



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

Eficacia de la vacuna antigripal en pediatría. Revisión bibliográfica.

Presentado por: Jose Vicente García García

Tutora: Lucía Pérez Fierrez

ÍNDICE:

1. RESUMEN	3
2. PALABRAS CLAVE.....	4
3. ABSTRACT	5
4. KEYWORDS	7
5. INTRODUCCIÓN	8
6. HIPÓTESIS.....	16
7. OBJETIVO	17
8. MATERIAL Y MÉTODOS	18
8.2. Criterios de elegibilidad:	18
8.3. Criterios de inclusión y exclusión:	19
8.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda:	19
8.5. Registro de estudios y valoración de calidad:	27
8.6. Riesgo de sesgos	32
8.7. Recursos	32
9. RESULTADOS	32
9.2. Características de los estudios revisados:	32
9.3. Análisis de los resultados de los estudios:	37
10. DISCUSIÓN	47
11. CONCLUSIONES.....	49
12. CONFLICTO DE INTERESES	50
13. BIBLIOGRAFÍA	51

1. RESUMEN

Introducción: La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus influenza, altamente contagiosa y con gran capacidad para mutar, lo que provoca epidemias frecuentes. Afecta principalmente a niños y mujeres, y es más común en invierno. Los síntomas incluyen tos, fiebre, y malestar general, y puede complicarse con neumonía, sepsis e infecciones bacterianas. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio. El tratamiento incluye antivirales e inmunomoduladores, además del soporte respiratorio en casos graves. La vacunación anual es clave en la prevención, aunque su eficacia varía según factores como la edad y la salud inicial. El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia de la vacuna antigripal para evitar el contagio y las complicaciones.

Material y métodos: Esta revisión bibliográfica evaluó la efectividad y seguridad de la vacunación contra la gripe en pacientes pediátricos, siguiendo las directrices PRISMA 2020. Se realizó una búsqueda en bases de datos como PubMed, IBECS y Medline Complete, centrándose en artículos publicados entre 2004 y 2024 en inglés y español. La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta CASPe. Se destacaron limitaciones como posibles sesgos y restricciones idiomáticas.

Resultados: Según los estudios revisados, la eficacia general varía, alcanzando hasta el 63% contra la gripe crítica y un 75% contra la gripe potencialmente mortal en algunos estudios. Además, las vacunas reducen el riesgo de hospitalización y presentan respuestas inmunitarias robustas, siendo bien toleradas con efectos secundarios mínimos.

Conclusión: La eficacia de la vacuna antigripal muestra variabilidad según los estudios consultados, mientras que su seguridad es destacable de manera positiva, con pocos efectos adversos y mayormente leves. La literatura indica que tanto la eficacia como la seguridad de la vacuna en pediatría pueden fluctuar debido a factores como los calendarios vacunales y las dosis administradas. Los resultados de diez estudios analizados presentan situaciones medianamente similares pero con variabilidad, lo cual dificulta llegar a un consenso sobre la eficacia de la vacuna contra la influenza.

2. PALABRAS CLAVE

“Vacunación”, “gripe”, “influenza”, “pediatría”, “eficacia”, “seguridad”

3. ABSTRACT

Introduction: Influenza is an acute respiratory illness caused by the influenza virus, highly contagious and with great capacity to mutate, leading to frequent epidemics. It primarily affects children and women, and is more common in winter. Symptoms include cough, fever, and general discomfort, with potential complications such as pneumonia, sepsis, and bacterial infections. Diagnosis is confirmed through laboratory tests. Treatment includes antivirals, immunomodulators, and respiratory support in severe cases. Annual vaccination is key in prevention, although effectiveness varies depending on factors such as age and initial health. The aim of this review is to evaluate the effectiveness of the influenza vaccine in preventing contagion and complications.

Materials and Methods: The systematic review assessed the effectiveness and safety of influenza vaccination in pediatric patients, following PRISMA 2020 guidelines. A comprehensive search was conducted in databases such as PubMed, IBECS, and Medline Complete, focusing on articles published between 2004 and 2024 in English and Spanish. Inclusion criteria encompassed studies with defined scientific methodology and pediatric populations. Out of 208 articles identified, 6 were selected after applying inclusion/exclusion criteria. Study quality was evaluated using the CASPe tool. Limitations included potential biases and language restrictions.

Results: According to the studies reviewed, overall effectiveness varies, reaching up to 63% against severe influenza and 75% against potentially lethal influenza in some studies. Additionally, vaccines reduce the risk of hospitalization and elicit robust immune responses, being well-tolerated with minimal side effects. In summary, vaccines are effective and safe, offering protection against multiple influenza strains and reducing disease severity.

Discussion: The aim of this systematic review is to update information on the effectiveness and safety of the influenza vaccine in children, especially in at-risk groups. Ten studies were analyzed, suggesting the need for further clinical trials. The vaccine showed significant efficacy in both direct and herd protection against influenza, though its effectiveness in preventing severe cases varies. The review

underscores that despite these variations and methodological limitations, vaccination is essential for public health due to the high morbidity and mortality caused by influenza.

Conclusion: The effectiveness of the influenza vaccine shows variability across reviewed studies, while its safety is notably positive with few and mostly mild adverse effects. Literature suggests that both efficacy and safety of the vaccine in pediatrics may fluctuate due to factors such as vaccination schedules and administered doses. The results of ten analyzed studies present moderately similar situations with variability, complicating consensus on the efficacy of the influenza vaccine.

4. KEYWORDS

“Vaccination”, “flu”, “influenza”, “Pediatrics”, “effectiveness”, “security”

5. INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad aguda que afecta a las vías respiratorias causada por el virus *influenza*, altamente contagiosa y se trasmite mediante aerosoles producidos por la expectoración de una persona infectada. Dicho virus presente en los aerosoles entra en contacto con las células superficiales del epitelio respiratorio de otro individuo infectándolo (1).

El virus que causa la gripe muta con frecuencia lo que genera epidemias de manera repetida cada poco tiempo, entre 1 y 3 años. Cuando se dan dichas epidemias se estima que un 15% de la población sufre la enfermedad. Además, la gripe es estacional y presenta picos de incidencia en los meses de frío en regiones de clima templado como España. Afecta mayoritariamente a la infancia duplicando la incidencia de los adultos. Por otro lado, las mujeres tienen un mayor porcentaje de infección que los hombres (2).

Este virus se incluye dentro de los ortomixovirus y presenta una alta disposición para la mutación, pero los que afectan al ser humano son tipo A y B. Dentro de estos tipos existen diversos subtipos causados por las múltiples mutaciones que puede presentar el virus. Mayoritariamente, el virus *influenza* tipo A causa las repetidas epidemias que afectan mundialmente a humanos, pero también a diferentes tipos de animales como los cerdos que puede suponer un contagio posterior de los humanos, por lo que se controla también las cepas que afectan a animales (2).

En cuanto a la fisiopatología, el virus *influenza* entra en contacto con el epitelio de las vías respiratorias superiores e inferiores donde posteriormente se replicará (3). Al ser un virus requiere de las células de la persona afectada para poder multiplicarse. Una vez contagiado, el enfermo pasa una etapa de incubación que oscila entre 1 y 4 días. Seguidamente, comienza la replicación del virus que, en adultos, se alarga entre 5 y 7 días mientras que, en niños, puede duplicarse este tiempo y, en enfermos inmunodeprimidos, puede llegar a durar meses. Cuando el paciente es infectado por *influenza* se observa descamación del tejido epitelial del tracto respiratorio, hiperemia y edema. En los casos que existen complicaciones, incluso letales, se suele observar infección, exudado y

hemorragia alveolar. Los síntomas en la gripe no complicada son tos, irritación de las vías respiratorias superiores, congestión nasal, fiebre, artromialgias y malestar general. Dichos síntomas duran alrededor de una semana. En niños, los síntomas piréticos aparecen en un 90% de los casos acompañados de síntomas gastrointestinales como el vómito o la diarrea (4).

En ocasiones, cuando enferma de gripe surgen complicaciones que agravan la enfermedad. Dentro de esas complicaciones se encuentran:

- Neumonía viral y síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario: en 2022, alrededor de un 30-40% de casos hospitalizados de gripe se diagnosticaron con neumonía viral. La fisiopatología de la neumonía viral mayoritariamente es la infección directa de las vías respiratorias inferiores que dan lugar a una respuesta inmune del huésped lo que genera inflamación pulmonar. La infección del epitelio respiratorio inferior produce la necrosis de este y, a su vez, problemas en los alveolos. Además, con el epitelio devastado por la infección, el contacto del virus con el endotelio desencadena una mayor inflamación pulmonar. Todo el daño generado por la infección inhabilita al pulmón a realizar de manera correcta el intercambio gaseoso lo que implica síndrome de dificultad respiratoria aguda. Las manifestaciones clínicas de este síndrome son: hipoxemia, cianosis, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria e hipercapnia. La evolución de esta complicación es generalmente rápida por lo que, en la mayoría de casos, requiere iniciar tratamiento con ventilación mecánica no invasiva en las primeras 24 horas.
- Sepsis por *influenza*: la sepsis se trata de una disfunción orgánica sistémica producida por respuestas inmunes desmesuradas del organismo ante el agente patógeno. La respuesta inmune frente a la *influenza* puede eliminar dicho virus, pero, sin embargo, si dicha respuesta es lo suficientemente duradera y exagerada puede conllevar a una sepsis grave y favorecer a infecciones bacterianas secundarias. Cuando se da una respuesta inmune excesiva causa daño endotelial, irregularidades en la coagulación y, por tanto, en la permeabilidad vascular, generando edema tisular.

