

Recomendaciones de vacunación frente a la gripe en población infantil de 6 a 59 meses

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2022

Octubre 2022



Elaboración del documento

Grupo de trabajo de gripe infantil (GT-GI):

- Aurora Limia Sánchez y Carmen Olmedo Lucerón. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad (MS).
- José Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario. Ministerio de Sanidad
- Luis Carlos Urbiztondo Perdices. Consultor Externo. Ministerio de Sanidad
- Agustín Portela Moreira y Alicia Pérez González. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Amparo Larrauri Cámara y Clara Mazagatos Ateca. Centro Nacional de Epidemiología (CNE).
- Manuel García Cenoz. Miembro Ponencia de Vacunas-Navarra
- David Moreno Pérez. Miembro Ponencia de Vacunas-Andalucía
- Rosa María Álvarez Gil. Técnico de Vacunas-Galicia
- Jaime Jesús Pérez. Miembro Ponencia de Vacunas-Murcia
- Antonia María Galmés Truyols. Miembro Ponencia de Vacunas-Baleares
- Montserrat Martínez Marcos. Miembro Ponencia de Vacunas-Cataluña
- M^a Dolores Lasheras Carbajo y Soledad Cañellas Llabrés. Miembros Ponencia de Vacunas-Madrid
- Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria. Pediatría. Hospital Germans Trias i Pujol
- Jesús Ruiz Contreras. Pediatría. Hospital 12 de octubre
- Pablo Cabrera Álvarez (Universidad de Essex) y Celia Díaz Catalán (Universidad Complutense). Expertos en Sociología y Comunicación
- Cesar Cierco Seira. Universidad de Lleida. Experto en Régimen Jurídico de la Vacunación
- David Cantarero Prieto. Economía de la Salud-AES-Idival Valdecilla.

Coordinación del documento y del Grupo de trabajo: Aurora Limia Sánchez

Los miembros del GT-GI declaran no tener conflictos de interés en relación con los temas tratados en este documento

Apoyo en labores administrativas: Laura Molinera Gómez

Revisión y aprobación

Revisado y aprobado por la Ponencia de Registro y Programa de Vacunaciones el 14 de junio y 13 julio de 2022

Revisado y aprobado por la Comisión de Salud Pública el 20 de octubre de 2022

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a gripe en población infantil de 6 a 59 meses de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022

Índice

Acrónimos	4
Resumen en lenguaje sencillo	5
<i>Summary in lay language</i>	5
Resumen ejecutivo	6
<i>Executive summary</i>	7
1. Introducción	8
2. Metodología	9
3. Agente causal, carga de enfermedad y complicaciones de la gripe en la población infantil....	9
3.1. Agente causal y características epidemiológicas	9
3.2. Carga global de la enfermedad y complicaciones	10
3.3. Carga de enfermedad de la gripe en la población infantil en España.....	16
3.4. Conclusiones.....	23
4. Vacunas frente a gripe en población infantil	24
4.1. Breve historia de las vacunas frente a la gripe.....	24
4.2. Tipos de vacunas disponibles frente a gripe con indicación infantil.....	24
4.3. Pauta de vacunación según las fichas técnicas	25
4.4. Interacción con otros medicamentos y coadministración con otras vacunas	26
4.5. Contraindicaciones.....	27
4.6. Particularidades de la autorización de las vacunas de gripe en cada grupo de edad.....	28
4.7. Eficacia demostrada en estudios clínicos realizados en población infantil	28
4.8. Efectividad y seguridad pos-comercialización. Protección comunitaria.....	30
4.9. Conclusiones.....	36
5. Recomendaciones de vacunación	36
5.1. Recomendaciones internacionales: OMS y ECDC	36
5.2. España	37
5.3. Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y países de la Unión Europea.....	37
5.4. Conclusiones.....	41
6. Repercusiones de la modificación en el calendario	42
7.1 Impronta de la primera exposición a la gripe	42
7.2 Repercusiones sobre la gestión del programa y la percepción por la población.....	44
7.3 Conclusiones.....	44
7. Aspectos éticos-legales de la vacunación infantil frente a la gripe	45
7.1. Conclusiones.....	45
8. Aceptación de la vacunación infantil contra la gripe	46
8.1. Un marco general de la aceptación de la vacunación.....	46
8.2. Aceptación de la vacuna infantil frente a la gripe estacional en otros países	47
8.3. Conclusiones.....	48
9. Evaluación económica	48
9.1. Introducción	48
9.2. Evaluaciones económicas realizadas en España	49
9.3. Evaluaciones económicas realizadas en otros países	51
9.4. Conclusiones.....	53
10. Consideraciones clave	53
11. Propuesta de recomendaciones y priorización	54
12. ANEXO. Eficacia de las vacunas antigripales con indicación en la población pediátrica	56
13. Bibliografía	61

