

ORIGINAL

Recibido: 30/9/2022
 Aceptado: 2/8/2023
 Publicado: 24/10/2023
 e202310087

e1-e9

Does influenza vaccination reduce the risk of COVID-19? Case-control study in a Primary Care center during the year 2020

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Este estudio fue premiado como una de las mejores presentaciones orales del congreso SEMFYC de Mallorca 2021.

CORRESPONDENCIA

Lluís Cuixart Costa

CAP Roger de Flor; (EAP DRETA EIXAMPLE).
 C/ Roger de Flor, 194-196.
 CP 08013, Barcelona, España.
llcuixart@eapdretaexemple.cat

CITA SUGERIDA

Cuixart Costa L, Chahboun El Messaoudi N.
 ¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020.
 Rev Esp Salud Pública. 2023; 97: 24 de octubre e202310087.

¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020

AUTORES

Lluís Cuixart Costa (1)
 Nariman Chahboun El Messaoudi (2)

FILIACIONES

(1) Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria; CAP Roger de Flor; EAP Dreta Eixample. Barcelona, España.
 (2) Médica Interna Residente de 4º año de Medicina Familiar y Comunitaria; CAP Roger de Flor; EAP Dreta Eixample. Barcelona, España.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // Existen controversias en relación al efecto de la vacuna antigripal (VAG) sobre el riesgo de padecer COVID-19. El objetivo de este artículo fue comparar el riesgo de padecer COVID-19 entre pacientes vacunados y no vacunados contra la gripe.

MÉTODOS // Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo de pacientes asignados a un Centro de Atención Primaria urbano (cobertura: 44.564 habitantes) durante 2020. Se definieron como casos los pacientes con confirmación diagnóstica de COVID-19 (TAR, PCR o serología) y como controles los que no habían presentado dicha infección, seleccionados por muestreo aleatorio simple. La relación de casos/controles fue 1:1. Se utilizaron las bases de datos de registro de datos sanitarios *Khalix* y la historia clínica informatizada (*E-cap*). Se analizaron los datos con un modelo de regresión logística multivariable.

RESULTADOS // Se incluyeron en el estudio un total de 4.320 pacientes: 2.160 casos (50%) y 2.160 controles. Estaban vacunados de la gripe el 18% de los casos y el 14,3% de los controles [OR=1,3 (IC95%:1,2-1,5; p=0,001)]. El análisis multivariable mostró que en los pacientes menores de ochenta años no existían diferencias entre los pacientes vacunados y los no vacunados, [OR=1,02 (IC95%:0,8-1,3; p=0,8)]; mientras que en los mayores de 80 años, existía un menor riesgo de presentar COVID-19 en los pacientes vacunados [OR=0,4 (IC95%:0,3-0,7; p<0,001)].

CONCLUSIONES // El modelo ajustado mostró que, en la población estudiada, en edades superiores a ochenta años, los pacientes vacunados de la gripe presentan un menor riesgo de sufrir COVID-19.

PALABRAS CLAVE // COVID-19; Vacunación antigripal; Atención Primaria; Estudios Casos y controles.

ABSTRACT

BACKGROUND // There are controversies regarding the effect of the influenza vaccine on the risk of suffering from COVID-19. The aim of this paper was to compare the risk of suffering from COVID-19 between vaccinated and unvaccinated patients against influenza.

METHODS // A retrospective case-control study of patients assigned to an urban CAP (coverage: 44,564 inhabitants) was carried out during 2020. Patients with diagnostic confirmation of COVID-19 (ART, PCR or serology) were defined as cases, and those who have not had said infection, selected by simple random sampling, were defined as controls. The case/control ratio was 1:1. The data sources used were the *Khalix* health data registry databases and the computerized medical record (*E-cap*). Data were analyzed with a multivariable logistic regression model.