- Infección bacteriana respiratoria: además de la infección vírica, se puede dar una co-infección bacteriana respiratoria lo que conllevará un aumento significativo de la mortalidad. Las bacterias más comunes en este tipo de infecciones son: *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. (3)

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una infección por *influenza* grave se encuentran los niños menores de 2 años (especialmente los menores de 6 meses), adultos mayores de 65 y personas con enfermedades crónicas como:

- Respiratorias: asma, EPOC, fibrosis quística.
- Cardiovasculares: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca.
- Endocrinas: diabetes mellitus, obesidad.
- Renales.
- Neurológicas: ictus.
- Neoplasias avanzadas.
- Cirrosis hepática.

También se incluyen embarazadas y personas inmunodeprimidas ya sea por enfermedad (VIH o SIDA) o por tratamientos medicamentosos (quimioterapia) (3).

Los síntomas de la gripe no son específicos y, por lo tanto, la infección por *influenza* puede confundirse con el contagio de otros virus que causan enfermedades respiratorias (5). Las enfermedades respiratorias que se confunden más habitualmente por sus síntomas son el resfriado común y el COVID-19. El resfriado común es una enfermedad respiratoria causada en su mayoría por rinovirus y coronavirus cuyos síntomas iniciales generalmente son cefalea, estornudos y dolor de garganta y le siguen síntomas como la secreción nasal, tos y malestar general. Dichos síntomas alcanzan su máxima severidad a los 3 días de la infección y tienen una duración media de entre 7 y 10 días. A diferencia del resfriado, los síntomas de la gripe comienzan de manera brusca. Para distinguir la gripe del resfriado los síntomas con más valor predictivo (alrededor de un 80%) son la combinación de tos y fiebre. (6)

Para poder tratar la gripe de manera óptima se requiere un diagnóstico preciso que se obtiene por distintos medios:

- Toma de muestras de secreción de las vías respiratorias de la persona infectada mediante, entre otras, la PCR. Se debe tomar la muestra lo más rápido posible tras el inicio de los síntomas.
- Detección por inmunofluorescencia: se basa en detectar anticuerpos contra el virus *influenza*, por lo que se utiliza una vez la replicación viral ha disminuido.
- Por último, para confirmar el diagnóstico de la gripe se puede dar uso del aislamiento viral en cultivo. Este método conlleva permitir el crecimiento del virus en laboratorio durante 7 días y, por ello, es usado para la vigilancia virológica (4).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se debe sospechar de un caso de gripe cuando aparece tos y fiebre igual o superior a 38°C repentina en los últimos 10 días. Esto no descarta que los casos con un nivel de fiebre inferior se deban descartar. En el periodo de tiempo invernal, cuando se dan las epidemias por *influenza*, es conveniente examinar a los pacientes que presentan enfermedades respiratorias y fiebre. El resto del año, personas que presentan dichos síntomas y, además, tienen un vínculos epidemiológico con casos de gripe también serán objeto de estudio por posible contagio. En la infancia, se sospecha de infección por *influenza* a los pacientes que presentan fiebre pese a no tener síntomas respiratorios. Asimismo, en los menores de 6 meses, los síntomas de la gripe pueden ser similares a los de una sepsis (5).

Respecto al tratamiento, se puede dividir en diferentes grupos:

- Tratamiento farmacológico: existe el tratamiento antiviral y el adyuvante inmunomodulador. El mecanismo de acción del tratamiento antiviral es la inhibición de la replicación del virus evitando la infección de más células del huésped. Estos inhibidores son oseltamivir (el más usado y óptimo en casos graves), zanamivir, peramivir y laninamivir. El uso de oseltamivir minimiza la duración de los síntomas de la enfermedad. Este fármaco es habitualmente utilizado para pacientes pediátricos. No obstante, no está

recomendado su uso en pacientes sanos y asmáticos con gripe si la finalidad es prevenir complicaciones graves de la gripe. Se recomienda el uso de este antiviral en pacientes con diagnóstico confirmado, en las primeras 24h, con el único objetivo de reducir los síntomas y explicando a sus padres o tutores legales el balance existente entre beneficio y riesgo. También se recomienda en aquellos pacientes que sufren la enfermedad con complicaciones graves, especialmente si esto ocurre en las primeras 48h de presentarse (7). Sin embargo, los virus *influenza* son característicos porque tienen la capacidad de desarrollar resistencia a los fármacos antivirales lo que supone un problema ya que, aun habiendo tratado la cepa del contagiado, puede generar resistencia y, además de ser inmune al fármaco antiviral, aumentar su virulencia, pasar a ser una cepa más agresiva. Por otra parte, se encuentra el tratamiento farmacológico inmunomodulador el cual tiene como objetivo reducir la respuesta inflamatoria del cuerpo (3). Dentro de este tratamiento se dispone de distintos tipos de fármacos:

- Analgésicos y antipiréticos: destinados a tratar la fiebre, cefalea, faringodinia y odinofagia. (Paracetamol, ibuprofeno...)
- Descongestionantes: para aliviar la rinorrea y congestión nasal. (Oximetazolina y Xilometazolina)
- Antihistamínicos: cuando el cuadro gripal se manifiesta con síntomas de alergia (congestión, estornudos y lagrimeo). (Clorfenamina, clorpromazina...)
- Antitusivos: para el tratamiento de la tos improductiva. (Dextrometorfano y codeína)
- Tratamiento de soporte: se aplica en caso de complicaciones de la gripe, cuando existen compromisos más graves para las vías respiratorias como puede ser una neumonía. Dichos casos precisarán de soporte de ventilación en caso de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Dentro de este tipo de tratamiento se puede variar en el método aplicado en función de la gravedad e indicaciones. Los tratamientos de elección son: oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, y ventilación mecánica invasiva.

En relación con la prevención del contagio por el virus *influenza*, dejando a un lado el uso de pañuelos de usar y tirar, métodos barrera como las mascarillas, el lavado de manos frecuente y el aislamiento para evitar contagios, existe la vacuna, que es un método de protección, contra sus complicaciones y su letalidad. En cuanto a la vacuna, existen diferentes tipos:

- Vacuna inactivada: contiene el propio virus de la gripe o sus antígenos de manera inactivada. Esto hace que sea trivalente y tiene una efectividad entre 60 y 90% niños y adultos.
- Vacuna de subunidades: creadas para contener de manera más concentrada los antígenos de la *influenza* y, de este modo, minimizar los efectos secundarios de la vacuna. El punto negativo de este tipo de vacunas es su eficiencia, se requieren dos o más aplicaciones para obtener un nivel adecuado de inmunidad.
- Vacuna adaptada al frío: producida mediante la modificación del virus que solo permite la replicación del virus a partir de 20°C. Su administración es vía inhalatoria. Resalta la seguridad de este tipo de vacuna y la fácil administración de esta en niños. En negativa a esta vacuna juega la posibilidad de recombinarse con virus circulantes generando virus más agresivos y resistentes que son potencialmente pandémicos.
- Vacunas contra la *influenza* pandémica: se han publicado trabajos con nuevas estrategias de fabricación de vacunas contra la gripe con el objetivo de evitar futuras pandemias basándose en virus de aves. En este caso, la dificultad es que es complicado predecir el virus causal de la próxima pandemia (1).

Las recomendaciones de administración de la vacuna se pueden dividir en diferentes grupos:

- Recomendaciones en niños:
 - Niños entre 6 meses y 5 años. Además, si se presentan factores de riesgo, se recomienda administrar hasta los 18 años.
 - Administrar vacuna inactivada en niños y adolescentes.
 - En niños entre 6 meses y 8 años que nunca hayan recibido una dosis se administra dos dosis con 4 semanas de intervalo entre

ellas. En caso de haber recibido alguna dosis previamente se recomienda una sola vacuna anual en la época del año que aparece la epidemia por gripe (meses fríos).

- Recomendaciones en adultos:
 - Adultos mayores de 65 años. Si se presentan factores de riesgo también es recomendable administrar la vacuna entre los 19 y 65 años.
 - La vacuna inactivada es la recomendada en todos los adultos, excepto adulto inmunodeprimidos.
- En todos los casos se debe administrar la dosis anual de la vacuna entre octubre y noviembre (principio de los meses fríos en el hemisferio norte). En caso de no haber recibido la dosis en estos meses, sigue estando recomendada hasta el fin de la época epidémica del año. (5)

Sin embargo, la vacuna de la gripe también tiene unas contraindicaciones:

- Personas susceptibles a ser alérgicos a la vacuna: alérgicos a la proteína del huevo o proteínas virales.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Embarazadas antes del primer trimestre.
- En caso de fiebre o enfermedad respiratoria aguda, posponer la administración de la vacuna.
- Precaución en personas hipersensibles a la polimixina y neomicina.
- En caso de haber recibido la vacuna contra la difteria, tétanos y tos ferina, se debe dejar un intervalo de tiempo de 7 días.

Además, como en todos los medicamentos, con la vacuna se presentan también efectos secundarios: dolor y eritema en la zona de administración, síntomas gripales (menos frecuentes) y, en ocasiones, reacciones alérgicas. (2)

Pese al uso de la vacuna de manera anual y la investigación sobre esta, la eficacia que presenta varía según múltiples factores como la edad o el estado de salud inicial. Esto lleva a casos que, aun recibiendo la vacuna, sufren infecciones graves por *influenza* con riesgo de muerte necesitando tratamiento farmacológico y de soporte (3). Pese a las diferentes recomendaciones e

indicaciones por parte de importantes organismos de la salud, existen dudas sobre la efectividad de la vacuna ya que algunos estudios llegan a la conclusión de que la evidencia científica no es suficiente como para recomendar la vacunación universal en niños sanos. (8) Con este trabajo se pretende rescatar información que solvante dichas dudas y, de esta manera, determinar la efectividad de la aplicación de la vacuna en pediatría.