Acrónimos

ACIP	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (siglas en inglés)
AP	Atención Primaria
ARN	Ácido ribonucleico
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centros para el control y prevención de las enfermedades (siglas en inglés)
CGHCG	Vigilancia de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe
CHosp	Vigilancia de casos hospitalizados de gripe
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CK	Enzima muscular creatinacinasa
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CSP	Comisión de Salud Pública
ECDC	Centro europeo para el control y prevención de las enfermedades (siglas en inglés)
ELISA	Enzimoinmunoanálisis de adsorción (siglas en inglés)
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EV	Efectividad vacunal
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (siglas en inglés)
GT-GI	Grupo de Trabajo de Gripe en población infantil
GMT	Media geométrica del título de anticuerpos
HA	Hemaglutina
IC	Intervalo de confianza
IIV	Vacuna inactivada (siglas en inglés)
IIV3	Vacuna trivalente inactivada (siglas en inglés)
IIV4	Vacuna inactivada tetravalente (siglas en inglés)
ILI	Infección de tipo gripal- <i>Influenza-like illness</i> (siglas en inglés)
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRA	Infección Respiratoria Aguda
ISCIH	Instituto de Salud Carlos III
LAIV	Vacuna intranasal de virus vivos atenuados (siglas en inglés)
LAIV4	Vacuna intranasal de virus vivos atenuados (siglas en inglés)
LCR	Recolección de líquido cefalorraquídeo (siglas en inglés)
NA	Neuraminidasa
NACI	Comité Consultivo Nacional de Inmunización de Canadá (siglas en inglés)
OMA	Otitis media aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Prueba de proteína C reactiva
POA	Pecado original antigénico
PP	Por Protocolo
RCEI	Razón coste-efectividad incremental
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia de la Salud Pública
SAGE	Grupo de Expertos para Asesoramiento Estratégico (siglas en inglés)
ScVGE	Sistema centinela de Vigilancia de Gripe
SNS	Sistema Nacional de Salud
SVGE	Vigilancia de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe
VIT	Vacuna trivalente inactivada
VIT4	Vacuna inactivada tetravalente
VRS	Virus respiratorio sincitial
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
UFF	Unidades de focos fluorescentes

Resumen en lenguaje sencillo

La gripe es una enfermedad que causa cada año una importante carga de enfermedad a nivel mundial, y de forma específica en la población infantil, ocasionando además frecuentes complicaciones. Pese a que la mortalidad en menores de 15 años es mínima, en España causa un elevado número de visitas médicas a Atención Primaria, uso de antibióticos, hospitalizaciones e ingresos hospitalarios.

Existen cinco vacunas comercializadas en España, todas ellas con un buen perfil de seguridad y una eficacia aceptable. Los beneficios en salud de la vacunación en la vida real varían en función de la vacuna utilizada y de los virus de la gripe específicos que circulen cada temporada.

Los organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) recomiendan la vacunación frente a la gripe en la población infantil entre 6 y 59 meses, así como en varios países de nuestro entorno. En España, actualmente se recomienda la vacunación de la gripe en la población infantil con condiciones de alto riesgo, alcanzándose bajas coberturas.