RESULTS // A total of 4,320 patients were included in the study: 2,160 cases (50%) and 2,160 controls. 18% of the cases and 14.3% of the controls were vaccinated against influenza [OR=1.3 (95% CI: 1.2-1.5; p=0.001)]. Multivariate analysis showed that in patients under eighty years of age, there were no differences between vaccinated and unvaccinated patients [OR=1.02 (95% CI: 0.8-1.3; p=0.8)]; while in those over eighty years of age, there was a lower risk of presenting COVID-19 in vaccinated patients [OR=0.4 (95% CI: 0.3-0.7; p<0.001)].

CONCLUSIONS // The adjusted model shows that at ages above than 80 years, flu-vaccinated patients have decreased risk of COVID-19 with statistical significance.

KEYWORDS // COVID-19 (Coronavirus Disease 2019); Flu vaccines; Primary Care.



LA INFECCIÓN POR EL CORONAVIRUS SARS-CoV-2 se ha convertido en una grave amenaza para la salud mundial debido a su alta tasa de propagación y mortalidad. La pandemia de coronavirus de 2019 (COVID-19) se ha extendido por todo el mundo, y en la actualidad ha causado más de 6 millones de muertes y más de 613 millones de infectados (1).

Si bien en la actualidad existen distintas vacunas que han demostrado eficacia en la prevención de la COVID-19, durante los primeros meses de pandemia no se disponían de ellas. Tampoco se disponía de un tratamiento específico eficaz. Por ello, se priorizaron las medidas de Salud Pública como el aislamiento, la cuarentena y el distanciamiento social para reducir la propagación de la enfermedad.

Se han estudiado los factores que influyen en el riesgo y en la gravedad de la infección por COVID-19, pero el papel que puede desempeñar la vacunación antigripal (VAG) no se ha incluido en el debate, debido a la información limitada que se dispone acerca del efecto de dicha vacuna sobre la infección y el pronóstico del SARS-CoV-2 (2).

Existe un fenómeno conocido como *interferencia de virus*, por el cual, cuando se recibe una vacuna, puede aumentar el riesgo de infección por otros virus (3). Wolff, en enero de 2020, publicó un estudio realizado en 2017 entre el personal del Departamento de Defensa de una base militar estadounidense, comparando las infecciones respiratorias víricas en función del estado de VAG, encontrando una relación entre la vacunación y un mayor riesgo de infección por coronavirus distintos al SARS-CoV-2 (OR=1,36 [IC95%: 1,14-163]) (4).

Un informe realizado en junio de 2020 por el Consorcio de Medicina Basada en la Evidencia, Salud Pública y Toxicología Ambiental (EBMPHET), comparó la tasa de cobertura de

la VAG con el riesgo y la gravedad de la infección por COVID-19 entre la población mayor de sesenta y cinco años de Europa y EE.UU., mostrando correlaciones positivas entre la VAG y la incidencia de COVID-19 ($r=0,66\pm 0,13$; $p=0,000017$) y con la mortalidad ($r=0,68\pm 0,13$; $p=0,000006$) (5).

Durante el periodo de marzo a julio de 2020, aparecieron distintos estudios con resultados opuestos, afirmando que la VAG podría proteger del riesgo y la gravedad de la infección por virus respiratorios en general, y por coronavirus en particular (6).

Este efecto protector de la VAG respecto al COVID-19 se explicaría por el aumento de la diversidad de las células T que mejora los mecanismos para combatir contra otros virus, incluido el SARS-CoV-2, y por una disminución de células *killers* de memoria específicas residentes en los pulmones, las cuales son altamente proliferativas y productivas de citoquinas inflamatorias (que favorecerían la respuesta inflamatoria exagerada existente en el síndrome de dificultad respiratoria aguda que se observa en algunos pacientes con COVID-19) (7,8).

Dos estudios realizados en Italia mostraron una correlación negativa moderada-fuerte entre la VAG y la mortalidad en los ancianos vacunados de la gripe ($r=-0,5874$, $p=0,0051$) (9) y una menor propagación y gravedad de COVID-19 se asoció con mayores tasas de cobertura de la VAG en personas mayores de sesenta y cinco años (Beta:-130 [IC95%:-198 a -62], $p=0,001$) (10).