6. HIPÓTESIS

La vacuna contra el virus influenza es efectiva para la prevención de contagio y complicaciones de la gripe en la infancia.

7. OBJETIVO

El objetivo principal es determinar si la vacunación contra el virus causante de la gripe es efectiva para la prevención de sus contagios y complicaciones en niños.

Objetivos secundarios:

- Determinar los posibles efectos adversos provocados por la vacuna.
- Determinar si la vacuna antigripal reduce los contagios en niños.
- Estudiar su efectividad en la prevención de complicaciones en pediatría
- Conocer su perfil de seguridad en niños.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión bibliográfica se realizó siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020. La guía PRISMA 2020 se realizó tras la revisión de 60 documentos y la modificación de la declaración PRISMA 2009, con el objetivo de servir como guía a las revisiones sistemáticas orientadas principalmente a las intervenciones sanitarias. (9)

Se llevó a cabo una primera búsqueda general sobre la gripe para obtener información acerca de la definición, epidemiología, etiología, fisiopatología, diagnóstico y diagnóstico diferencial, tratamiento, complicaciones y prevención relacionada con la gripe. Tras esto, se realizó una segunda búsqueda, con el objetivo de obtener aquellos artículos científicos que permitan estudiar la efectividad y seguridad de la vacuna en pacientes pediátricos. Tanto la primera como la segunda búsqueda de artículos de interés para el trabajo se realizaron en inglés y en castellano. Una vez se disponía de la información se hizo un cribado con la información más valiosa y que cumplía con los criterios de inclusión. Con los artículos que habían superado el cribado se realizó un estudio para poder obtener unos resultados fiables y, a partir de los mismos, poder realizar una discusión contrastada y basada en la evidencia científica.

8.2. Criterios de elegibilidad:

La pregunta que se planteó para llevar a cabo este estudio fue: ¿Es la administración de la vacuna contra la gripe en pediatría efectiva y segura? En la Tabla 1 se muestra la estructura de la pregunta PICO:

P (paciente)	Pacientes en edad pediátrica
I (intervención)	Vacunación contra la gripe
C (comparación)	Comparación con un grupo control
O (<i>outcome</i> ; resultados)	Efectividad Seguridad de la vacuna

Tabla 1. Pregunta PICO. Elaboración propia.

8.3. Criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Artículos publicados entre 2010 y 2025.
 - Idioma español o inglés.
 - Población diana: edad entre 6 meses y 17 años.
 - Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados.
 - Estudios de casos y controles.
 - Ensayos clínicos.
 - Estudio de efectividad y/o seguridad de la vacuna antigripal.
- Criterios de exclusión:
 - Texto completo no disponible.

8.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

La búsqueda y selección de los artículos se realizó en diferentes fases usando las siguientes bases de datos: PubMed, IBECs y Medline Complete. A esta última se accedió mediante el portal online de la biblioteca “CRAI José Planas” de la Universidad Europea de Valencia.

En primer lugar, se buscó información sobre la gripe, su fisiopatología, complicaciones, tratamiento y prevención para la realización de la introducción. Además, se comprobó con la búsqueda de diversos artículos científicos la controversia existente sobre la eficacia de la vacuna contra la gripe para así justificar esta revisión sistemática.

Por otra parte, para la obtención de las palabras clave en inglés (MeSH) según los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) se empleó la página web de la “Biblioteca Virtual de Salud”. Las palabras clave fueron: “*Vaccination*”, “*Influenza*”, “*Effectiveness*”, “*Safety*”.

BúsquedaAcerca del DeCS/MeSHActualizacionesVisión JerárquicaDesarrolladoresDeCS FinderSugerir nuevo términoContacto

Cualquier término

gripe

Q

DetallesEstructura jerárquicaConceptos

Descriptor en español:	Gripe Humana	Español de España
Descriptor en inglés:	Influenza, Human	
Descriptor en portugués:	Influenza Humana	
Descriptor en francés:	Grippe humaine	
Término(s) alternativo(s):	Gripa Gripa Humana Gripe Influenza Influenza Humana Influenza en Humanos	
Código(s) jerárquico(s):	C01.748.310 C01.925.782.620.365 C08.730.310	
Identificador Único RDF:	https://id.nlm.nih.gov/mesh/D007251	
Nota de alcance:	Infección viral aguda de los seres humanos que afecta las vías respiratorias. Se caracteriza por inflamación de la MUCOSA NASAL, la FARINGE y la conjuntiva, por cefalea, así como por mialgia intensa, a menudo generalizada.	
Nota de indicación:	coordine como primario con virus de la influenza específico (como primario) si pertinente; note que subtipos específicos de VIRUS DE LA INFLUENZA A están disponibles	
	BL sangre CF líquido cefalorraquídeo CI inducido químicamente CL clasificación CN congénito CO complicaciones DG diagnóstico por imagen DH dietoterapia DI diagnóstico	

BúsquedaAcerca del DeCS/MeSHActualizacionesVisión JerárquicaDesarrolladoresDeCS FinderSugerir nuevo términoContacto

Cualquier término

vacunación

Q

Buscado: vacunación | Resultados: 13

Ordenar porFormato de lista

1 / 13

Descriptor en español:	Esquemas de inmunización	
Término(s) alternativo(s):	Esquema de Inmunización Esquema de Vacunación Esquemas de Vacunación Tabla de Vacunación Tablas de Vacunación Tablas de Vacunaciones	Vea detalles
Descriptor en inglés:	Immunization Schedule	
Descriptor en portugués:	Esquemas de imunização	
Descriptor en francés:	Calendrier vaccinal	

2 / 13

Descriptor en español:	Vacunación	
Término(s) alternativo(s):	Inmunización Activa	Vea detalles
Descriptor en inglés:	Vaccination	
Descriptor en portugués:	Vacinação	
Descriptor en francés:	Vaccination	

Contenido principal 1 Menú 2 Búsqueda 3 Pie de página 4

+A | A | -A | Alto contraste |

English Español Português Français

bvs biblioteca virtual en salud

DeCS/MeSH
Descriptores en Ciencias de la Salud

OPS
Organización Panamericana de la Salud

BIREME
Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud

Búsqueda Acerca del DeCS/MeSH Actualizaciones Visión Jerárquica Desarrolladores DeCS Finder Sugerir nuevo término Contacto

Cualquier término

efectividad

Buscado: **efectividad** | Resultados: 8

Ordenar por Formato de lista

1 / 8

Descriptor en español	Efectividad
Descriptor en inglés	Effectiveness
Descriptor en portugués	Efetividade
Descriptor en francés	Efficacité (Effectiveness)

Vea detalles

2 / 8

Descriptor en español	Análisis de Costo- Efectividad
Término(s) alternativo(s):	Costo Efectividad Evaluación de Costo- Efectividad Relación Costo- Efectividad
Descriptor en inglés	Cost-Effectiveness Analysis
Descriptor en portugués	Análise de Custo-Efetividade
Descriptor en francés	Analyse de Coût Efficacité

Vea detalles

3 / 46

Contenido principal 1 Menú 2 Búsqueda 3 Pie de página 4

+A | A | -A | Alto contraste |

English Español Português Français

bvs biblioteca virtual en salud

DeCS/MeSH
Descriptores en Ciencias de la Salud

OPS
Organización Panamericana de la Salud

BIREME
Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud

Búsqueda Acerca del DeCS/MeSH Actualizaciones Visión Jerárquica Desarrolladores DeCS Finder Sugerir nuevo término Contacto

Cualquier término

seguridad

Buscado: **seguridad** | Resultados: 46

Ordenar por Formato de lista

1 / 46

Descriptor en español	Seguridad
Descriptor en inglés	Safety
Descriptor en portugués	Segurança
Descriptor en francés	Sécurité

Vea detalles

2 / 46

Descriptor en español	Seguridad Vial
Descriptor en inglés	Road Safety
Descriptor en portugués	Segurança Viária
Descriptor en francés	Sécurité routière

Vea detalles

3 / 46

Figura 1. Búsqueda palabras clave

En cuanto a la estrategia de búsqueda se refiere, empleando las palabras clave nombradas anteriormente en las diferentes bases de datos se obtuvieron los siguientes resultados:

BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVE	Nº DE ARTÍCULOS
PubMed	<i>"Vaccination"</i> AND <i>"influenza"</i> AND <i>"effectiveness"</i>	70 resultados (Figura 2)
	<i>"Vaccination"</i> AND <i>"influenza"</i> AND <i>"safety"</i>	337 resultados (Figura 3)
IBECS	<i>"Vaccination"</i> AND <i>"influenza"</i> AND <i>"effectiveness"</i>	58 resultados (Figura 4)
	<i>"Vaccination"</i> AND <i>"influenza"</i> AND <i>"safety"</i>	36 resultados (Figura 5)
Medline Complete	<i>"Vaccination"</i> AND <i>"influenza"</i> AND <i>"effectiveness"</i>	486 resultados (Figura 6)
	<i>"Vaccination"</i> AND <i>"influenza"</i> AND <i>"safety"</i>	396 resultados (Figura 7)

Tabla 2. Número de artículos obtenido según estrategia de búsqueda.
Elaboración propia.

