para reducir la carga de hospitalizaciones, complicaciones cardiorrespiratorias y mortalidad asociadas a la gripe estacional.

La evidencia disponible muestra que las **vacunas de alta dosis** ofrecen un **beneficio clínico** consistente frente a hospitalizaciones y eventos graves, con un impacto absoluto especialmente relevante en personas con enfermedad cardiovascular: en población general se **necesita vacunar a 515 personas** con la **vacuna de alta dosis** en comparación con la de **dosis estándar** para evitar **1 hospitalización** por cualquier causa, y en población con enfermedad cardiovascular este número desciende a **303** para prevenir hospitalizaciones por cualquier causa. Esto subraya la eficiencia en la asignación de recursos sanitarios y la importancia de priorizar intervenciones preventivas en los grupos de mayor riesgo.

Implementar un **programa de vacunación poblacional en mayores de 60 años**, con una vacuna que no solo este respaldada por datos de eficacia clínica sino además con evidencia robusta de **efectividad en vida real**, permitiría no solo reducir significativamente hospitalizaciones, complicaciones cardiovasculares y mortalidad, sino también mejorar la **eficiencia, sostenibilidad y resultados generales del sistema sanitario madrileño**.

Bibliografía

1. Recomendaciones Vacunación Gripe_2025_2026. [accedido 1 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/recomendaciones-VacunacionGripe_2025_2026.pdf
2. Comunidad de Madrid. Resumen de informe final gripe 2024-2025. [accedido 24 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/resumen_de_informe_final_gripe_2024-2025_para_web_ok-.pdf
3. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Número 10. Volumen 30. 2025 [accedido 15 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://gestiona3.madrid.org/bvirtual/BVCM051707.pdf
4. Informe Epidemiológico Semanal_7 enero. [accedido 9 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe_epidemiologico_semanal.pdf
5. Population Projections years 2024-2074. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/Prensa/en/PROP20242074.htm
6. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet. 1 de octubre de 2005;366(9492):1165-74.
7. Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, Cao W, Biber R, Shay DK, et al. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. Aging Dis. 30 de septiembre de 2011 [accedido 11 de noviembre de 2025];3(1):68-90. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3320806/
8. Keilich SR, Bartley JM, Haynes L. Diminished immune responses with aging predispose older adults to common and uncommon influenza complications. Cell Immunol. noviembre de 2019;345:103992.
9. Conrad A, Valour F, Vanhems P. Burden of influenza in the elderly: a narrative review. Current Opinion in Infectious Diseases. agosto de 2023 [accedido 23 de diciembre de 2025];36(4):296-302. Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/QCO.0000000000000931
10. Langer J, Welch VL, Moran MM, Cane A, Lopez SMC, Srivastava A, et al. High Clinical Burden of Influenza Disease in Adults Aged ≥ 65 Years: Can We Do Better? A Systematic Literature Review. Adv Ther. abril de 2023 [accedido 31 de octubre de 2025];40(4):1601-27. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s12325-023-02432-1
11. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. Vaccine. 15 de marzo de 2021 [accedido 31 de octubre de 2025];39:A6-14. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20312093
12. Hevia AC, Hernández FS, Aldeán JÁ, Cenoz MG, Sanz IJ, Margüello ER, et al. Gripe y eventos cardiorrespiratorios: una revisión clínico-epidemiológica multidisciplinary. Rev Esp Quimioter. 2021 [accedido 31 de octubre de 2025];34(6):556-68. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8638758/
13. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached | European Heart Journal Supplements | Oxford Academic. [accedido 25 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/25/Supplement_A/A5/7036732
14. 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. Eur Respir J. marzo de 2018;51(3):1701794.
15. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Urchueguía A, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Risk of Cardiovascular Events After Influenza: A Population-Based Self-Controlled Case Series Study, Spain, 2011-2018. J Infect Dis. 23 de septiembre de 2024;230(3):e722-31.
16. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, et al. Influenza Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction in England and Wales: A CALIBER Self-Controlled Case Series Study. J Infect Dis. 1 de diciembre de 2012 [accedido 25 de noviembre de 2025];206(11):1652-9. Disponible en: https://doi.org/10.1093/infdis/jis597

17. Bocale R, Necozione S, Desideri G. The link between influenza and myocardial infarction: vaccination protects. Eur Heart J Suppl. 12 de noviembre de 2022 [accedido 9 de diciembre de 2025];24(Supplement_I):I84-8. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac078

18. EU Cardiovascular Health Plan. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cardiovascular-health_en

19. Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. CNE. [accedido 31 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/gripe-covid-19-y-otros-virus-respiratorios