Un estudio de más de 92.000 pacientes con COVID-19 (no revisado por pares) en Brasil encontró un 17% menos de probabilidades de mortalidad en aquellos que recibieron una vacuna contra la gripe (11).

Finalmente, se publicó una revisión sistemática de la bibliografía hasta el 31 de agosto de 2020, encontrando doce artículos relevan-

¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020
LLUÍS CUIXART COSTA y NARIMAN CHAHBOUN EL MESSAOUDI

tes (12): en dos estudios no encontraron una asociación significativa entre la VAG y los casos de COVID-19; en otros dos, los casos de COVID-19 fueron más frecuentes entre los no vacunados; en los ocho restantes mostraban que los vacunados tenían significativamente menos probabilidad de infectarse con el virus del SARS-CoV-2

Si bien la mayoría de estudios muestran que es poco probable que la VAG tenga algún impacto negativo sobre el riesgo y/o gravedad de la infección por SARS-CoV-2, se tratan mayoritariamente de estudios publicados en formato *pre-print*, no evaluados por pares; por tanto consideramos pertinente realizar un estudio con el objetivo de comparar el riesgo de padecer COVID-19 entre pacientes vacunados y no vacunados frente la gripe.

MATERIAL Y MÉTODOS



SE REALIZÓ UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES retrospectivo, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020 en un Centro de Atención Primaria (CAP) del área urbana de Barcelona, con cobertura a 44.564 habitantes.

Se definieron como *casos* los pacientes mayores de edad asignados al CAP que presentaron COVID-19 confirmado con una prueba diagnóstica durante 2020. Se definieron como *controles* los pacientes mayores de edad, asignados al CAP durante el 2020, que no presentaron el diagnóstico de COVID-19 ni el registro de ninguna prueba diagnóstica.

Se consideró como variable dependiente presentar el COVID-19 confirmado y como independiente la vacunación antigripal. Se identificaron como casos todos los pacientes registrados en la historia clínica informatizada *E-cap* (programa de historia clínica informatizada utilizado en la mayoría de CAP de Cataluña), con el diagnóstico de COVID-19 (códigos CIE-10 U07.1 y/o Z20.828) confirmado con PCR, TAR o serologías positivas. Los con-

troles se seleccionaron mediante un proceso de muestreo aleatorio simple del total de los individuos asignados al CAP (base de datos *Khalix*), excluyendo aquellos que habían sido diagnosticados de COVID-19 confirmado. La relación de casos y controles fue de 1:1.

Se identificaron los pacientes vacunados de la gripe a partir de los datos de registro de la historia clínica informatizada de la campaña de vacunación comprendida en el periodo entre el 28 de octubre de 2019 hasta mediados de enero de 2020, en la que se utilizaron vacunas trivalentes y tetravalentes administradas en una sola dosificación.

El resto de variables analizadas en el estudio (Edad, Sexo, Residencia geriátrica, Número de convivientes en el domicilio, HTA, Antecedentes cardiovasculares, Patología neoplásica, Insuficiencia renal crónica, EPOC/Asma, DM-2, Hepatopatía, Inmunosupresión, Ingreso hospitalario, Neumonía por COVID-19 y Exitus) se obtuvieron a partir de la historia clínica informatizada (*E-cap*).

Para poder afirmar que la VAG tenía un efecto preventivo de la COVID-19, se consideró relevante una OR de 0,7. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en una prueba bilateral, el estudio presentó una potencia del 97,3%.

Se calculó la media y desviación estándar de las variables cuantitativas y se compararon con una *t* de Student para muestras independientes; las cualitativas se describieron con proporciones y se compararon con una Chi-Cuadrado de Pearson. La asociación entre la variable dependiente y la independiente se realizó mediante un modelo de regresión logística multivariable. Como medida de asociación se utilizó la OR, con intervalos de confianza del 95% (método de Wilson), y la $p < 0,05$ como medidas de significación estadística.