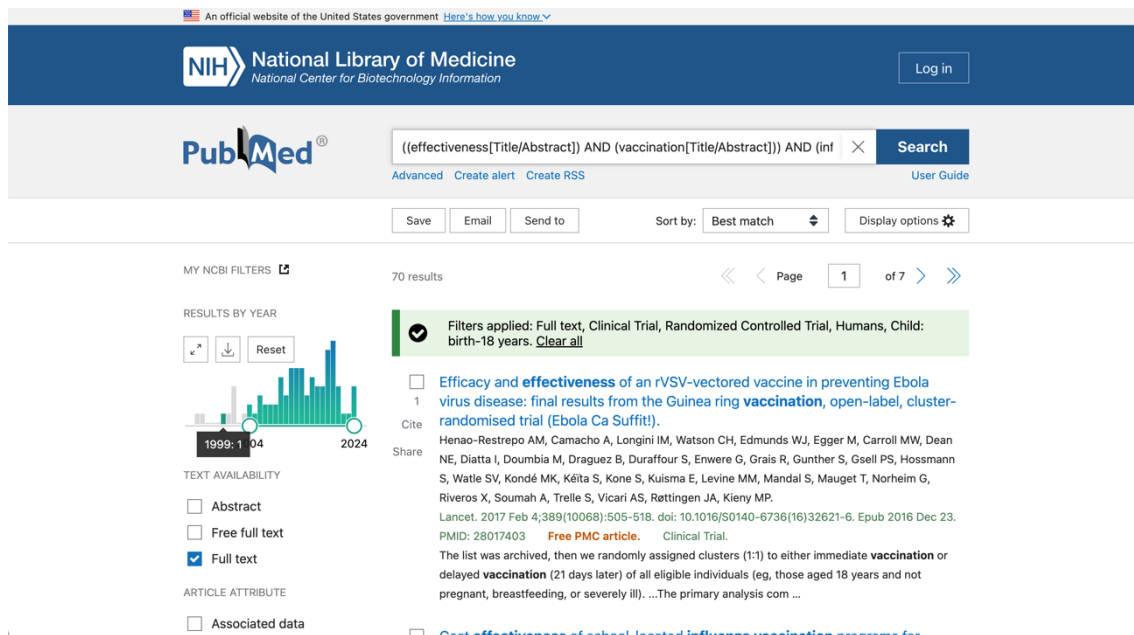


Figura 2. Búsqueda en PubMed.

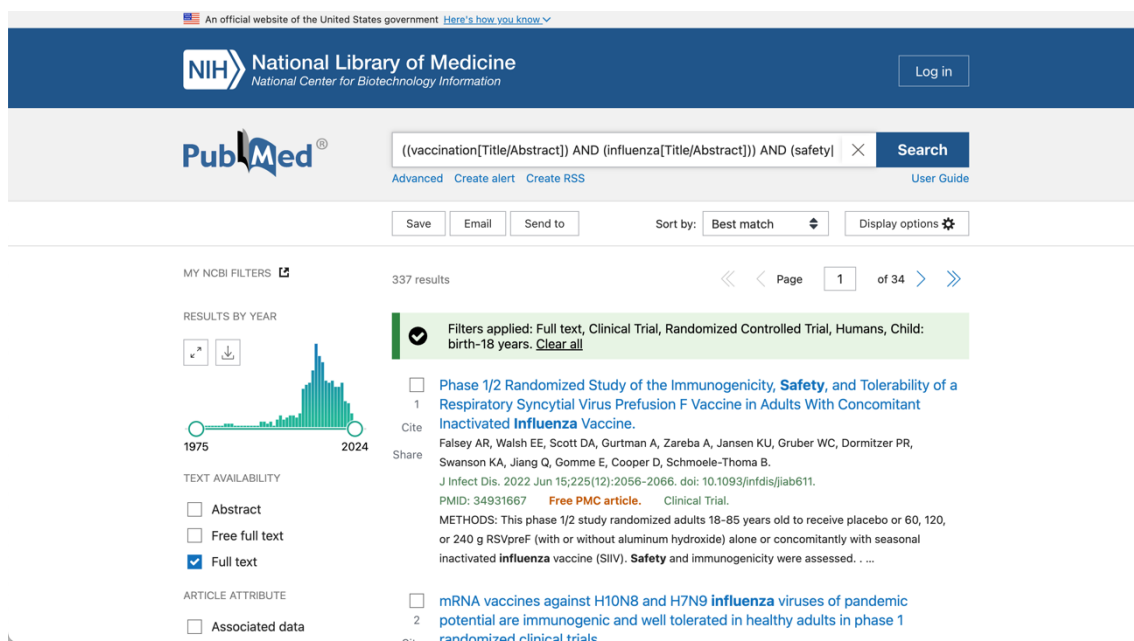


Figura 3. Búsqueda en PubMed

Búsqueda en bases de datos

Base de datos: **IBECS**
 Búsqueda: **vaccination AND influenza AND effectiveness**
 Referencias encontradas: **58** [refinar]
 Mostrando: 1 .. 10 en el formato [Título]

página 1 de 6 va a la página 1 2 3 4 5 6

1 / 58	IBECS	☐ selecciona para imprimir	Efectividad de la vacuna antigripal para prevenir casos graves de gripe. Temporada 2022/2023 / Effectiveness of influenza vaccine in preventing severe cases of influenza: Season 2022/2023.
2 / 58	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto Completo	Evaluating the knowledge, attitudes, and uptake of the influenza vaccine in healthcare professionals: A cross-sectional study from the United E.
3 / 58	IBECS	☐ selecciona para imprimir	Efficacy and effectiveness of influenza vaccination in healthy children. A review of current evidenceEficacia y efectividad de la vacunación frente a la gripe en niños sanos. Una revisión de la evidencia actual.
4 / 58	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto Completo	Eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna antigripal adyuvada en población de 65 o más años de edad / Efficacy, effectiveness and safety of the adjuvanted influenza vaccine in the population aged 65 or over.
5 / 58	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto completo SciELO España	Efectividad de la vacuna de la gripe para prevenir casos graves. Temporada 2018/2019 / Effectiveness of flu vaccine in the prevention of severe cases. Season 2018-2019.
6 / 58	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto Completo	

Figura 4. Búsqueda en IBECS.

Búsqueda en bases de datos

Base de datos: **IBECS**
 Búsqueda: **vaccination AND influenza AND safety**
 Referencias encontradas: **36** [refinar]
 Mostrando: 1 .. 10 en el formato [Título]

página 1 de 4 va a la página 1 2 3 4

1 / 36	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto Completo	Eficacia y seguridad de la vacunación antigripal pediátrica: una revisión sistemática / Efficacy and safety of pediatric flu vaccination: a systematic review.
2 / 36	IBECS	☐ selecciona para imprimir	Acontecimientos adversos en embarazadas con la vacuna tetravalente contra la gripe obtenida de cultivos celulares / Adverse events in pregnant women with the tetravalent influenza vaccine obtained from cell cultures.
3 / 36	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto Completo	Eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna antigripal adyuvada en población de 65 o más años de edad / Efficacy, effectiveness and safety of the adjuvanted influenza vaccine in the population aged 65 or over.
4 / 36	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto completo SciELO España	Adherencia a la vacunación COVID-19 en profesionales sanitarios: revisión exploratoria / Adherence to COVID-19 vaccination in health professionals: a scoping review.
5 / 36	IBECS	☐ selecciona para imprimir Texto Completo	Experiencia de la vacunación antigripal con la vacuna de alta carga antigénica en residencias geriátricas en la temporada 2020-21 / Experience of influenza vaccination with the high antigenic load vaccine in geriatric residences in the 2020-21 season.

Figura 5. Búsqueda en IBECS.

Actualizar mi cuenta Cambio de cuenta

Nueva búsqueda MeSH 2023 Publicaciones Imágenes Índices Carpeta Preferencias Idiomas Pregunta a los bibliotecarios Ayuda Mis préstamos

Buscando: MEDLINE Complete Bases de datos Universidad Europea

ue

vaccination Seleccione un campo (opcional) Buscar

AND - influenza Seleccione un campo (opcional) Borrar ?

AND - effectiveness Seleccione un campo (opcional) + -

Búsqueda básica Búsqueda avanzada Historial de búsqueda

« Depurar los resultados Resultados de la búsqueda: 1 a 20 de 486 Relevancia Opciones de página Compartir »

Búsqueda actual

Buscar todos mis términos de búsqueda:

vaccination AND influenza AND effectiveness

Amplidores

Aplicar materias equivalentes

Limitadores

Texto completo

Fecha de publicación: 20040101-20241231

Humano

Edad

Publicación académica

1. **Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination of children in China: a modeling analysis.**

(English) ; Abstract available. By: Wang Q; Jin H; Yang L; Jin H; Lin L. Infectious diseases of poverty [Infect Dis Poverty]. ISSN: 2049-9957, 2023 Oct 11; Vol. 12 (1), pp. 92; Publisher: BioMed Central; PMID: 37821942

Materias: China; **Influenza**, Human economics; **Influenza**, Human epidemiology; **Influenza**, Human prevention & control; **Vaccination** economics; **Vaccination** methods; **Vaccination** statistics & numerical data; **Influenza** Vaccines economics; **Influenza** Vaccines therapeutic use; Child; Child, Preschool; **Humans**; China epidemiology; Cost-Benefit Analysis; Quality-Adjusted Life Years; Seasons; Financing, Government economics

Texto completo en HTML Texto completo en PDF Save PDF to Cloud

Exportar referencia bibliográfica

2. **Effectiveness of cocoon strategy vaccination on prevention of influenza-like illness in young infants.**

Publicaciones electrónicas EJS

Cost-effectiveness of sea...

Determinants of change in...

School-based surveillance...

Buscar más

Figura 6. Búsqueda en MedLine Complete.

Actualizar mi cuenta Cambio de cuenta

Nueva búsqueda MeSH 2023 Publicaciones Imágenes Índices Carpeta Preferencias Idiomas Pregunta a los bibliotecarios Ayuda Mis préstamos

Buscando: MEDLINE Complete Bases de datos Universidad Europea

ue

vaccination Seleccione un campo (opcional) Buscar

AND - influenza Seleccione un campo (opcional) Borrar ?

