

Francisco Miguel Escandell Rico¹ 
Lucía Pérez Fernández² 

Eficacia y seguridad de la vacunación antigripal pediátrica: una revisión sistemática

¹Departamento de enfermería. Universidad de Alicante, Alicante (España).

²Centro de salud Almoradí. Departamento de salud de Orihuela. Alicante (España).

Article history

Received: 17 August 2023; Revision Requested: 17 October 2023; Revision Received: 17 October 2023; Accepted: 31 October 2023; Published: 5 December 2023

RESUMEN

Introducción. Los niños corren un mayor riesgo de infección por influenza en comparación con la población general. La Organización Mundial de la Salud y las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría contemplan la vacunación anual como la forma más eficaz de prevenir la enfermedad. Por lo tanto, el propósito de esta revisión fue actualizar la información sobre eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes.

Material y métodos. Una búsqueda en cuatro bases de datos electrónicas (Scopus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, MedLine / PubMed, Google Scholar y Cochrane), así como una búsqueda manual para identificar investigaciones originales publicadas entre 2012 y 2022. Se adoptaron las directrices de análisis (PRISMAcR) como elemento de informe preferido para revisiones sistemáticas.

Resultados. Se incluyeron siete artículos de investigación originales donde se identificaron dos temas de la vacunación antigripal en niños/adolescentes sanos y con patologías. La eficacia (entre un 30% y un 80% aproximadamente) varió en función de la vacuna utilizada y los subtipos circulantes. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve y el evento adverso local más común informado fue dolor en el sitio de la inyección.

Conclusiones. Destacamos positivamente la seguridad de la vacunación antigripal pediátrica en los estudios analizados, por el contrario, con respecto a la eficacia de la vacunación antigripal, observamos una amplia variabilidad de resultados. Existe una clara necesidad de seguir realizando estudios de eficacia y seguridad en el niño.

Palabras clave: pediátrica; virus de gripe; vacunas contra la gripe; eficacia; seguridad del paciente

Correspondence:
Francisco Miguel Escandell Rico
Departamento de enfermería. Universidad de Alicante (España).
C/ Villanor 24 Crevillente (Alicante)
E-mail: francisco.escandell@ua.es

Efficacy and safety of pediatric flu vaccination: a systematic review

ABSTRACT

Introduction. Children are at a higher risk of influenza infection compared to the general population. The World Organization Health and recommendations of the Vaccine Advisory Committee of the Spanish Association of Pediatrics contemplate annual vaccination as the most effective way to prevent the disease. Therefore, the purpose of this review was to update information on efficacy and safety in the anti-flu vaccine in children and adolescents.

Material and methods. A search in four electronic databases (Scopus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Medline / Pubmed, Google Scholar and Cochrane), as well as a manual search to identify original research published between 2012 and 2022. The guidelines of ANALYSIS (PRISMAcR) as a preferred report element for systematic reviews.

Results. Seven original research articles were included where two issues of antigripal vaccination were identified in healthy children/adolescents and with pathologies. The efficacy (between approximately 30% and 80%) varied depending on the vaccine used and circulating subtypes. Most adverse reactions were mild intensity, and the most common local adverse event was pain in the injection site.

Conclusions. We positively highlight the safety of pediatric flu vaccination in analyzed studies, on the contrary, with respect to the efficacy of flu vaccination, we observe a wide variability of results. There is a clear need to continue conducting efficacy and safety studies in the child.

Keywords: pediatrics; influenza virus; influenza vaccines; efficacy; patient safety.

INTRODUCCIÓN

La gripe se considera en España uno de los principales problemas de salud pública, debido a su alta capacidad de transmisión, morbilidad y repercusión sobre la mortalidad, con una incidencia anual que se sitúa entre el 10% y el 20% [1] del total de la población. En términos epidemiológicos, la enfermedad se manifiesta en forma de brotes de intensidad variable durante los meses fríos. Puede afectar a cualquier grupo de edad, causar epidemias y brotes anuales que se presentan en diferentes patrones estacionales, dependiendo de la región del mundo [2].

La población más vulnerable incluye a niños pequeños, ancianos y personas con enfermedades crónicas. Los niños corren un mayor riesgo de infección por influenza en comparación con la población general y la gripe está asociada con tasas relativamente altas de enfermedades graves en niños en edad preescolar [2]. Los niños tienen tasas de ataque más altas que los adultos y propagan la enfermedad en la población, exponiendo a los enfermos crónicos a riesgos adicionales [3].

La influenza pediátrica sigue siendo un problema de salud pública sin resolver [3]. La experiencia reciente con los virus influenza (p. ej., H3/N2) y pandémicos (p. ej., H1/N1) ha subrayado el riesgo en sujetos sin morbilidad crónica subyacente [3]. Actualmente, tres formulaciones diferentes de vacunas antigripales están aprobadas y se usan de forma rutinaria: una vacuna trivalente (TriV), que está compuesta por una cepa A/H1N1, una cepa A/H3N2 y una cepa B; una vacuna tetravalente (TetV), que está compuesta por una cepa A/H1N1, una cepa A/H3N2 y cepas de influenza B de los linajes Victoria y Yamagata [4-7]; y una vacunación antigripal pediátrica con la vacuna atenuada intranasal [8].