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación de la IDIAP Jordi Gol (código:

¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020

LLUÍS
CUIXART
COSTA
Y
NARIMAN
CHAHBOUN
EL MESSAOUDI

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
24/10/2023
e202310087

VEIm 22/054-EOm) y cumplió con los requisitos de la *Declaración de Helsinki* para investigación en humanos y de protección de datos, así como de anonimización de la información (asignación de un código individual que no permite ninguna vinculación con el paciente), garantizando que el tratamiento, almacenamiento y utilización de datos cumplieron con la *Ley 3/2018 de 5 de diciembre, BOE 2018; 294, 6 de diciembre: 119788-119857 de Protección de Datos de Carácter Personal*, así como el *Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo al tratamiento de datos personales*.

RESULTADOS



SE RECOGIÓ INFORMACIÓN DE 4.320 pacientes (2.160 casos y 2.160 controles). La **TABLA 1** presenta la distribución de las principales variables de los 2.160 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada, destacando una edad media de cincuenta y tres años y un ligero predominio femenino (56,4% en los casos y 56,1% en los controles). Casi el 11% de los pacientes estaban ingresados en residencias geriátricas, mientras que el porcentaje de pacientes que vivían solos en su domicilio fue muy bajo.

Los factores de riesgo más prevalentes fueron la HTA, DM-2, enfermedades cardiovasculares y enfermedades oncológicas. La mayoría de pacientes presentaban pocos factores de riesgo.

El método de confirmación diagnóstica más utilizado fue la PCR, seguida del TAR y la serología **[TABLA 2]**. Se observó un mayor porcentaje de pacientes mayores de ochenta años y pacientes ingresados en residencias geriátricas en el grupo de los casos **[TABLA 3]**.

El porcentaje de VAG durante la campaña 2019-2020 fue del 15,2% (6.220 vacunados en una población adulta asignada de 40.967 individuos). El análisis en crudo del porcentaje de pacientes vacunados de la gripe entre los casos

(18%) y de los controles (14,3%) mostró una OR=1,3 (IC95%:1,2-1,5; p=0,001) **[FIGURA 1]**.

Para valorar las variables de confusión se utilizaron los Criterios de Maldonado y Greenland. Cumplían el primer criterio las variables edad superior o igual a ochenta años (OR=2,6; p<0,001) y estar ingresado en una residencia geriátrica (OR=8,9; p<0,01), que también cumplían el segundo criterio (OR=11; p<0,01 y OR=12,1; p<0,01, respectivamente). La variable edad superior o igual a ochenta años también cumplió criterios de factor modificador (test de homogeneidad de Breslow-Day: p=0,01).

El análisis multivariable, considerando la edad superior o igual a ochenta años como un factor confusor y modificador de efecto, y los pacientes ingresados en residencia geriátrica como factor confusor, mostró que en los pacientes menores de ochenta años, la asociación entre la VAG y presentar COVID-19 confirmado reflejó una OR=1,02 (IC95%:0,8 a 1,3; p=0,8); en cambio, en mayores de ochenta años, dicha relación presentó una OR=0,46 (IC95%: 0,3 a 0,7; p<0,001) **[TABLA 4]**. El modelo multivariable presentó una bondad de ajuste con una prueba de verosimilitud LR ($\chi^2=210$; p<0,001).

DISCUSIÓN



DURANTE EL AÑO 2020 SE DIAGNOSTICAN un total de 2.160 casos de COVID-19 confirmados, la mayoría diagnosticados por PCR, lo que supone una tasa de 5,4 casos por cada 100 habitantes/año, destacando una edad media de cincuenta y tres años, un ligero predominio femenino y un alto porcentaje de pacientes ingresados en residencias geriátricas.

La mayoría presenta pocos factores de riesgo, siendo los más frecuentes la HTA, las enfermedades cardiovasculares, la DM-2, las enfermedades oncológicas y las patologías respiratorias. El número de neumonías e ingresos hospitalarios es bajo, y el porcentaje de mortalidad similar al de la mayoría de los estudios.

¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020
LLUÍS CUIXART COSTA y NARIMAN CHAHBOUN EL MESSAOUDI

Tabla 1
Descripción de los pacientes diagnosticados de COVID confirmado (casos).

Variables cuantitativas

<i>Variables</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>IC95%</i>	<i>SD</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>
Edad (años)	2.160	53,2	52,2-54,2	22,7	18	105
Número_FR	2.160	1,04	1-1,1	1,43	0	8

Variables cuantitativas

<i>Variables</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>IC95%</i>	<i>SD</i>
Sexo (femenino %)	1.218	56,4	54,3-58,5	0,49
VAG (%)	389	18	16,4-19,7	0,38
Vive_solo (%)	47	2,2	1,6-2,9	0,15
Resid. Geriátrica (%)	236	10,9	9,7-12,3	0,31
Exitus (%)	94	4,4	3,6-5,3	0,20
DM (%)	206	9,5	8,4-10,8	0,29
HTA (%)	406	18,8	17,2-20,5	0,18
Neoplasia (%)	183	8,5	7,4-9,2	0,28
Inmunodeprimidos(%)	25	1,2	0,8-1,7	0,11
ECV (%)	265	12,3	11-13,7	0,33
Pat. respiratoria (%)	158	7,3	6,3-8,5	0,26
Hepatopatía	78	3,6	3-4,5	0,19
ERC	135	6,3	5,3-7,4	0,24
Neumonías	74	3,4	2,7-4,3	0,18

FR: Factores de Riesgo; VAG: Vacunación antigripal; DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial; ECV: Enfermedad cardiovascular; ERC: Enfermedad renal crónica.

Tabla 2
Métodos de confirmación diagnóstica del COVID-19.

Métodos	n	%	IC95%
PCR	1.828	84,6	83,1- 86,1
TAR	209	9,7	8,5-11
Serología	123	5,7	4,8-6,8

¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020

LLUÍS
CUIXART
COSTA
Y
NARIMAN
CHAHBOUN
EL MESSAOUDI

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
24/10/2023
e202310087



Variables	Total	Control	IC95%	Cas	IC95%	OR/coef_b	IC95%	p
N (%)	4.320	2.160 (50%)	-	2.160 (50%)	-	-	-	-
VAG (%)	16,2%	14,3%	12,9 a 15,8	18%	16,4 a 19,7	1,3	1,2 a 1,5	0,001
Edad (media años)	51,7	50,2	49,4 a 51,0	53,2	52,2 a 54,2	3,1	2,3 a 4	<0,001
Edad>80 años (%)	9,1%	8,6%	8,3 a 8,9	18,2%	1,7 a 2	2,4	2,1 a 2,7	<0,001
Sexo (mujer %)	56,3	56,16%	54,1 a 58,2	56,4%	54,3 a 58,5	1	0,9 a 1,1	0,8
Residencias (%)	5,9	1,3%	0,09 a 1,9	5,9%	5,3 a 6,7	8,6	5,8 a 13,2	<0,001

VAG: Vacunación antigripal.

Tabla 4
Resultados de la asociación entre la VAG y presentar COVID-19 confirmado.