AND - safety Seleccione un campo (opcional) + -

Búsqueda básica Búsqueda avanzada Historial de búsqueda

« Depurar los resultados Resultados de la búsqueda: 1 a 20 de 396 Relevancia Opciones de página Compartir »

Búsqueda actual

Buscar todos mis términos de búsqueda:

vaccination AND influenza AND safety

Amplidores

Aplicar materias equivalentes

Limitadores

Texto completo

Fecha de publicación: 20040101-20241231

Humano

Tipos de fuentes

Publicación académica

1. **Safety, tolerability, and immunogenicity of influenza vaccination with a high-density microarray patch: Results from a randomized, controlled phase I clinical trial.**

(English) ; Abstract available. By: Forster AH; Witham K; Depelsenaire ACI; Veitch M; Wells JW; Wheatley A; Pryor M; Lickliter JD; Francis B; Rockman S; Bodle J; Treasure P; Hickling J; Fernando GJP. PLoS medicine [PLoS Med]. ISSN: 1549-1676, 2020 Mar 17; Vol. 17 (3), pp. e1003024; Publisher: Public Library of Science; PMID: 32181756

Materias: Australia; Immunogenicity, Vaccine; **Influenza A Virus, H1N1 Subtype** immunology; **Influenza** Vaccines administration & dosage; **Influenza**, Human prevention & control; **Vaccination** adverse effects; Administration, Cutaneous; Adolescent; Adult; Antibodies, Viral blood; Australia; Cells, Cultured; Drug Stability; Female; **Humans**; Immunoglobulin A metabolism; **Influenza** Vaccines adverse effects; **Influenza**, Human immunology; **Influenza**, Human virology; Injections, Intramuscular; Male; Saliva immunology; Saliva virology; T-Lymphocytes immunology; T-Lymphocytes virology; Time Factors; Transdermal Patch; Treatment Outcome; Young Adult

Mostrar todas las 13 imágenes

Texto completo en HTML Texto completo en PDF

Publicaciones electrónicas EJS

Determinants of change in...

Efficacy and safety of a...

...

Influenza Vaccination in...

...

Buscar más

Figura 7. Búsqueda en MedLine Complete.

○ Proceso de selección de los estudios:

Se seleccionaron los posibles artículos científicos que tras la lectura de su título resultaban interesantes para el cumplimiento de los objetivos planteados. En caso de pasar el cribado se leía el resumen del artículo. Si tras la lectura el resumen del artículo se deducía útil para rescatar información, se pasaba a leer el texto completo para finalmente seleccionar los artículos conveniente para la realización de la revisión bibliográfica siempre que cumpliera con los criterios de elegibilidad. Además, se descartaron artículos duplicados por su aparición en varias bases de datos.

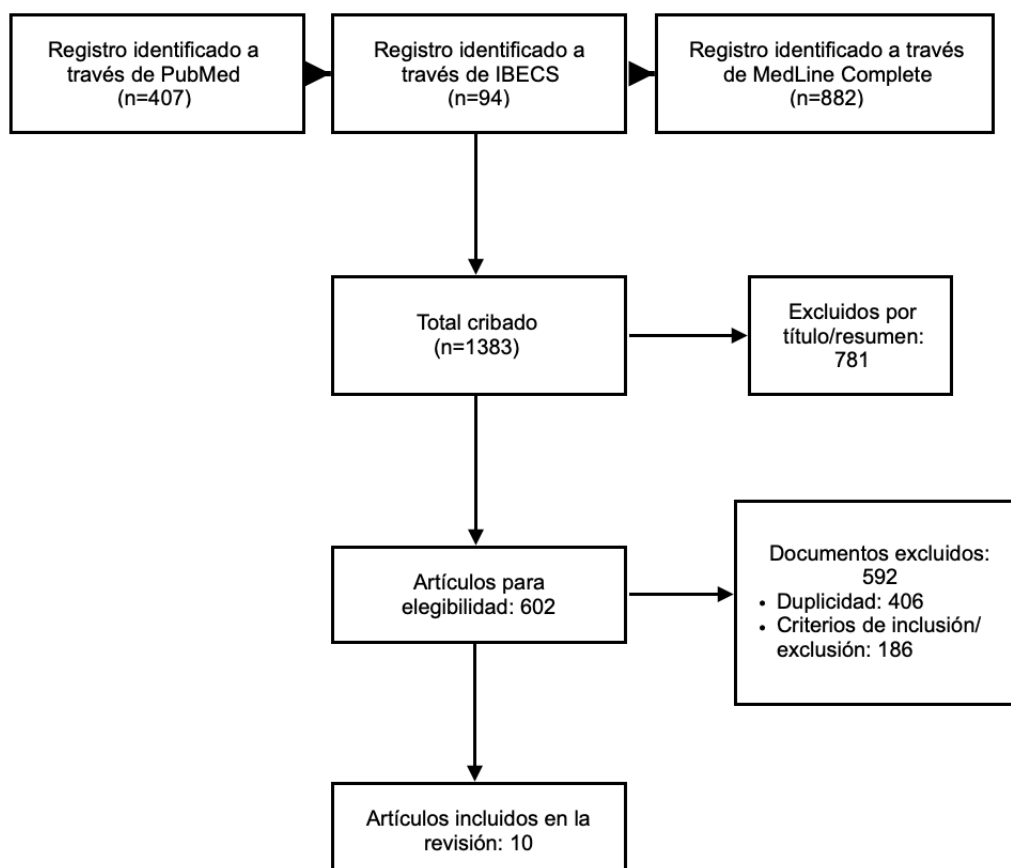


Figura 8. Selección de artículos. *Flow chart*. Elaboración propia.

Después de llevar a cabo la correspondiente búsqueda bibliográfica anteriormente descrita se obtuvieron 1383 artículos. Estos artículos pasaron un cribado título/resumen y, tras él, se mantuvieron 602 artículos.

Seguidamente, se pasó a la lectura de dichos artículos para, de esta manera, comprobar cuáles cumplían con los criterios de inclusión descritos.

Por último y tras haber excluido aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión, se seleccionaron 6 artículos incluidos en esta revisión sistemática.

8.5. Registro de estudios y valoración de calidad:

La valoración de la calidad de los estudios seleccionados se realizó con la ayuda de la herramienta “Critical Appraisal Skills Programme en Español” (CASPe). Dicha herramienta se encuentra en la propia página web de CASPe: <https://redcaaspe.org>.

De los seis artículos seleccionados; tres son ensayos clínicos mientras que los tres restantes son estudios de casos y controles. En ambos casos se aplicó las 11 preguntas que proporciona la herramienta CASPe para dar sentido o entender los diferentes estudios.

En primer lugar, se aplicaron las 11 preguntas correspondientes a los ensayos clínicos. Como síntesis de dichas preguntas se obtienen tres grandes epígrafes: ¿son válidos los resultados del ensayo? ¿cuáles son los resultados? ¿pueden ayudarnos estos resultados? La primera pregunta debe coincidir con la pregunta clínica de la revisión, de lo contrario, quizá no sea el estudio adecuado. Dicha pregunta junto a las dos siguientes son “de eliminación” y sirven para valorar si merece la pena continuar con las siguientes preguntas. (10) En la tabla 3 se encuentran las respuestas a las correspondientes preguntas.

En segundo y último lugar, se aplicaron las otras 11 preguntas correspondientes a los estudios de casos y controles. De nuevo se resumen en tres preguntas generales: ¿son válidos los resultados del estudio? ¿cuáles son los resultados? ¿pueden aplicarse en tu medio? Las respuestas de estas 11 preguntas mayoritariamente son “sí”, “no” o “no sé”. En este caso, las primeras dos preguntas sirven para saber si merece la pena continuar con las restantes y se

pueden contestar de manera rápida. (11) En la tabla 4 se encuentran las respuestas a las correspondientes preguntas.

Artículos Preguntas	Espósito S, et al. 2022	Essink B, et al. 2022	McLean H, et al. 2017	Loeb M, et al. 2010	Pepin S, et al. 2019	Niang M, et al. 2021	Sullender W, et al. 2019
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se evito la comunicación selectiva de resultados?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Tabla 3. Resultados del análisis CASPe de los ensayos clínicos. Elaboración propia.

Artículos Preguntas	Yildirim I, et al. 2021	Escandell-Rico F, et al. 2023	Olson, et al. 2024
¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI	SI	SI
¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	SI	SI	SI
¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	SI	SI	SI
¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	SI	SI	SI
¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI	SI	NO SÉ
¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?	Estudio centrado en 7 hospitales. No se puede excluir completamente el sesgo de confusión residual no medido. El estudio dependió de la PCR para la identificación de las infecciones por gripe.	Cobertura vacunal baja. Variabilidad de la efectividad vacunal. Variables confusoras: comorbilidades, edad, sexo, convivientes de grupo de riesgo, condiciones crónicas, factores socioeconómicos	Sesgo de selección y confusión residual. Potencial sesgo de información. Posible clasificación errónea del estado de vacunación. Limitaciones en el tamaño de la muestra. Diseño específico de la red de UCI pediátrica.
¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los	NO SÉ	NO SÉ	NO SÉ

factores de confusión en el diseño y/o análisis?			
¿Cuáles son los resultados de este estudio?	>50%	26%	63%
¿Cuál es la precisión de los resultados?	- $P < 0.05$ - IC = 95%	- $P \leq 0.05$ - IC = 95%	- IC = 95%
¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	Se han considerado todas las variables importantes.	Se han considerado todas las variables importantes.	Se han considerado todas las variables importantes.
¿Te crees los resultados?	SI	SI	SI
¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	SI	SI	SI
¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI	SI	SI

Tabla 4. Resultados del análisis CASPe de los estudios de casos y controles. Elaboración propia.