La gripe puede ser una enfermedad grave en la población infantil, particularmente en los pacientes con enfermedades subyacentes. Sin embargo, hasta casi la mitad de las personas en edad pediátrica que fallecen de gripe no tienen ninguna comorbilidad [9,10]. La neumonía asociada a gripe es la causa más frecuente de gravedad y mortalidad en la edad pediátrica, llegando a alcanzar una letalidad del 0,14-0,45% en menores de 5 años, algo inferior a la observada en la neumonía por VRS y por SARS-CoV-2 [11]. En EE UU, en las 10 temporadas previas a la pandemia COVID-19 (2010-2011 a 2019-2020), fallecieron 1.327 niños/as por complicaciones relacionadas con la gripe [12]. Se estima que la vacunación antigripal reduce un 65% (IC95%: 47-78%) los casos de muerte en la infancia sana, y un 51% (IC95%: 31-67%) en aquella con enfermedades de base [13].

La Organización Mundial la Salud (OMS), el Consejo Europeo y las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) contemplan, entre otras, la vacunación anual como la forma más eficaz de prevenir la enfermedad y sus consecuencias, sobre todo en aquellos niños que presenten enfermedades crónicas que requieren cuidado médico continuo [14,15]. La vacunación disminuye la morbilidad y mortalidad por gripe y reduce los costos socia-

les [16]. La rentabilidad también ha sido confirmada en varios estudios sobre lactantes y niños de alto riesgo [17]. La vacunación es útil para prevenir la gripe en aproximadamente el 31%-91% de los niños sanos y los niños con asma [18]. En particular, la vacunación previene significativamente la hospitalización por complicaciones relacionadas con la gripe. La OMS también realiza consultas técnicas en febrero y septiembre de cada año para recomendar los virus a incluir en la vacuna antigripal de las siguientes temporadas en el hemisferio norte y sur, respectivamente [19-20]. En este sentido, la vacunación debería ser prioritaria, siendo la gripe una de las enfermedades de mayor impacto epidemiológico y máxima relevancia en la gestión de los servicios sanitarios [21].

La eficacia de la vacuna (EV) de la gripe está relacionada principalmente con la capacidad de desarrollar anticuerpos contra la hemaglutinina y la neuraminidasa. Si bien esta puede variar, estudios recientes han demostrado que la vacuna contra la influenza reduce el riesgo de enfermarse a causa de la influenza entre un 40 % y un 60 % en la población general durante las temporadas en que la mayoría de los virus que circulan coinciden exactamente con los virus utilizados en las vacunas contra la influenza [22]. Aunque algunos estudios ponen en duda que la vacunación mitigue la gravedad y la carga de mortalidad por gripe, [23] los brotes de gripe incrementan la demanda asistencial con el consecuente aumento del coste económico, sanitario y social [24].

Por tanto, el objetivo es analizar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de las actuales vacunas antigripales en niños y adolescentes sanos y con patologías.

MÉTODOS

Procedimiento de búsqueda. Para el proceso de revisión, seguimos las propuestas para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis [25] y los ítems de reporte preferidos para revisiones sistemáticas PRISMA^{ScR} extensión para revisiones de alcance: Lista de verificación y explicación [26]. Para identificar los artículos para su inclusión, se consultaron las siguientes bases de datos académicas: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), SCOPUS, MedLine / PubMed, Google Académico y CochraneSe realizó la revisión de la literatura durante los meses del 10 enero al 28 de marzo del 2022. Se utilizaron los términos de búsqueda MeSh: "pediatrics", "influenza", "vaccine", "efficacy", "safety" combinándolos con los operadores booleanos AND y OR y obteniendo la cadena de búsqueda ("Vaccine Efficacy"[Mesh] OR "Vaccines"[Mesh]) AND ("Pediatrics"[Mesh]) AND "Influenza, Human"[Mesh] AND "Patient Safety"[Mesh]).