Tras realizar una revisión de la literatura científica y una evaluación de la de la vacunación frente a gripe en la población infantil entre 6 y 59 años, se recomienda su incorporación en el calendario de vacunación. Además, con la finalidad de alcanzar buenas coberturas en la implantación del programa, se recomienda la utilización de una sola dosis, también en aquellas personas no vacunadas previamente. Se mantiene la recomendación de vacunación a la población infantil con más de 59 meses de edad y con condiciones de riesgo, así como a sus contactos estrechos.

Summary in lay language

Influenza is a disease that causes a significant burden of disease worldwide every year, and specifically in the child population, also causing frequent complications. Although mortality in children under 15 years of age is very low, in Spain it causes a high number of medical visits to Primary Care, use of antibiotics and hospital admissions.

There are five vaccines marketed in Spain, all of them with a good safety profile and acceptable efficacy. The actual health benefits of vaccination range depending on the vaccine used and the specific flu viruses circulating each season.

International organizations, such as the World Health Organization (WHO) or the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) recommend vaccination against influenza in children between 6 and 59 months, as well as in several countries of our environment. In Spain, flu vaccination is currently recommended for children with high-risk conditions, reaching low coverage.

After conducting a review of the scientific literature and an evaluation of vaccination against influenza in children between 6 and 59 months of age, its incorporation into the vaccination schedule is recommended. In addition, in order to achieve good coverage in the implementation of the program, the use of a single dose is also recommended in those people not previously vaccinated. The vaccination recommendation is maintained for children over 59 months of age and with risk conditions, as well as their close contacts.

Resumen ejecutivo

La gripe es una enfermedad infecciosa muy prevalente, que causa un número significativamente elevado de hospitalizaciones, visitas médicas y consumo de antibióticos en la población infantil. Las complicaciones más frecuentes son sobre todo respiratorias, como la obstrucción bronquial y la neumonía, y también la otitis media aguda. Además, hay otras complicaciones poco frecuentes, como encefalitis o miocarditis, pero que pueden ser graves y dejar secuelas o fallecimientos. La letalidad es mínima en menores de 15 años, pero el 95% de los que fallecen tienen menos de 5 años. En España, la población menor de 5 años tiene altas tasas de gripe y se estiman (a partir de los datos de 7 temporadas) 50.000 casos de gripe confirmada al año en Atención Primaria, 4.000 hospitalizaciones, 800 casos graves, 250 ingresos en UCI y 8 defunciones intrahospitalarias. La mayoría de las personas menores de 5 años que fallecieron tenían uno o más factores de riesgo, así como casi la mitad de los ingresos en la UCI.

En España hay comercializadas cuatro vacunas inactivadas y una atenuada con indicación en población infantil. Todas ellas han demostrado ser eficaces y tener un perfil de seguridad aceptable. Según las fichas técnicas, la pauta de vacunación en población infantil de 6-59 meses es de una dosis, excepto si no existen antecedentes de vacunación antigripal previa, que es de dos dosis. La efectividad (entre un 40% y un 80% aproximadamente) varía en función de la vacuna utilizada y los subtipos circulantes y es mayor frente a hospitalización y en la población infantil de menor edad. Si bien la pauta de dos dosis muestra una mayor efectividad, la mejor aceptabilidad de una dosis hace necesario considerar la administración de una sola dosis también en la población infantil que se vacuna por primera vez.

En España, se recomienda la vacuna de gripe en la población infantil con condiciones de alto riesgo de enfermedad grave a partir de los 6 meses de edad, alcanzándose coberturas del 15-20% según la temporada. Tanto la OMS como el ECDC y bastantes países de nuestro entorno recomiendan la vacunación sistemática anual de la población infantil.