8.6. Riesgo de sesgos

Este trabajo se trata de una revisión sistemática por lo que cabe la posibilidad de estar sujeto a diversos sesgos durante su desarrollo, lo que, a su vez, afecta a la validez del estudio. Adicionalmente, al limitarse la búsqueda a ensayos clínicos y estudios de casos y controles con la finalidad de obtener información de calidad apta para el cumplimiento de los objetivos expuestos, se pueden dar posibles sesgos a la hora de la elección de artículos debido a la estrategia de búsqueda llevada a cabo y los criterios de inclusión y exclusión marcados. Dentro de los criterios de inclusión se encuentran también textos únicamente en inglés o español por lo que la limitación en cuanto al idioma también es notable en la búsqueda de posibles estudios relevantes para esta revisión sistemática. Por último, también se limitó la búsqueda a artículos que ofrecían el texto completo ya que, de esta manera, permitían la evaluación de calidad de los mismos y de sus resultados.

8.7. Recursos

Los recursos empleados para realizar el trabajo de fin de grado fueron los siguientes:

- Ordenador portátil con acceso a internet.
- Acceso a las diferentes bases de datos.
- Acceso a la biblioteca CRAI de la Universidad Europea de Valencia “José Planas”

9. RESULTADOS

9.2. Características de los estudios revisados:

AUTOR Y AÑO	LUGAR	TIPO DE ESTUDIOS	TAMAÑO MUESTRAL Y PÉRDIDAS	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	TIEMPO DE SEGUIMIENTO
Espósito S, et al. 2022	56 centros pediátricos o de vacunación repartidos entre Europa y Asia.	Estudio de fase III, controlado, aleatorizado y doble ciego	N = 2007	Edad: 6 – 35 meses Peso de nacimiento $\geq 2.5\text{kg}$ Sexo: 50.6% niñas	3 temporadas de gripe. (1/9/2017 – 31/1/2020)
Essink B, et al. 2022	EE. UU.	Estudio de fase III, controlados, aleatorizado y a ciegas.	N = 2414 Excluidos: 747 N total = 1667	Edad: 6 – 47 meses Sexo: 49.7% niñas 65.7% blancos no hispanos.	2019 - 2020
McLean H, et al. 2017	EE. UU.	Ensayo clínico.	N = 1696 Excluidos: 185 N total=1511	Edad: 2 – 17 años. Sexo (contagiados): 52% mujeres. Sexo (no contagiados): 49% mujeres. 61% blancos no hispanos.	2014 - 2015
Loeb M, et al. 2010	Canadá (Alberta, Saskatchewan y Manitoba)	Ensayo clínico aleatorizado por conglomerados. Doble ciego.	N total = 947 No se reportaron pérdidas significativas.	Edad: 3 años – 15 años. Residentes de colonias Hutteritas.	28/12/2008 – 23/06/2009

				Buen estado de salud al momento de la vacunación	
Pepin S, et al. 2019	49 centro distribuidos en Asia, África, Europa y América Latina	Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.	N total: 5806 Vacunados con vacuna tetravalente (IIV4): 2721 Se excluyeron 456 por desviaciones del protocolo.	Edad: entre 6 y 35 meses. Buen estado de salud general. Sin previa vacunación o infección por gripe. Nacimiento a término (37 semanas o más) y peso 2.5kg o más. 51% niños. 55% asiáticos, 18.6% blancos y 9.6% afrodescendientes	Cuatro temporadas de gripe: - Hemisferio Sur: 2014 y 2015 - Hemisferio Norte: 2014-2015 y 2015-2016. Cada año entre 4 y 6 meses.
Niang M, et al. 2021	Región de Niakhar, Senegal	Ensayo clínico controlado aleatorizado por conglomerados. Doble ciego.	Primer año: - Niños elegibles: 12408 - Vacunados: 9200 (74%) - Pérdidas: 2-3% Segundo año:	Edad: entre 6 meses y 10 años. Con buena salud, permanencia en el área por 12 meses y consentimiento informado. 6-35 meses: 29% 3-5 años: 30%	Primera vacunación en junio-julio 2010 con vigilancia activa hasta abril 2011 (10 meses de vigilancia). Segunda vacunación en abril-mayo 2011 con vigilancia activa

			- Niños elegibles: 11988 - Vacunados: 8870 (74%) - Pérdidas: 20%	6-8 años: 25% 9-10 años: 16%	hasta diciembre de 2011 (8 meses de vigilancia).
Sullender W, et al. 2019	India	Ensayo controlado, aleatorizado por grupos y ciego.	N total = 4345	Edad: 6 meses – 10 años. Asignados aleatoriamente.	3 años (11/09 – 10/10) (10/10 – 10/11) (10/11 – 05/12) Se analizaron los datos de los 3 años individualmente.
Olson, et al. 2024	EE. UU.	Estudio de casos positivos y controles negativos.	N=337 Excluidos: 8 N total = 329	Edad: 6 meses – 17 años Más del 50% eran niñas La mayoría eran blancas no hispanas (>58%)	2019 - 2020
Yildirim I, et al. 2021	Atlanta, Georgia. EE. UU.	Estudio de casos y controles.	N = 14.596 Excluidos: 13.572 N total = 1024	Edad: 6 meses – 18 años Media edad: 5.9 años Hombres: 51.5%	5 años (2012 – 2017)

				Etnia: 55.4% negros no hispanos, 17.1% hispanos, 20.7% blancos no hispanos, 6.8% otras.	
Escandell-Rico F, et al. 2023	España.	Estudio observacional de casos y controles.	N = 92	Sexo: 52.2% niños, 47.8 niñas. Edad: 63% 0-5 años, 37% 6-14 años.	2017 – 2018

N = tamaño muestral; EE. UU. = Estados Unidos.

Tabla 5. Características de los estudios revisados. Elaboración propia

Los 10 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión se revisaron en su totalidad. Las fechas de publicación de los artículos varían entre 2001 y 2024. En dichos artículos las muestras fueron desde 92 a 9200 participantes. Las características de los estudios revisados se resumen en la Tabla 5.

9.3. Análisis de los resultados de los estudios:

Las vacunas administradas en los distintos ensayos clínicos y estudios analizados fueron vivas atenuadas, inactivadas y tetravalentes. Se administraron en participantes sanos y en participantes con distintas patologías. Para cumplir con los objetivos de esta revisión y estudiar la eficacia de la vacuna contra la influenza, la tabla 6 muestra los resultados obtenidos por los diferentes estudios y ensayos analizados.

Espósito S, et al. (12) (2022) analizó la seguridad y la eficacia de la vacuna tetravalente QIV contra el virus de la influenza. El estudio se llevó a cabo en 56 centros pediátricos alrededor de Europa y Asia durante 3 temporadas de gripe entre el año 2017 y el 2020. La eficacia de la vacuna frente a cualquier cepa del virus fue del 54% y la eficacia frente a cepas antigénicamente coincidentes fue del 68%. 12 meses después de la vacunación los anticuerpos frente al virus de la gripe se mantuvieron más altos que previamente a la misma. Los participantes que fueron revacunados sufrieron fuertes respuestas inmunitarias. La seguridad fue equiparable a la vacuna de control.

Essink B, et al. (13)2022) analizó la seguridad y eficacia de la vacuna tetravalente QIVc y QIV. Se administraron de manera aleatoria 2:1 respectivamente una o dos dosis, dependiendo de la previa vacunación contra la gripe de los participantes. En total se evaluó la vacuna QIVc (tetravalente de cultivo celular) en 1092 participantes y la vacuna QIV en 575. El estudio se llevó a cabo en Estados Unidos durante el año 2019 y el 2020. La eficacia se evaluó frente a 4 cepas del virus de la gripe: A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata y B/Victoria. La eficacia vacunal general fue del 62.7%. En cuanto a la seguridad se informó fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) en el 6.8% y 6.9% de los participantes que recibieron las vacunas QIVc y QIV respectivamente. Los efectos adversos relacionados con la vacuna

más reportados (QIVc: 4.4% y QIV: 4.5%) por los participantes de ambos grupos fueron hematoma y enrojecimiento en el lugar de inyección.

McLean H, et al. (14) (2017) analizó la eficacia de la vacuna viva atenuada (LAIV4) y la vacuna inactivada (IIV). El estudio se llevó a cabo en Estados Unidos durante los años 2014 – 2015. La eficacia se evaluó frente a las cepas A/H3N2 y B/Yamagata. De los 1511 participantes, 427 (28%) fue positivo en gripe. Para la vacuna LAIV4 la eficacia general fue del 50%, del 30% frente a la cepa A/H3N2 y del 87% frente a la cepa B/Yamagata. Para la vacuna IIV la eficacia general fue del 39%, del 40% frente a la cepa A/H3N2 y del 29% frente a la cepa B/Yamagata. Las probabilidades de contraer gripe tanto en la vacuna LAIV4 y IIV fueron similares.

Loeb M, et al (15) (2010) realizó un ensayo clínico en 49 colonias Hutteritas en Canadá con el objetivo de evaluar si la vacunación antigripal en niños y adolescentes podría disminuir la transmisión del virus en sus comunidades. En el estudio participaron 947 niños y adolescentes a los que se le asignaron aleatoriamente la vacuna trivalente inactivada contra la gripe o una vacuna contra la hepatitis A a modo de control. Los resultados mostraron que la vacunación pediátrica tuvo un efecto protector significativo sobre los miembros no vacunados de la comunidad. El porcentaje de infección en colonias en las que se había administrado la vacuna antigripal fue del 3.1% mientras que, en colonias en las que se administró la vacuna control, fue del 7.6%. Estos porcentajes demuestran una efectividad protectora del 61% y una efectividad total del 59%. Además, durante el estudio no se reportaron efectos adversos graves asociados a la vacunación.