Criterios de inclusión y exclusión. Fueron de interés los artículos que describían y actualizaban la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes sanos y con patologías. Se incluyeron artículos que cumplieran con los siguientes criterios: sólo artículos a texto completo, disponibles en inglés, publicados en revistas académicas revisadas por pares y publicados entre 2012 y 2022. Respecto al tipo de di-

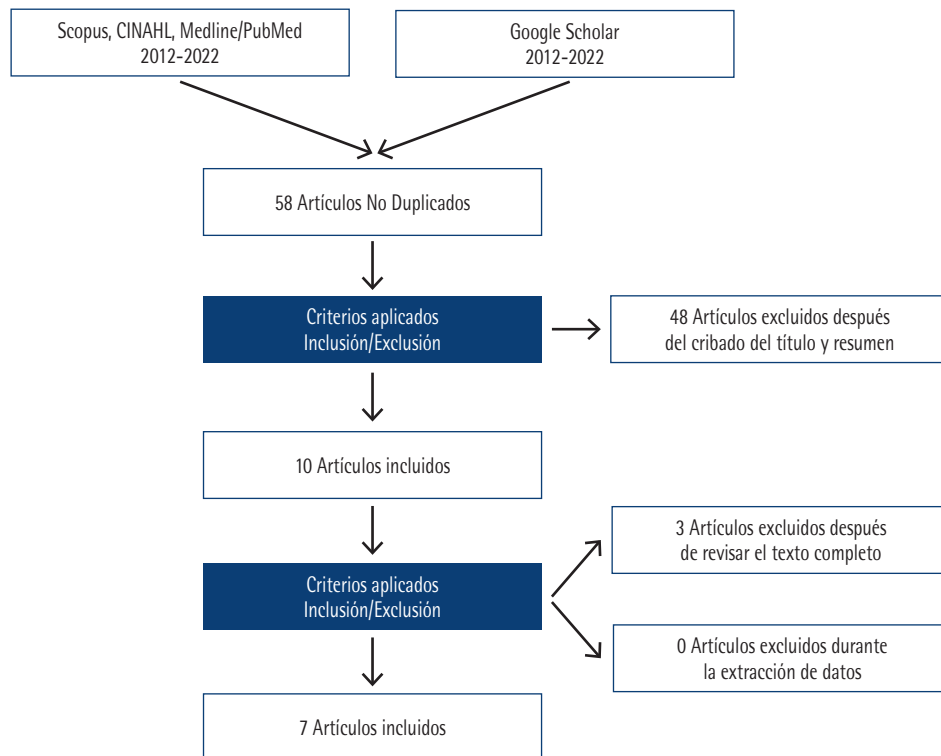


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios (según PRISMA)

seño, estarían incluidos: ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudio retrospectivo (casos y controles), estudio de cohorte retrospectivo, estudio prospectivo aleatorizado (cohortes), estudio cuasiexperimental y revisión bibliográfica. Esta ventana de búsqueda se utilizó para seguir las prácticas recomendadas de revisión de la literatura [14] y poder seleccionar al menos un marco de búsqueda de 10 años que capture las publicaciones que fueron relevantes y oportunas. Se excluyeron la duplicidad de artículos, los artículos que describían la eficacia y seguridad en otras vacunas que no fueran antigripal en niños y adolescentes.

Extracción y análisis de datos. Tras la selección de artículos para su inclusión en la revisión, los datos extraídos incluyeron: año de publicación, revista, país de origen, tamaño de la muestra, descripción de la actividad de intervención, resultados y conclusión. Se confirmó la exactitud de los datos extraídos de cada artículo y se realizó un análisis de contenido para identificar temas: vacuna antigripal pediátrica en población sana y vacuna antigripal pediátrica en población con patologías entre los datos extraídos [15] para incorporar la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes. La calidad del estudio se evaluó de acuerdo con el riesgo de sesgo a través de la herramienta Cochrane [27].

RESULTADOS

Scopus, CINAHL, MedLine / PubMed. Se encontró un total de 22 artículos mediante búsquedas en bases de datos destacadas y revistas seleccionadas. Se duplicaron nueve artículos, dejando 13 artículos para ser revisados por título y resumen para su inclusión. Tras una revisión del título y el resumen de cada artículo, se excluyeron 3. De las 10 fuentes restantes, se excluyeron tres artículos después de la revisión del texto completo.

Google Académico. Utilizando los mismos términos de búsqueda y limitadores de búsqueda, se encontraron 244 artículos a través de Google Scholar. Se enumeraron, seleccionaron y revisaron un total de 100 artículos para su inclusión en orden de relevancia. Los artículos enumerados después de los primeros 100 no fueron consistentemente relevantes para el presente estudio.

Las razones de la exclusión incluyeron, entre otras, muestran estudios de otras vacunas no antigripal en niños o adolescentes, adherencia a la vacuna antigripal, notas de campo, revisiones, comunicaciones cortas. Se incluyó una muestra final de 7 artículos de investigación originales para su revisión. La Figura 1 muestra el diagrama PRISMA.