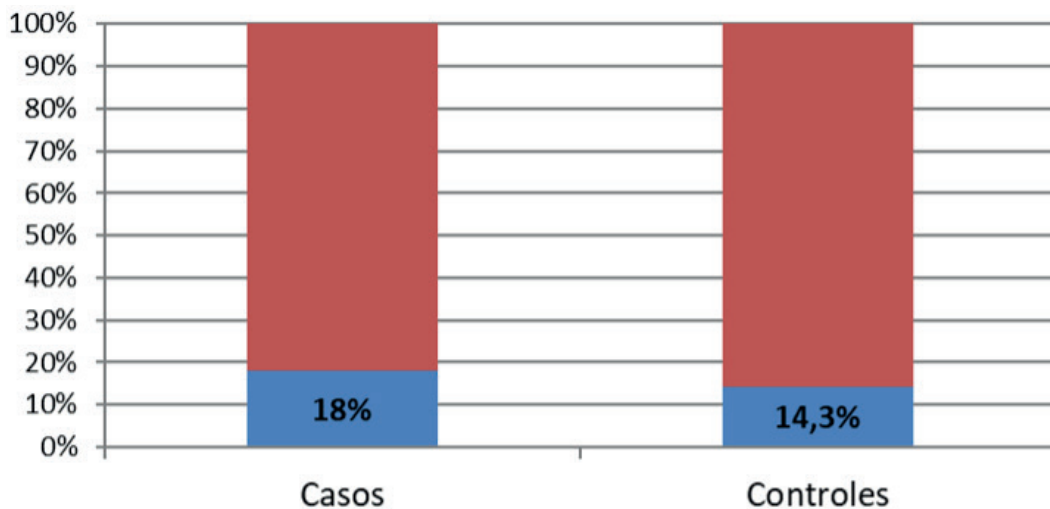
Análisis bivariante			
	OR	IC95%	p
Toda la población	1,3	1,2-1,5	0,001
Análisis multivariante^(*)			
	OR	IC95%	p
Menores de 80 años	1,02	0,8-1,3	0,8
Mayores de 80 años	0,46	0,3-0,7	<0,001

(*) Factores de confusión: edad superior o igual a ochenta años y estar ingresado en residencia geriátrica;
Factor modificador: edad superior o igual a ochenta años.

¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020

LLUÍS
CUIXART
COSTA
y
NARIMAN
CHAHBOUN
EL MESSAOUDI

Figura 1
Porcentaje de vacunados de la gripe en casos y controles.



El análisis multivariable ajustado por edad y residencias geriátricas muestra que, si bien en pacientes de edad inferior a ochenta años estar vacunado de la gripe no influye en el riesgo de presentar COVID-19, los pacientes de ochenta o más años vacunados de la gripe si presentan un menor riesgo de dicha infección.

Pese a que algunos estudios, como el de Lisewski, encuentran una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de VAG y la incidencia de la infección por brote de COVID-19 ($r=0,58$; IC95% :0,27-0,78; $p=0,001$) (13), la mayoría muestran resultados que coinciden con los de nuestro estudio: los pacientes vacunados de la gripe no presentan mayor riesgo de COVID-19 y, en algunos casos, sobre todo en poblaciones de edad avanzada, presentan un efecto protector, tal como muestra un artículo que incluía datos hasta el 10 de junio de 2020 de todos los estados de los EE.UU. (2.034 condados), ajustando los resultados por confusión de factores socioeconómicos, demográficos, raza y comorbi-

dad, que concluye que la VAG en la población de edad avanzada disminuye la incidencia y la mortalidad por COVID-19 [RR= 0,72; (IC95%:0,58-0,89)] (13).

También coincide con nuestros resultados un estudio de cohorte retrospectiva de Michigan, que incluye 27.201 pacientes, y que evidencia una disminución de diagnóstico de COVID-19 entre los pacientes vacunados de la gripe (OR=0,76 [IC95%: 0,68-0,86]; $p<0,001$) y mejor pronóstico para los afectados, con menores niveles de hospitalización (OR=0,58 [IC95%:0,46-0,73]; $p<0,001$) (15).

Entre las limitaciones del estudio, es importante destacar que, durante la primera ola de la pandemia, en Atención Primaria se diagnosticaron los pacientes de COVID-19 a partir de datos clínicos y exploratorios, sin realizar test confirmatorios. Por tanto, existen pacientes que presentaron COVID-19 sin confirmación diagnóstica que han sido excluidos de considerarse como casos.

¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020


LLUÍS
CUIXART
COSTA
Y
NARIMAN
CHAHBOUN
EL MESSAOUDI

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
24/10/2023
e202310087

También cabe destacar que tampoco se ha evaluado a los pacientes que no han utilizado el sistema público de salud. Sin embargo, no creemos que se haya perdido información relevante, puesto que la gestión sanitaria de la pandemia ha favorecido la coutilización del sistema sanitario público en pacientes que utilizan también otros sistemas de salud (notificaciones del diagnóstico a Salud Pública, tramitación de ILT, estudio de contactos, certificados, registro de vacunaciones...).

Como fortalezas del estudio, destaca la garantía de los datos utilizados (incluyendo como casos, los pacientes con confirmación diagnóstica) y la escasez de estudios realizados en Atención Primaria acerca de la relación

de la vacunación antigripal sobre el COVID-19. También cabe destacar que el estudio se ha realizado en un periodo previo a la introducción de las vacunas contra la COVID-19, evitando su efecto espurio a la hora de realizar el análisis.

Por todo lo anterior, el presente estudio permite concluir que, en la población estudiada (CAP urbano que da cobertura a 44.564 habitantes), los pacientes vacunados de la gripe mayores de ochenta años presentan un menor riesgo de sufrir la COVID-19; por tanto, debe insistirse en la importancia de realizar un mayor consejo de la vacunación antigripal por parte de los sanitarios a la población de edades avanzadas. 

¿Disminuye
la vacunación
antigripal
el riesgo
de COVID-19?
Estudio de casos
y controles
en un centro
de Atención
Primaria durante
el año 2020

LLUÍS
**CUIXART
COSTA**
y
NARIMAN
**CHAHBOUN
EL MESSAOUDI**

BIBLIOGRAFÍA



1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int/>. Consultado en septiembre de 2022.

2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. 2020; 395(10223):497-506. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

3. Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H, Chan K-H, Ng S, Ip DKM et al. *Increased Risk of Noninfluenza Respiratory Virus Infections Associated With Receipt of Inactivated Influenza Vaccine*. Clin Infect Dis. 2012; 54(12):1778-1783. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cis307>

4. Wolff GG. *Influenza vaccination and respiratory virus interference among Department of Defense personnel during the 2017-2018 influenza season*. Vaccine. 2020; 38(2):350-354. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.005>

5. Consortium EBMPHET. *COVID-19 Severity in Europe and the USA: Could the Seasonal Influenza Vaccination Play a Role?* SSRN Journal. 2020.

6. Salem ML, El-Hennawy D. *The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19*. Med Hypotheses. 2020; 140:109752. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109752>

7. Mao H, Tu W, Qin G, Law HKW, Sia SF, Chan P-L et al. *Influenza Virus Directly Infects Human Natural Killer Cells and Induces Cell Apoptosis*. J Virol. 2009; 83(18):9215-9222. DOI: <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.00805-09>

8. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM et al. *Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review*. BMC Pulm Med. 2017; 17(1):79. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0420-8>

9. 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. 2021; 93(1):64-65. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26120>

10. 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 (Basel). 2020; 8(3):535. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030535>

11. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T et al. *Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among COVID-19 patients in Brazil* [e-pub ahead of print]. BMJ Evid Based. Med. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111549>. Consultado 26 febrero, 2021.

12. Del Riccio M, Lorini C, Bonaccorsi G, Paget J, Caini S. *The Association between Influenza Vaccination and the Risk of SARS-CoV-2 Infection, Severe Illness, and Death: A Systematic Review of the Literature*. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(21):7870. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17217870>

13. Lisewski AM. *Association between Influenza Vaccination Rates and SARS-CoV-2 Outbreak Infection Rates in OECD Countries*. SSRN Journal. 2020 . DOI: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3558270>

14. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G et al. *Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA*. MedRxiv. 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>

15. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. *Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity*. Am J Infect Control. 2021;49(6):694-700. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2021.02.012>



¿Disminuye la vacunación antigripal el riesgo de COVID-19? Estudio de casos y controles en un centro de Atención Primaria durante el año 2020

LLuís
CUIXART
COSTA
Y
NARIMAN
CHAHBOUN
EL MESSAOUDI

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
24/10/2023
e202310087