Pepin S, et al. (16) (2019) evaluó la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna antigripal tetravalente inactivada (IIV4) en niños de entre 6 y 35 meses. Los niños que recibieron la vacuna antigripal obtuvieron una tasa de infección por cualquier influenza A o B del 4.8% mientras que en el grupo placebo fue de un 9.8% lo que indicó un 50.98% de eficacia. La eficacia desglosada en las distintas cepas de gripe fue: A(H1N1) del 74.98%, B/Yamagata del 58.7%, A(H3N2) del 48.5% y B/Victoria del 39.95%. La vacuna generó una gran respuesta de anticuerpos, más del 87% de los niños vacunados presentaron un

aumento notable de los anticuerpos frente a todas las cepas incluidas. Compara con la vacuna trivalente, la tetravalente mostró una inmunogenicidad superior especialmente frente a la cepa B (Victoria o Yamagata). En cuanto a la seguridad, la vacuna fue bien recibida por los niños y resultó eficaz en la prevención de la infección por gripe.

Niang M, et al. (17) (2021) llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado en una región rural de Senegal. Como objetivo del estudio se planteó evaluar tanto la efectividad directa como la indirecta de la vacuna trivalente inactivada contra la gripe en niños de entre 6 meses y 10 años. En el segundo año de estudio (primer año evaluado) la efectividad directa de la vacuna antigripal fue del 56% y la indirecta del 35%. En el tercer año de estudio (segundo evaluado) la efectividad directa fue del 43% mientras que la indirecta fue del 25%. En general, la efectividad total de la vacuna durante el segundo año fue del 43% y del 34% el tercer año. El estudio concluyó en que la vacunación masiva infantil en zonas rurales puede contribuir a proteger tanto a vacunados como a no vacunados.

Sullender W, et al. (18) (2019) realizó un estudio para evaluar la eficacia de la vacunación infantil contra la influenza en tres aldeas de India. Se asignaron 3208 hogares totales entre 2009 y 2012 y se vacunaron en total 4345 niños (2132 con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (IIV3) y 2213 con la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV) como vacuna de control). Durante los 3 años de estudio se observó, según los resultados, que la eficacia de la vacuna antigripal varió. En el primer año la eficacia total fue del 25.6% y del 14.5% para el subtipo influenza A(H1N1)pdm09. El segundo año la eficacia total aumentó a 41% y para el subtipo influenza A(H3N2) fue de 64.5%. Por último, el tercer año la eficacia total alcanzó su punto más alto con un 74.2% mientras que para el subtipo influenza B la eficacia fue del 76.5%. La protección indirecta a los miembros no vacunados del hogar de los niños solo fue relevante el tercer año de vacunación con una eficacia del 38.1%. Respecto a la seguridad de la vacuna, tanto los vacunados con IIV3 como los vacunados con IPV presentaron efectos adversos similares (fiebre y dolor local en el lugar de punción). El estudio concluyó que la vacunación infantil con IIV3 tiene una eficacia variable pero significativa en cuanto a la protección directa contra el virus de la gripe.

Olson, et al. (19) (2024) analizó la eficacia de la vacuna contra la gripe potencialmente mortal en niños en Estados Unidos. Se realizó entre 2019 y 2020 y fue un estudio de casos y controles. El estudio se realizó con 159 pacientes con gripe críticos y 132 controles. La efectividad de la vacuna contra la gripe crítica fue del 63% y fue similar en cualquier edad estudiada (entre 6 meses y 17 años). La efectividad fue mayor contra la influenza potencialmente mortal siendo del 75% contra la misma mientras que, contra la gripe no potencialmente mortal, fue del 57%. Por otra parte, contra los virus A/H1N1 que coincidían con los antígenos de la vacuna la efectividad fue del 78%. Sin embargo, contra la misma cepa de influenza pero que no coincidían los antígenos fue del 47%. Por último, frente a la cepa B/Victoria, que no coincidían con la vacuna, la efectividad fue del 75%.

Yildirim I, et al. (20) (2021) analizó la eficacia de la vacuna mediante un estudio de casos y controles en la prevención de hospitalizaciones. El estudio se realizó en Atlanta, Georgia, Estados Unidos durante 5 años (2012 – 2017). El estudio comenzó con 14596 participantes de los que 1017 fueron positivos en gripe. Tras las exclusiones, el estudio se terminó realizando con 512 casos positivos en gripe y otros 512 controles negativos. La media de la edad era de 5.9 años, 497 eran mujeres, 567 eran negros no hispanos y 654 niños no estaban vacunados. Entre los casos positivos predominó durante las 5 temporadas la cepa A del virus de la influenza que representaba el 72.3%. La eficacia de la vacuna en la prevención de las hospitalizaciones relacionadas con la gripe fue del 51.3% variando levemente según la temporada. La eficacia general fue del 54.7% contra la cepa A y, contra la cepa B, del 37.1%

Escandell-Rico F, et al. (21) (2023) analizó la eficacia de la vacuna antigripal para prevenir la gripe grave. El análisis se realizó mediante un estudio observacional de casos y controles durante los años 2017 - 2018. Hubo 92 participantes ingresados por sospecha de gripe A de los que 48 eran niños. El rango de edad fue de 6 meses a 14 años siendo la mayoría (58) del rango de edad de 6 meses a 5 años. En cuanto a la comorbilidad de los participantes: 25 sufrían de asma, 21 diabetes mellitus, 14 eran inmunodeprimidos y 10 convivientes con grupos de riesgo. La tasa de ataque de la gripe A por cada 100 habitantes fue de 0,21 y la eficacia general de la vacuna del 26% para la prevención de casos graves.

TÍTULO	AÑO Y AUTOR	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6–35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study	Espósito S, et al. 2022	Eficacia general: 54%. Eficacia frente a cepas antigénicamente coincidente: 68%. Seguridad equiparable al grupo de control.	La vacunación con QIV fue bien tolerada y eficaz para proteger a los niños de 6 a 35 meses contra la influenza.
Safety and Immunogenicity of Cell-Based Quadrivalent Influenza Vaccine: A Randomized Trial	Essink B, et al. 2022	Eficacia general: 62.7% Evaluada frente a 4 cepas: A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata y B/Victoria Efectos adversos más comunes: fiebre, irritación y hematoma local.	QIVc fue bien tolerada y las respuestas inmunitarias fueron similares a las de QIV en niños de 6 a 47 meses de edad.
Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014–2015 season	McLean H, et al. 2017	<u>LAIV4</u> eficacia general: 50%. 30% frente a A/H3N2. 87% frente a B/Yamagata. <u>IIV</u> eficacia general: 39%.	LAIV4 y IIV proporcionaron una protección similar contra la cepa A(H3N2). LAIV4 proporcionó una protección significativamente

		40% frente a A/H3N2. 29% frente a B/Yamagata	mayor que la IIV contra B/Yamagata.
Effect of Influenza Vaccination of Children on Infection Rates in Hutterite Communities. A Randomized Trial	Loeb M, et al. 2010	Efectividad protectora del 61% Efectividad total del 59% Cobertura vacunal 83% con la vacuna antigripal y 79% con la vacuna contra la hepatitis A (grupo de control) Seguridad: no efectos adversos graves registrados	La vacuna inactivada antigripal en las comunidades Hutteritas de Canadá redujo significativamente la incidencia de la gripe. Además, demostró una efectividad protectora o indirecta.
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	Pepin S, et al. 2019	Eficacia general: 50.98% Por tipo de virus: - A(H1N1): 75% - A(H3N2): 49% - B/Yamagata: 59% - B/Victoria: 40%	La vacuna tetravalente inactivada fue segura, inmunogénica y eficaz en niños de entre 6 y 35 meses. De manera especial frente a cepas concordantes con la vacuna.

		Además, la vacuna resultó ser de una excelente seguridad.	
Estimates of Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness Among Children in Senegal: Results From 2 Consecutive Cluster-Randomized Controlled Trials in 2010 and 2011	Niang M, et al. 2021	Efectividad total: - 2º año: 43% - 3er año: 34% Efectividad directa: - 2º año: 56% - 3er año: 43% Efectividad indirecta: - 2º año: 35% - 3er año: no significativa	La vacuna trivalente antigripal tiene una eficacia moderada en la prevención de la enfermedad. Además, puede tener cierta efectividad indirecta a nivel de la comunidad en la que se administra.
Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in rural India: a 3-year cluster-randomised controlled trial	Sullender W, et al. 2019	2009-2010: - Eficacia IIV3: 25.6% - Subtipos; A(H1N1)pdm09: 14.5% 2010-2011: - Eficacia IIV3: 41%	La vacuna contra la influenza IIV3 tiene una protección directa variable. Protección indirecta significativa el año con mayor eficacia directa.

		- Subtipos; A(H3N2): 64.5% 2011-2012: - Eficacia IIV3: 74.2% - Subtipos; B: 76.5% - Eficacia indirecta: 38.1% Seguridad: reacciones adversas comunes entre grupo control y grupo con IIV3 (fiebre y dolor local)	
--	--	--	--

LAIV4: vacuna contra la influenza atenuada con virus vivos.

IIV: vacuna con virus vivo inactivado.

IIV3: vacuna trivalente inactivada contra la influenza

QIV: vacuna tetravalente contra la gripe.

QIVc: vacuna tetravalente de cultivo celular de influenza.