Tabla 1		Características de los estudios.			
Tema	Primer autor, año	País	Muestra	Tipo de estudio	Edad de la población
Vacuna antigripal pediátrica en población sana	Sarkar, 2021	India	306	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de fase III	De 6 meses a 17 años
	Mallory, 2018	Japón	Estudio 1: 100	Estudio 1: estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo y no controlado.	Estudio 1: de 2 a 6 años
			Estudio 2: 1.008	Estudio 2: estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado	Estudio 2: De 7 a 18 años
	Pepin, 2018	América Latina, Asia, África y Europa	5.436	Ensayo aleatorizado controlado	De 6 a 35 meses
	Loeb, 2021	Canadá	424	Ensayo clínico aleatorizado	De 6 meses a 6 años
Rotrosen, 2017	Bangladesh	1.761	Ensayo clínico aleatorizado	De 24 a 59 meses	
Vacuna antigripal pediátrica en población con patologías	Rose, 2013	Alemania	146	Estudio de casos y controles	De 2 a 17 años
	Sykes, 2017	Estados Unidos	498	Revisión retrospectiva	De 1 a 21 años

Características de los estudios. Los 7 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se revisaron en su totalidad. Las fechas de publicación de los estudios incluidos variaron de 2012 a 2022. En los artículos incluidos se estudiaron muestras de 100 a 5.436 participantes. Las características de cada artículo se resumen en la Tabla 1.

Después de analizar el contenido de los 7 artículos incluidos, se identificaron dos temas de la vacuna antigripal: vacuna antigripal en niños y adolescentes sanos y vacuna antigripal en niños y adolescentes con patologías. Las vacunas se clasificaron en inactivadas o vivas atenuadas, siendo el número de cepas incluidas en cada una de ellas variable. Para identificar la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal, la tabla 1 y 2 muestra los resultados de cada estudio incluido dentro de los dos temas.

Vacuna antigripal en niños y adolescentes sanos.

Sarkar et al. [28] (2021) analizó la seguridad de la primera vacuna tetravalente contra la influenza (virión fraccionado) (TetIV) desarrollada localmente en la India en niños sanos, comparándola con la de una vacuna trivalente contra la influenza estacional (TriIV). El evento adverso local más común informado durante el estudio fue dolor en el sitio de la inyección y el evento adverso sistémico más común informado durante el estudio fue fiebre en ambos grupos. La mayoría de los eventos adversos duró de 1 a 3 días (85,7%) en el grupo vacuna tetravalente TetIV y 82,0% en el grupo vacuna trivalente (TriIV).

Mallory et al. [29] (2018) analizó dos estudios. El estudio 1 contaba con 100 niños japoneses inscritos de 2 a 6 años. En el estudio 2, participaron un total de 1369 niños japoneses de 7 a 18 años. En términos de eficacia, Q/LAIV no cumplió con su

criterio principal de valoración de eficacia frente a las cepas compatibles. Con respecto a la seguridad, fue bien aceptada la LAIV trivalente en niños de 2 años.

Pepin et al. [30] (2018) inscribieron en su estudio a 5806 participantes de 6 a 35 meses de edad. Demostraron la no inferioridad de los títulos de HAI posteriores a la vacunación para la vacuna tetravalente inactivada con virus influenza fraccionados (IIV4) para ambas cepas A, en comparación con la vacuna trivalente inactivada con virus influenza fraccionados (IIV3) agrupadas. Los eventos adversos fueron similares para los grupos IIV4, IIV3 y placebo, excepto por una mayor proporción de participantes que informaron reacciones locales en el lugar de la inyección en el grupo IIV4 (39,9% [IC 95%, 37,5–42,4%]) frente el grupo placebo (31,9% [IC 95%, 29,6–34,2%]). Solo se notificó un evento adverso grave relacionado con la vacuna (convulsiones febriles benignas) en un participante vacunado con IIV4.

Loeb et al. [31] (2021) durante el período de estudio de tres años, observaron que en los niños vacunados hubo 12 (2,5%) infecciones de influenza A y B en el grupo de la vacuna trivalente inactivada contra la gripe (TIV) en comparación con 37 (7,1%) en el grupo de la vacuna tetravalente inactivada (QIV), con un 63% de eficacia relativa, y un HR 0,37 (95%IC 0,10–1,34). No hubo eventos adversos graves relacionados con la vacunación.

En el estudio de Rotrosen et al. [32] (2017) la eficacia de la vacuna viva atenuada contra la gripe (LAIV) previno la influenza moderada a grave, con una eficacia del 48,0 % (IC 95 %, 10,8 %–69,7 %), contra todas las cepas de influenza. No se encontró una eficacia de la vacuna estadísticamente significativa frente a los resultados clínicos no confirmados por laboratorio.