20. Perez-Rubio A, Flores R, Aragon JR, Sanchez J, Marquez-Peláez S, Alvarez P, et al. Cost-Effectiveness of Adjuvanted Influenza Vaccine Compared with Standard and High-Dose Influenza Vaccines for Persons Aged ≥50 Years in Spain. Vaccines. marzo de 2025 [accedido 27 de octubre de 2025];13(3):323. Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-393X/13/3/323

21. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Bowman MAH. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. American Journal of Infection Control. 1 de junio de 2021 [accedido 25 de noviembre de 2025];49(6):694-700. Disponible en: https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(21)00089-4/fulltext

22. Su W, Wang H, Sun C, Li N, Guo X, Song Q, et al. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Preventive Medicine. 1 de julio de 2022 [accedido 25 de noviembre de 2025];63(1):121-30. Disponible en: https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(22)00131-3/fulltext

23. Almadhoon HW, Hamdallah A, Elsayed SM, Hagrass AI, Hasan MT, Fayoud AM, et al. The effect of influenza vaccine in reducing the severity of clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 22 de agosto de 2022 [accedido 25 de noviembre de 2025];12(1):14266. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-022-18618-6

24. Zeynali Bujani M, Behnampour M, Rahimi N, Safari T, Khazaei Feizabad A, Hossein Sarbazi A, et al. The Effect of Influenza Vaccination on COVID-19 Morbidity, Severity and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. MJMS. 22 de diciembre de 2021 [accedido 25 de noviembre de 2025];28(6):20-31. Disponible en: http://www.mjms.usm.my/MJMS28062021/MJMS28062021_3.pdf

25. Pontiroli AE, Scovenna F, Carlini V, Tagliabue E, Martin-Delgado J, La Sala L, et al. Vaccination against influenza viruses reduces infection, not hospitalization or death, from respiratory COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology. 2024 [accedido 25 de noviembre de 2025];96(1):e29343. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.29343

26. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. BMJ Evidence-Based Medicine. 1 de agosto de 2021 [accedido 25 de noviembre de 2025];26(4):192-3. Disponible en: https://ebm.bmj.com/content/26/4/192

27. Huang K, Lin SW, Sheng WH, Wang CC. Influenza vaccination and the risk of COVID-19 infection and severe illness in older adults in the United States. Sci Rep. 26 de mayo de 2021 [accedido 25 de noviembre de 2025];11(1):11025. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-021-90068-y

28. Taks EJM, Föhse K, J.C.F.M. Moorlag S, Hoogerwerf J, van Crevel R, van Werkhoven CH, et al. Routine vaccination for influenza and pneumococcal disease and its effect on COVID-19 in a population of Dutch older adults. Vaccine: X. 1 de agosto de 2023 [accedido 25 de noviembre de 2025];14:100344. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590136223000852

29. Pedote PD, Termite S, Gigliobianco A, Lopalco PL, Bianchi FP. Influenza Vaccination and Health Outcomes in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. Vaccines. abril de 2021 [accedido 27 de noviembre de 2025];9(4):358. Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-393X/9/4/358

30. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. Disponible en: https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry--Clinical-Data-Needed-to-Support-the-Licensure-of-Seasonal-Inactivated-Influenza-Vaccines.pdf

31. Guideline on Influenza Vaccines - Non-clinical and Clinical Module. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-and-clinical-module_en.pdf

32. FICHA TECNICA INFLUVAC SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. [accedido 7 de enero de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/89673/P_89673.html

33. FICHA TECNICA VAXIGRIP SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. [accedido 7 de enero de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/89951/P_89951.html

34. FICHA TECNICA FLUARIX SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. [accedido 23 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/90137/FT_90137.html

35. FICHA TECNICA FLUCELVAX SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. [accedido 12 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241879001/FT_1241879001.html

36. FICHA TECNICA EFLUELDA SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. [accedido 7 de enero de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/89936/FT_89936.html

37. Basu I, Agarwal M, Shah V, Shukla V, Naik S, Supe PD, et al. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India - A phase III, active-controlled, randomized clinical study. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 31 de enero de 2022 [accedido 27 de noviembre de 2025];18(1):1-10. Disponible en: https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1885278

38. FICHA TECNICA FLUAD SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. [accedido 7 de enero de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1241878001/P_1241878001.html

39. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. The Lancet Respiratory Medicine. 1 de septiembre de 2017 [accedido 12 de noviembre de 2025];5(9):738-46. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(17)30235-7/abstract?website=-main%3Fmemberid&postid=124753&parentid=0&memberid=

40. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med. 1 de octubre de 1995;123(7):518-27.

41. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. Vaccine: X. 1 de agosto de 2023 [accedido 31 de octubre de 2025];14:100327. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590136223000682

42. Johansen ND, Modin D, Pardo-Seco J, Rodriguez-Tenreiro-Sánchez C, Loiacono MM, Harris RC, et al. High-Dose vs. Standard-Dose Influenza Vaccine and Cardiovascular Outcomes in Older Adults: The FLUNITY-HD Prespecified Pooled Analysis. Circulation. [accedido 12 de noviembre de 2025];0(0). Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.077801

43. Pardo-Seco J, Rodríguez-Tenreiro-Sánchez C, Giné-Vázquez I, Mallah N, Mirás-Carballal S, Piñeiro-Sotelo M, et al. High-Dose Influenza Vaccine to Reduce Hospitalizations. N Engl J Med. 30 de agosto de 2025;

44. Diazgranados C, Dunning A, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. The New England journal of medicine. 13 de agosto de 2014;371 7:635-45.

45. Christensen J, Johansen ND, Modin D, Janstrup KH, Nealon J, Samson S, et al. Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis of the DANFLU-1 Randomized Clinical Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. febrero de 2025;18(2):e011496.

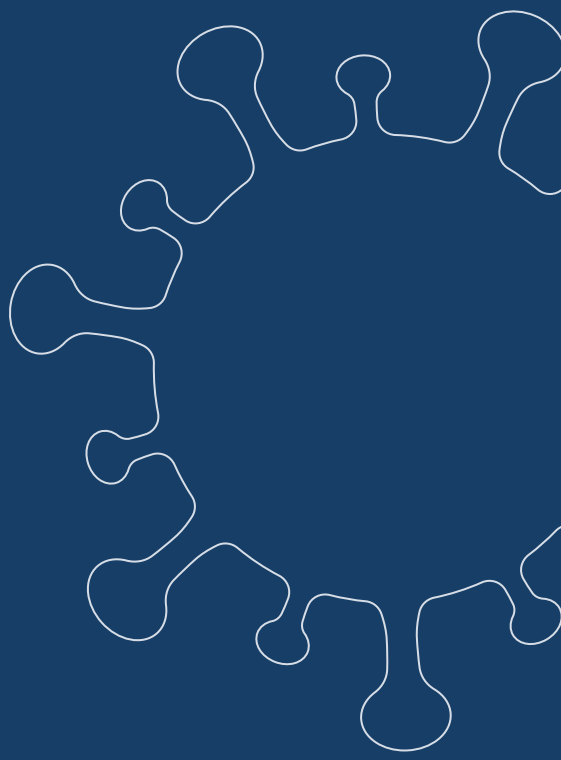
46. Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, Harris RC, Dufournet M, Larsen CS, et al. High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine and Cardiovascular Outcomes in Older Adults: A Prespecified Secondary Analysis of the DANFLU-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 30 de agosto de 2025 [accedido 27 de octubre de 2025]; Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2025.3460

47. Skaarup KG, Lassen MCH, Modin D, Johansen ND, Loiacono MM, Harris RC, et al. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. Journal of Infection. 1 de julio de 2024 [accedido 31 de octubre de 2025];89(1):106187. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016344532400121X

48. Pareek M, Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, Harris RC, Dufournet M, et al. Risk of Myocarditis or Pericarditis With High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine: A Prespecified Secondary Analysis of the Randomized DANFLU-2 Trial. JAMA Netw Open. 1 de agosto de 2025;8(8):e2536889.

49. Pareek M, Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, Harris RC, Dufournet M, et al. High-dose vs. standard-dose inactivated influenza vaccine and cardiovascular outcomes in persons with or without pre-existing atherosclerotic cardiovascular disease: the DANFLU-2 trial. Eur Heart J. 3 de noviembre de 2025;46(41):4282-90.

50. Net P, Colrat F, Nascimento Costa M, Bianic F, Thommes E, Alvarez FP. Estimating public health and economic benefits along 10 years of Fluzone® High Dose in the United States. Vaccine. 15 de marzo de 2021;39 Suppl 1:A56-69.

51. Estimación de pesos y costes hospitalarios del SNS. Nota metodológica costes 2023. [accedido 7 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/2023_nota_metodologica_costes.pdf

52. Sanz-Muñoz I, Arroyo-Hernantes I, Martín-Toribio A, Toquero-Asensio M, Sánchez-Martínez J, Rodríguez-Crespo C, et al. Disease burden of influenza in Spain: A five-season study (2015–2020). Hum Vaccin Immunother. [accedido 16 de diciembre de 2025];21(1):2440206. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11776464/