Este documento tiene como objetivo evaluar la incorporación de la vacunación sistemática frente a gripe en la población infantil entre 6 y 59 meses. Se ha revisado la epidemiología de la enfermedad, las características de las vacunas, las recomendaciones a nivel internacional y en países de nuestro entorno, así como los aspectos ético-legales y de aceptación de su incorporación. Finalmente, se revisó el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a la gripe en esta población, incluyendo el estudio específico realizado en España.

Teniendo en cuenta las consideraciones realizadas a partir de la revisión de la evidencia, se propone recomendar la vacunación sistemática frente a la gripe en la población infantil entre 6 y 59 meses. Con objeto de facilitar la logística y lograr mejores coberturas de vacunación, se recomienda la administración de una sola dosis de vacuna en todo el grupo de edad (6-59 meses) de población infantil sana, incluyendo los que se vacunan por primera vez. Sin embargo, en la población infantil con condiciones de riesgo se recomienda la administración de dos dosis en su primera vacunación. La vacunación se podrá iniciar por las cohortes de menor edad, ampliándose de manera progresiva, idealmente en dos temporadas.

Se mantiene la recomendación de vacunación a población infantil superior a 59 meses de edad con condiciones de riesgo y a sus contactos estrechos. Se incide en la importancia de desarrollar estrategias para reforzar la vacunación en estos grupos especialmente vulnerables para lograr mejores coberturas de vacunación.

Executive summary

Influenza is a highly prevalent infectious disease, which causes a significantly high number of hospitalizations, medical visits and antibiotic consumption in children. The most frequent complications are mainly respiratory, such as bronchial obstruction and pneumonia, and also acute otitis media. In addition, there are other rare complications, such as encephalitis or myocarditis, but these can be serious and cause aftereffects or death. Lethality is minimal in children under 15 years of age, but 95% of deaths are under 5 years of age. In Spain, the population under 5 years of age has high rates of influenza and it is estimated (based on data from 7 seasons) that there are 50,000 confirmed cases of influenza per year in Primary Care, 4,000 hospitalizations, 800 serious cases, 250 admissions to ICU and 8 in-hospital deaths. Most of the people under 5 who died had one or more risk factors, as did nearly half of ICU admissions.

In Spain, there are four inactivated vaccines and one attenuated vaccine for use in children. All of them have been shown to be effective and have an acceptable safety profile. According to the data sheets, the vaccination schedule for children aged 6-59 months should be one dose, except if there is no history of prior influenza vaccination, which should be two doses. The effectiveness (approximately between 40% and 80%) varies depending on the vaccine used and the circulating subtypes, and is higher when hospitalized and in younger children. Although the two-dose regimen shows greater effectiveness, the better acceptance of one dose makes it necessary to consider the administration of a single dose also in children who are vaccinated for the first time.

In Spain, the flu vaccine is recommended for children with conditions of high risk of serious illness from 6 months of age, reaching a coverage of 15-20% depending on the season.

The objective of this document is to evaluate the incorporation of systematic vaccination against influenza in the child population between 6 and 59 months. The epidemiology of the disease, the characteristics of the vaccines, the recommendations at the international level and in neighboring countries, as well as the ethical-legal aspects and acceptance of their incorporation have been reviewed. Finally, the cost-effectiveness of systematic vaccination against influenza in this population was reviewed, including the specific study carried out in Spain.

Taking into account the considerations made from the review of the evidence, it is proposed to recommend systematic vaccination against influenza in the child population between 6 and 59 months. In order to facilitate logistics and achieve better vaccination coverage, the administration of a single dose of vaccine is recommended for healthy children (6-59 months), including those who are vaccinated for the first time. However, in the child population with risk conditions, the administration of two doses in their first vaccination is recommended. Vaccination can begin with the younger cohorts, gradually extending, ideally in two seasons.

The recommendation for vaccination is maintained for children over 59 months of age with risk conditions and their close contacts. The importance of developing vaccination booster strategies in these especially vulnerable groups to achieve better vaccination coverage is emphasized.

1. Introducción

La gripe es una enfermedad infecciosa respiratoria causada por virus del género Influenza cuya máxima incidencia se observa en otoño e invierno. El período de incubación es de unas 48 horas y se transmite principalmente por el aire al toser y estornudar.