Tabla 2 **Temas y evidencia relacionada con los estudios.**

Tema	Primer autor, año	Intervención	Resultados	Conclusión
Vacuna antigripal pediátrica en población sana	Sarkar, 2021	Evaluar la seguridad de la vacuna antigripal tetravalente.	Todos los eventos adversos se resolvieron por completo, con o sin tratamiento sintomático, durante el período de estudio. No se informaron eventos adversos "graves" o "graves" en los sujetos durante el estudio. Los eventos solicitados incluyeron dolor, enrojecimiento, hinchazón, fiebre, irritabilidad y somnolencia.	La adición de la cuarta cepa en la vacuna tetravalente no comprometió la seguridad en comparación con la vacuna trivalente. También podría mejorar la protección contra la influenza B en los niños. No hubo diferencia significativa en el perfil de eventos adversos entre los dos grupos.
	Mallory, 2018	La seguridad y eficacia de la vacuna antigripal tetravalente viva atenuada en niños japoneses de 2 a 18 años.	La eficacia fue del 27,5% (IC del 95%: 7,4-43,0). La seguridad y la eficacia fue generalmente bien tolerado y los eventos adversos fueron similares a la observada en estudios realizados fuera de Japón.	La vacuna tetravalente viva atenuada no cumplió con su criterio principal de valoración de la eficacia ya que solo se detectó una única infección por una cepa compatible con la vacuna; sin embargo, se logró la eficacia para el criterio de valoración secundario, todas las cepas independientemente de la compatibilidad.
	Pepin, 2018	Examinar la eficacia y seguridad de una vacuna antigripal tetravalente inactivada en niños de 6 a 35 meses.	La eficacia de la vacuna fue del 50,98% (IC 97%, 37,36-61,86%) causada por cualquier tipo A o B y del 68,40% (IC 97%, 47,07-81,92%) causada por cepas vacunales.	La vacuna antigripal tetravalente inactivada con virus fraccionados fue segura y eficaz para proteger a los niños de 6 a 35 meses contra la gripe.
Vacuna antigripal pediátrica en población sana	Loeb, 2021	Probar si vacunar a los niños con la vacuna antigripal trivalente con adyuvante MF59 (aTIV) puede reducir la gripe en los niños y sus hogares extensos en comparación con la vacuna tetravalente inactivada.	Entre los niños que recibieron la vacuna del estudio hubo 5 infecciones de influenza A en las colonias (grupos de niños) aTIV (1,1%) en comparación con 30 (5,8%) en los grupos de niños QIV, eficacia relativa del 80%, HR 0,20 (95% IC 0,06-0,66). Los eventos adversos fueron significativamente más comunes entre los niños que recibieron aTIV.	La vacunación de niños con aTIV en comparación con QIV resultó en una enfermedad gripal confirmada por RT-PCR comunitaria similar y condujo a una protección significativa contra la influenza A en los niños.
	Rotrosen, 2017	Estimar la eficacia de la vacuna antigripal atenuada frente a la infección por el virus influenza de riesgo moderado a grave en niños pequeños.	La eficacia de la vacuna viva atenuada contra la infección de moderada a grave causada por cepas compatibles con la vacuna fue del 56,7 % (95 % IC, 9,5 %-79,2 %). No se encontró una eficacia de la vacuna estadísticamente significativa frente a los resultados clínicos no confirmados por laboratorio.	No fue posible distinguir la infección por el virus de la influenza de las infecciones virales distintas de la influenza solo en evaluaciones clínicas en esta población de niños de Bangladesh. La vacuna antigripal viva atenuada fue eficaz contra la infección moderada a grave.
Vacuna antigripal pediátrica en población con patologías	Rose, 2013	Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la vacuna antigripal nasal atenuada, en la atención pediátrica de rutina.	Los resultados demuestran una buena eficacia en la vacunación de niños de 2 a 17 años, y probablemente se asocie con una reducción significativa en la carga de influenza pediátrica. Entre los vacunados, 16/144 (11%) informaron como eventos adversos la congestión nasal. Todos los padres expresaron su deseo de repetir la vacunación la próxima temporada (4 con vacuna antigripal intramuscular trivalente, 140 con vacuna nasal). La administración de vacuna nasal tuvo una calificación de aceptabilidad promedio de 1,55 (1=muy buena).	En la administración de rutina en Alemania, la vacuna nasal fue altamente eficaz y bien tolerada, con satisfacción referida por el paciente. La vacuna nasal ofrece una forma adecuada de aumentar la cobertura de vacunación pediátrica contra la gripe.

Tabla 2 Temas y evidencia relacionada con los estudios (cont.)

Tema	Primer autor, año	Intervención	Resultados	Conclusión
Vacuna antigripal pediátrica en población con patologías	Sykes, 2017	Determinar la eficacia de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (TIV) para la prevención de la influenza y enfermedades similares a la gripe (ILI) confirmadas por laboratorio entre niños y adolescentes que reciben terapia para la leucemia aguda.	Los pacientes vacunados y no vacunados tenían características demográficas generalmente similares. No hubo diferencias significativas en las tasas generales de influenza o ILI entre pacientes vacunados y no vacunados en general. El tiempo hasta la primera infección y el tiempo hasta la primera ILI en pacientes vacunados y no vacunados no fueron estadísticamente significativos.	La TIV no protegió a los niños y adolescentes con LA contra la influenza o ILI confirmada por laboratorio. Los estudios prospectivos futuros deben evaluar la eficacia de la TIV en subpoblaciones de alto riesgo y se deben considerar estrategias alternativas para prevenir en esta población.