A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata, B/Victoria: diferentes cepas de influenza.

Tabla 6. Análisis de los ensayos clínicos. Elaboración propia.

TÍTULO	AÑO Y AUTOR	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Vaccine Effectiveness Against Life-Threatening Influenza Illness in US Children	Olson, et al. 2024	Eficacia contra gripe crítica: 63%. Eficacia contra la gripe potencialmente mortal: 75% Eficacia contra la gripe no potencialmente mortal: 57% Eficacia contra la cepa A/H1N1 coincidente: 78%, y no coincidente: 47% Eficacia contra la cepa B/Victoria no coincidente: 75%	Durante una temporada en la que predominaban los virus de la influenza que no coincidían antigénicamente con las vacunas, la vacunación se asoció con una reducción del riesgo de gripe crítica y potencialmente mortal en los niños.
A Retrospective Test-Negative Case-Control Study to Evaluate Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Children	Yildirim I, et al. 2021	Eficacia de la vacuna en la prevención de hospitalizaciones: 51.3% Eficacia contra la cepa A: 54.7% Eficacia contra la cepa B: 37.1%	La vacunación reduce el riesgo de hospitalización pediátrica relacionada con la gripe más del 50% durante las 5 temporadas estudiadas.

Efectividad de la vacuna antigripal para prevenir la gripe grave	Escandell-Rico F, et al. 2023	Eficacia general de la vacuna antigripal para prevenir la gripe grave: 26%	Eficacia vacunal no muy elevada para prevenir casos graves en niños. Mayor protección contra la infección y redujo, en menor medida, la gravedad de pacientes hospitalizados
--	-------------------------------	--	--

Tabla 7. Análisis de los estudios de casos y controles. Elaboración propia.

10. DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática es actualizar la información sobre la eficacia y seguridad de la vacuna antigripal en la edad pediátrica ya que es importante para los grupos con más riesgo y su relación con las tasas de complicaciones o enfermedades graves.

En esta revisión se han empleado 6 estudios que, tras su análisis, invitan a la búsqueda de más ensayos clínicos que reporten la eficacia y seguridad de la vacuna antigripal. El virus de la influenza es culpable de una importante morbilidad y mortalidad y aproximadamente entre un 20 y un 30% de los niños se infectan anualmente. Además, a esto se le suma que los niños pequeños tienen mayor riesgo de complicaciones e incluso la muerte.(16)

Por otra parte, en cuanto a la transmisión del virus de la gripe, los niños cumplen un papel importante y, por lo tanto, una eficacia considerable en la vacuna antigripal proporcionaría tanto protección directa como protección indirecta de la población en general.

De los estudios analizados es destacable el realizado por Essink B, et al., que evalúa y se muestra que la vacuna QIV produce una respuesta de anticuerpos frente a 4 cepas distintas de la gripe (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata) con una eficacia general del 62.7% (13). Además, se mostró una buena tolerancia frente a esta vacuna coincidiendo con el estudio realizado por Espósito S, et al. (12).

Sin embargo, en el estudio de la eficacia de la gripe en la prevención de complicaciones graves de la misma, según la investigación realizada por Escandell-Rico F, et al., la vacuna tenía una escasa eficacia, concretamente de un 26% (21). Pese a ser tan baja la eficacia para prevenir casos graves de gripe, en ese estudio se afirma una notoria protección contra la infección y, por lo tanto, se recomienda la administración de la vacuna en pacientes pediátricos, especialmente si se encuentran en grupos de riesgo.

Respecto a los estudios para comprobar la eficacia para la prevención de complicaciones, en todos ellos se dan diferencias en los resultados, pese a que hay que tener en cuenta que los métodos para realizar cada estudio varían entre ellos (19-21).

Dentro de los estudios analizados se encontraron 7 ensayos clínicos (12-18) y 3 estudios de casos y controles (19-21). Pese a que con la revisión de dichos artículos se encuentran distintos tipos de intervenciones para el estudio y medidas de resultados variables, se puede comprobar la variabilidad en la epidemiología de la gripe y de sus complicaciones graves y, por ello, la vacunación frente al virus de la influenza es importante para la salud pública.

En cuanto a las limitaciones de esta revisión en primer lugar destacamos la inclusión de artículos únicamente en inglés y español lo que puede haber excluido otra evidencia destacable. Por otro lado, al existir diferentes tipos de metodologías en los estudios revisados aumenta la dificultad para extraer una conclusión clara. Además, y para finalizar, pese a haber efectuado una búsqueda de evidencia científica extensa es posible que estudios relevantes se hayan excluido involuntariamente.

Por último, los próximos investigadores deberían alcanzar un acuerdo para investigar la eficacia y seguridad de la vacuna antigripal en distintos lugares, pero empleando las mismas herramientas de medida de los resultados para sacar una conclusión más concreta acerca del estudio.

11. CONCLUSIONES

La vacuna antigripal se ha estudiado en diversos contextos, pese a existir un consenso general sobre su uso, su eficacia puede variar de manera considerable en función de los estudios revisados. Dicha variabilidad se da por diversos factores (cepas circulantes, grupo étnico evaluado, condiciones de las investigaciones...). En el ámbito de la pediatría las diferencias pueden ser mayores ya que no siempre se emplean los mismos calendarios vacunales ni se administran las mismas dosis, lo cual influye en la respuesta inmune generada por los pacientes.

En cuanto a la seguridad de la vacuna contra la gripe, la evidencia es positiva. Los estudios revisados coinciden en que es una práctica segura con un riesgo bajo. Los efectos adversos suelen ser leves y transitorios. Los efectos adversos graves son muy infrecuentes.

La revisión de los 10 artículos seleccionados permite observar la disparidad de los resultados sobre la eficacia de la vacuna. Esta variabilidad no permite establecer conclusiones firmes sobre la efectividad real y, por tanto, surge la necesidad de realizar más estudios y de un modo más estandarizado. Sin embargo, pese a las diferencias en los resultados sobre la eficacia, la mayoría de los estudios revisados coinciden en la importancia de la vacuna como herramienta de prevención de la gripe.

En resumen, la vacunación antigripal es una intervención segura y necesaria dentro de las estrategias de prevención de la salud pública. El uso de la vacuna debe seguir ajustándose a la evidencia científica más reciente y teniendo en cuenta los factores contextuales de cada estudio realizado.

Para la realización de futuras investigaciones, sería interesante el desarrollo de estudios multicéntricos, incluyendo diversas poblaciones en distintos contextos geográficos. Es fundamental seguir con la investigación sobre la seguridad y eficacia de la vacuna antigripal, también a largo plazo, para aumentar la evidencia disponible y, por tanto, guiar decisiones en salud pública.

12. CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. García-García J, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública.
2. Farmacéutico Á, Rosas MR. Gripe y resfriado Clínica y tratamiento Educación sanitaria. Vol. 27, OFFARM. 2008.
3. Moreno Muñoz G, Álvarez Lerma F, Rodríguez Oviedo AH, Santos ED. Programa de Doctorado en Medicina. Barcelona; 2022.
4. Iraisia Mota Rojas Tutora X, ^a Isabel Muñoz Barroso DM. El virus de la gripe: Patógeno emergente y reemergente. 2014.
5. López-Medrano F, Alfayate S, Carratalà J, Chamorro-Camazón J, Cordero E, Cruz-Cañete M, et al. Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2023 Feb 1;41(2):111–22.
6. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. Vol. 5, *Lancet Infectious Diseases*. 2005. p. 718–25.
7. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C, et al. Oseltamivir for the treatment of influenza in children and adolescents. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 May 1;90(5):317.e1-317.e8.
8. About I, Ferwerda G, de Groot R. Influenza vaccination in kids, are you kidding me? *Journal of Infection*. 2014 Jan 1;68(SUPPL1).
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
10. CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica.
11. PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica.
12. Esposito S, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, van de Witte S. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6–35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study. *Vaccine*. 2022 Apr 20;40(18):2626–34.
13. Essink BJ, Heeringa M, Jeanfreau RJ, Finn D, Matassa V, Edelman J, et al. Safety and Immunogenicity of Cell-Based Quadrivalent Influenza Vaccine: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2022 Nov 1;150(5).
14. McLean HQ, Caspard H, Griffin MR, Poehling KA, Gaglani M, Belongia EA, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014–2015 season. *Vaccine*. 2017 May 9;35(20):2685–93.
15. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJD, et al. Effect of Influenza Vaccination of Children on Infection Rates in Hutterite Communities A Randomized Trial [Internet]. 2010. Available from: www.jama.com

16. Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, 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 Mar 22;37(13):1876–84.
17. Niang MN, Sugimoto JD, Diallo A, Diarra B, Ortiz JR, Lewis KDC, et al. Estimates of Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness among Children in Senegal: Results from 2 Consecutive Cluster-Randomized Controlled Trials in 2010 and 2011. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Jun 15;72(12):E959–69.
18. Sullender WM, Fowler KB, Gupta V, Krishnan A, Ram Purakayastha D, Srungaram VLN R, et al. Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in rural India: a 3-year cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2019 Jul 1;7(7):e940–50.
19. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Feldstein LR, Novak T, Weiss SL, et al. Vaccine Effectiveness Against Life-Threatening Influenza Illness in US Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Jul 15;75(2):230–8.
20. Yildirim I, Kao CM, Tippet A, Suntarattiwong P, Munye M, Yi J, et al. A Retrospective Test-Negative Case-Control Study to Evaluate Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Nov 15;73(10):1759–67.
21. Escandell-Rico FM, Pérez-Fernández L, Puche JR. Effectiveness of the flu vaccine to prevent severe flu. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2023 Jan;98(1):60–2.