Suele ser una enfermedad autolimitada cuya sintomatología es similar con la de otras patologías respiratorias con las que suele confundirse, con una evolución habitual de alrededor de una semana, aunque algunos de los síntomas pueden durar entre dos y tres semanas. Algunos de los principales síntomas son fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, estornudos, tos intensa y persistente, rinorrea, lagrimeo y faringitis leve, aunque puede ser asintomática o con síntomas leves en más del 30% de los casos. Las personas adultas sanas infectadas pueden transmitir el virus desde un día antes hasta 5-7 días después de comenzar con los síntomas¹. Las personas oligosintomáticas también tienen un importante papel en la transmisión, aunque los síntomas no sean evidentes². La población infantil puede transmitir virus desde varios días antes del inicio de los síntomas hasta una o varias semanas después. Las personas inmunodeprimidas también pueden expulsar virus durante semanas o meses³.

Aunque las medidas higiénicas de prevención son fundamentales, la vacunación es la medida más efectiva para prevenir la gripe y sus complicaciones, y su objetivo fundamental es reducir la mortalidad y la morbilidad asociada a la enfermedad y su impacto en la comunidad. Cada año, la CSP acuerda los grupos de población en los que se recomienda la vacunación⁴, la cual se dirige fundamentalmente a proteger a las personas que tienen mayor riesgo de presentar complicaciones en caso de padecer la gripe, a las que pueden transmitir la enfermedad a otras que tienen un alto riesgo de complicaciones y a aquellas que, por su ocupación, proporcionan servicios esenciales en la comunidad. Entre estos grupos de población con mayor riesgo de complicaciones se incluye la población infantil, a partir de los 6 meses, con condiciones de riesgo, institucionalizada de manera prolongada y aquella con antecedentes de prematuridad.

Actualmente existen varias vacunas de la gripe de virus inactivados, de proteínas o atenuadas autorizadas en España. El Sistema Nacional de Salud proporciona las vacunas de manera gratuita a esos grupos de riesgo, iniciándose la campaña de vacunación a finales de octubre. En general, el virus de la gripe cambia de forma continua, lo cual, junto a la pérdida de inmunidad con el tiempo, obliga a vacunarse anualmente⁴. En función de los subtipos de virus que circulan cada temporada, la OMS recomienda la composición de la vacuna a utilizar para la siguiente temporada, y desde la EMA hay una recomendación para la Unión Europea. Se ha observado que, a pesar de no coincidir exactamente con los virus circulantes, la protección cruzada que proporciona, suele proteger de la enfermedad grave.

La actual pandemia de COVID-19 ha modificado el patrón epidemiológico de circulación y transmisión del virus de la gripe, probablemente debido a las medidas no farmacológicas utilizadas para el control de la COVID (mascarilla, higiene de manos, distanciamiento...), aunque habrá que ver cómo coexiste el SARS-CoV-2 con el virus de la gripe, el virus VRS y otros virus respiratorios en la medida que se retiren estas medidas de prevención. Por otro lado, debido al contexto pandémico se fijaron unos objetivos más ambiciosos del programa de vacunación frente a la gripe estacional (75% de coberturas en mayores y personal sanitario/sociosanitario y 60% en embarazadas –en las que la vacunación además protege al lactante- y personas con condiciones de riesgo) a fin de disminuir la presión al sistema asistencial y la posibilidad de coinfección de ambos virus, lo que puede multiplicar el riesgo de muerte. En las últimas dos temporadas se ha observado un importante aumento en las coberturas de vacunación frente a la gripe en todos los grupos diana de vacunación⁵. Además, se ha observado una mayor gravedad de la coinfección de gripe y COVID⁶ y hay datos que apuntan a una menor gravedad de COVID en personas vacunadas de gripe⁷, por lo que se considera importante la vacunación frente a ambas enfermedades, gripe y COVID, siguiendo las recomendaciones de las autoridades de Salud Pública.