Vacuna antigripal en niños y adolescentes con patologías. En el estudio de Sykes et al. [33] (2017), se determinó la eficacia de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (TIV) para la prevención y enfermedades similares a la influenza (ILI) confirmadas por laboratorio entre niños y adolescentes que reciben terapia para la leucemia aguda (LA). La vacuna TIV en niños sanos varía de 24 a 71%, lo que sugiere una eficacia al menos modesta en niños sanos. No se observaron efectos adversos graves de la inmunización en los pacientes vacunados.

Rose et al. [34] (2013) reclutaron a 144 niños (edad media 8,7 años, 63% varones, 37% mujeres) recibieron la vacuna viva atenuada contra la influenza (LAIV) (131 en dosis única, 15 en dos dosis), entre ellos el 48% con asma persistente intermitente a moderada. En general, la vacuna LAIV previno más del 40% de todas las infecciones por influenza y los casos sintomáticos en la población alemana. Se observó obstrucción nasal en el 11% de los receptores de LAIV, con una duración promedio de tres días. Otros efectos secundarios de LAIV incluyeron tos (2%), sibilancias (0,7%) y bronquitis (1,4%). Se notificó fiebre en el 3,5% de los receptores de LAIV.

DISCUSIÓN

Es importante considerar la vacuna antigripal en los grupos más vulnerables, así como su asociación con tasas relativamente altas de enfermedades graves. Por tanto, el objetivo de la presente revisión es actualizar la información sobre la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes. Además, para que el análisis fuera más específico, se consideraron y clasificaron los estudios según población sana o con patologías.

Los estudios incluidos en esta revisión que se relacionaron con la eficacia y seguridad de la vacuna antigripal en niños y adolescentes invitan a explorar los diferentes ensayos clínicos y los reportes de seguridad relacionados con la vacunación. La gripe causa una morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo y se estima que entre el 20 y el 30% de los niños se

infectan por virus influenza cada año [35]. Aunque la infección a menudo resulta en una enfermedad autolimitada, los niños pequeños tienen un mayor riesgo de neumonía secundaria, hospitalización y muerte [35,36]. Los niños juegan un papel importante en la transmisión del virus influenza, por lo que la vacunación de esta población no solo es una estrategia de prevención importante para la protección directa, sino también para la protección indirecta de la población en general [37].

Cinco estudios [28,29-32] analizan la vacuna antigripal pediátrica en población sana. Entre los hallazgos, destaca el estudio realizado por Sarkar et al. [28] (2021), que mostró que la vacuna pudo provocar una fuerte respuesta de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HAI) contra A/H1N1, A/H3/N2, B/Victoria (B/Brisbane) y B/Yamagata (B/Phuket) y cumplió con los requisitos de datos clínicos establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, para la autorización de vacunas inactivadas contra la influenza estacional en la población pediátrica. Mallory et al. [29] (2018) en sus estudios de seguridad y eficacia de Q/LAIV en niños japoneses, observaron que fue generalmente bien tolerada y los eventos adversos fue similar a la observada en estudios realizados fuera de Japón. Pepin et al. [30] (2018), confirmaron la eficacia clínica de dos dosis completas de IIV4 (15 µg HAI/cepa) para prevenir la gripe en niños de 6 a 35 meses. Se demostró la eficacia contra cepas similares a las vacunas, así como contra cualquier cepa.

Sin embargo, en el estudio de Loeb et al. [31] (2021), la vacuna trivalente con adyuvante no proporcionó un aumento significativo en la protección de la comunidad (protección directa e indirecta combinada) contra el virus influenza A y B, y tampoco para gripe A o B sola. Sin embargo, hubo un efecto protector relativo significativo del 82% para la influenza A en niños para TIV en comparación con la vacuna tetravalente inactivada (QIV). Rotrosen et al. [32] (2017) estudiaron la eficacia de LAIV en niños pequeños en zonas urbanas y rurales de Bangladesh y brindaron la oportunidad de comprender mejor la presentación clínica de LCI en esta población, aunque, no fue posible diferenciar clínicamente la LCI de otras enfermedades no relacionadas con la gripe.

Respecto a la vacuna antigripal pediátrica en población con patologías, ambos estudios [31,32] mencionan sus diferencias respecto a la eficacia. Teniendo en cuenta que los niños en edad preescolar llevan la mayor carga de influenza entre todos los grupos de edad, se deben hacer todos los intentos para mejorar la protección contra la influenza, especialmente en los jóvenes [38]. El estudio de Rose et al. [34] (2013) demuestra la buena eficacia de LAIV con un 79% contra ILI. En cambio, Sykes et al. [33] (2017) observaron que la TIV no brindó protección contra la influenza o ILI confirmada por laboratorio para niños y adolescentes que reciben terapia para la leucemia aguda. Entre las explicaciones posibles, destacan la inmunidad proporcionada por la vacuna por ser específica de la cepa y la deriva antigénica.

Los ensayos clínicos fueron el tipo de estudio más utilizado [28-32] entre los diferentes métodos y medidas de resultado. En vista de la epidemiología dinámica de la enfermedad gripal y sus posibles secuelas graves a largo plazo, la vacunación en los niños y adolescentes sigue siendo importante para la salud pública [29-32].

Entre las revisiones realizadas, destacamos dos temas principales: la vacuna antigripal pediátrica en población sana y la vacuna antigripal pediátrica en población con patologías. Con respecto a la vacuna antigripal pediátrica en población sana, independientemente del tipo de estudio y rango de edad, destacamos principalmente su seguridad y eficacia [28-31]. En relación con la vacuna antigripal pediátrica en población con patologías destaca el estudio de Sykes et al. [33] (2017) donde la TIV no protegió a los niños y adolescentes con LA contra la influenza o ILI confirmada por laboratorio.

En los 7 estudios revisados se utilizaron diferentes intervenciones, así como diferentes medidas de resultado, por lo que es difícil llegar a una conclusión sobre qué intervención ha sido más efectiva para identificar la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal. Los futuros investigadores que estudien este tema deberían considerar la posibilidad de realizar estudios en múltiples sitios utilizando las mismas herramientas de medición para determinar la eficacia de una intervención en relación con un resultado específico.

Entre los estudios incluidos hubo una falta de información proporcionada con respecto a las medidas utilizadas, existiendo una variabilidad en el tipo de diseño de estudio, desde revisiones retrospectivas [33], pasando por estudios de casos y controles [34] hasta los ensayos clínicos [28-31].

Rotrosen et al. [32] (2017) destaca entre sus limitaciones los criterios restringidos de recolección de muestras, no incluyendo a casos de gripe relativamente leve que no cumplieran con los criterios de recolección de muestras. Loeb et al. [31] (2021) encontraron como limitación el abandono del estudio de dos colonias (grupos de niños) después de la aleatorización, pero antes de la vacunación. Aunque su protocolo especificaba reemplazarlos, no pudieron inscribir nuevos grupos de niños.

Sykes et al. [33] (2017) resaltan como limitaciones que no pudieron controlar los efectos de recibir cualquier vacuna antigripal en temporadas anteriores, las diferencias en la exposición a la infección (asociada a la atención médica o en la

comunidad) o los hábitos de prescripción de los oncólogos con respecto a la vacuna contra la gripe (como su probabilidad de recomendar vacunas a pacientes percibidos como más o menos enfermos, con riesgo de infección o con probabilidad de responder a la vacuna).

Al igual que el estudio Mares- Bermúdez [39] (2023), consideramos que la vacuna antigripal es la estrategia más eficaz para prevenir la infección por el virus de la gripe y sería necesario incluir la vacunación antigripal sistemática en la infancia. En este sentido, también destacamos el estudio de Ortiz de Lejarazu Leonardo et al. [40] (2023) donde se concluye que la población pediátrica vacunada está más protegida frente a formas graves de gripe. Es importante seguir analizando y actualizando globalmente los datos de eficacia y seguridad de la vacuna antigripal en estos grupos de edad, tanto en población sana como con patologías, ya que las diferentes estrategias vacunales, presentaciones y respuesta inmunitaria podrían ser diferentes a nivel internacional.

Hay varias limitaciones para esta revisión. Primero, debido a la heterogeneidad metodológica, a las características de los/as participantes y a la representatividad internacional, existe la dificultad de extraer conclusiones y generalizar los hallazgos a otros contextos a nivel internacional. Además, esta revisión incluyó solo estudios publicados en inglés y este enfoque puede haber excluido la evidencia relevante publicada en otros idiomas. Finalmente, aunque se han realizado búsquedas extensas en bases de datos y manuales, algunos estudios relevantes pueden haber sido excluidos involuntariamente de esta revisión.

CONCLUSIONES

Destacamos positivamente la seguridad de la vacunación antigripal pediátrica en los estudios analizados, por el contrario, con respecto a la eficacia de la vacunación antigripal, observamos una amplia variabilidad de resultados. Existe una clara necesidad de seguir realizando estudios de eficacia y seguridad en el niño. En los 7 estudios de investigación originales revisados, se analizaron diferentes resultados para intervenciones similares, lo que limita nuestra capacidad para llegar a un consenso sobre la eficacia y seguridad de cada intervención. Además, esta revisión reveló una falta de uso de instrumentos confiables para medir las variables de resultado.

La literatura sugiere que la eficacia y seguridad en la vacuna antigripal en niños y adolescentes puede generar cambios según los calendarios vacunales de los diferentes países, las políticas en salud y las diferentes presentaciones o dosis.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2269-77. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1182275>
- World Health Organization. International travel and death. Influenza seasonal [consultado Ene 2018]. Disponible en: http://www.who.int/ith/diseases/influenza_seasonal/en/
- Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunol*. 2018;31(2):174-83. <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0141>
- Reed C, Meltzer MI, Finelli I, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30(11):1993-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.098>
- Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136186. Published 2015 Sep 1. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136186>
- Boer PT, van Maanen BM, Damm O, Ultsch B, Dolk FCK, Crépey P, et al. A systematic review of the health economic consequences of quadrivalent influenza vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(3):249-65. <https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1343145>
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1166-9. <https://doi.org/10.1086/317425>
- Ledford H. Why is strep A surging and how worried are scientists?. *Nature*. 2022;612(7941):603. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-04403-y>
- Bhat N, Jennifer W, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2559-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051721>
- Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the united states, 2004-2012. *Pediatrics*. 2013;132(5):796-804. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1493>
- Wei JS. How lethal is SARS-CoV-2 pneumonia when compared with respiratory syncytial virus and influenza in young children? *Aust J Gen Pract*. 2020 Oct;49(10):683-686. <https://doi.org/10.31128/AJGP-04-20-5357>
- Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017 May;139(5):e20164244. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4244>
- Commission of the European Communities. Proposal for a council recommendation on seasonal influenza vaccination. Brussels, July13, 2009 [consultado May 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/Influenza/docs/seasonflu_rec2009_en.pdf
- Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6812-22. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.042>
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2007. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:62-9. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-calendario-vacunacion-asociacion-espanola-pediatria-articulo-13097362>
- Ruben FL. Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):678-88. <https://doi.org/10.1086/382883>
- Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine*. 2001;19(30):4204-13. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00160-8)
- Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics*. 2000;106(5):973-6. <https://doi.org/10.1542/peds.106.5.973>
- Council of the European Union. Council conclusions on vaccinations as an effective tool in public health. Employment, Social policy, Health and Consumer affairs Council meeting. Bruselas: Council of the European Union; 2014. Disponible en: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206(01)&from=EN)
- World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. 2012 [consultado Mar 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2012_13_north/en/
- Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro [Influenza vaccination. Effectiveness of current vaccines and future challenges]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):480-90. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.011>
- Baum U, Kulathinal S, Auranen K. Spotlight influenza: Estimation of influenza vaccine effectiveness in elderly people with assessment of residual confounding by negative control outcomes, Finland, 2012/13 to 2019/20. *Euro Surveill*. 2021;26(36):2100054. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.36.2100054>
- Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A; Spanish Influenza Surveillance System. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):161-70. <https://doi.org/10.1111/irv.12499>
- Oresteina WA, Bernier RM, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO*. 1985;63:1055-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536484/>
- Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. La Colaboración Co-

- chran ' s herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos aleatorios. *BMJ*. 2011; 343: d5928 .
28. Sarkar S, Bokade C, Garg K, Kumar R, Sanmukhani J, Mittal R. Immunogenicity and safety of the first indigenously developed Indian tetravalent influenza vaccine (split virion) in healthy children (6 months to 17 years of age): a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(3):681-9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1794683>
29. Mallory RM, Yu J, Kameo S, et al. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: Results of two phase 3 studies. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(4):438-45. <https://doi.org/10.1111/irv.12555>
30. Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019;37(13):1876-84. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.074>
31. Loeb M, Russell ML, Kelly-Stradiotto C, et al. Adjuvanted trivalent influenza vaccine versus quadrivalent inactivated influenza vaccine in Hutterite Children: A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2021;39(47):6843-51. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.10.035>
32. Rotrosen E, Zaman K, Feser J, et al. Influenza Among Young Children in Bangladesh: Clinical Characteristics and Outcomes from a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1914-20. <https://doi.org/10.1093/cid/cix674>
33. Sykes A, Gerhardt E, Tang I, Adderson EE. The Effectiveness of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children with Acute Leukemia. *J Pediatr*. 2017; 191:218-224.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.071>
34. Rose MA, Stoermann J, Bittner-Brewer J, Rosewich M, Eickmeier O, Schulze J. Effectiveness, tolerability and patient satisfaction of paediatric live-attenuated influenza immunization (LAIV) in routine-care in Germany: A case-control-study. *Trials in Vaccinology*. 2013;2:49-52. <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2013.09.003>
35. Paddock CD, Liu I, Denison AM, Bartlett JH, Holman RC, DeLeonCarne M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis*. 2012; 205:895-905. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir861>
36. Wong KK, Jain S, Blanton I, Dhara R, Brammer I, Fry AM, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics*. 2013;132:796-804. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1493>
37. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355:31-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054869>
38. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009;27(7):1101-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.093>
39. Mares-Bermudez J. Vacunación antigripal universal en la infancia en España: ¿ha llegado la hora?. *Vacunas*. 2023;24(1): 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.08.001>
40. Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Moraga-Llop F. Carga de gripe en la población pediátrica en España y los beneficios de la vacunación. *Vacunas*. 2023; 24(2):95-121. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2023.01.001>