Por otro lado, diferentes estudios de investigación indican claramente que hay que realizar especial énfasis en el papel del personal sanitario en la vacunación, por su doble papel en la transmisión y en la recomendación de la vacunación a los grupos diana, al ser un elemento esencial en la decisión de vacunarse frente a la gripe⁸.

En los últimos años, varios países de nuestro entorno han ampliado la vacunación frente a la gripe a otros grupos poblacionales, entre los que destaca la población infantil, al considerar la importante carga de enfermedad en este grupo y su implicación en la transmisión a otras poblaciones más vulnerables. Además, la OMS y el ECDC incluyeron desde la temporada 2012-2013 a la población entre 6 y 59 meses como prioritaria para la vacunación antigripal.

En este documento se evalúa la incorporación de la vacunación sistemática frente a gripe en la población infantil entre 6 y 59 meses, teniendo en cuenta principalmente el beneficio directo y el impacto en morbilidad individual.

Aunque en este documento se ha utilizado un lenguaje inclusivo, en ocasiones se utiliza la palabra “niños” para referirse tanto a niños como a niñas, con la idea de no complicar en exceso la redacción.

2. Metodología

Se ha partido del documento de Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación de España⁹, de las recomendaciones de vacunación frente a la gripe acordadas en el seno del CISNS, y del estudio “Vacunación frente a la gripe en población de 6 a 59 meses” solicitado por el Ministerio de Sanidad (aprobado en el Pleno del CISNS de 28 de octubre de 2020) y elaborado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Este trabajo contiene una revisión sistemática de la eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas en la población infantil, otra revisión sistemática de evaluaciones económicas, así como el desarrollo de un modelo matemático para la evaluación económica específica de la vacunación infantil en España¹⁰.

Además, se han realizado revisiones bibliográficas específicas en cada apartado, se han consultado guías, manuales, recomendaciones y documentos de posición de organismos considerados de referencia, así como las recomendaciones de vacunación en países de nuestro entorno y de sus comités técnicos asesores de vacunación. En cada apartado se detallan los estudios y recomendaciones más relevantes.

3. Agente causal, carga de enfermedad y complicaciones de la gripe en la población infantil

1.1. Agente causal y características epidemiológicas¹¹

La gripe estacional es una infección vírica aguda causada por el virus de la gripe, un virus ARN de la familia Orthomyxoviridae. Se trata de un virus con envuelta que contiene en la superficie del virión espículas proteicas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). En el interior de la envuelta se encuentra el material genético constituido por seis a ocho segmentos de ARN de cadena simple (o monocatenario) y con polaridad negativa. Hay cuatro tipos de virus de la gripe estacional: A, B, C y D, en función de la ausencia de reactividad serológica cruzada de los antígenos internos del virus. Los virus A y B son los que causan enfermedad relevante en humanos.

- Los causantes de las epidemias estacionales son los virus gripales de tipo A y B. Los virus de la gripe A se clasifican en subtipos en función de las combinaciones de dos proteínas de su superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Dependiendo de la HA y NA que

contienen, se establecen subtipos. Los subtipos actualmente circulantes en el ser humano son el A/H1N1 y el A/H3N2. El A/H1N1 también se conoce como A/H1N1pdm09, pues fue el causante de la pandemia de 2009 que posteriormente sustituyó al virus de la gripe estacional A/H1N1 que circulaba hasta entonces. Todas las pandemias conocidas han sido causadas por virus gripales de tipo A. Las proteínas HA y NA de diferentes subtipos no muestran reacción serológica cruzada.

- Los virus de tipo B no se clasifican en subtipos, pero los circulantes actualmente pueden dividirse en dos linajes: B/Yamagata y B/Victoria, aunque la circulación del linaje B/Yamagata en las dos últimas temporadas gripales ha sido prácticamente nula^{12,13}.
- Los virus de tipo C se detectan con menos frecuencia y suelen causar infecciones leves, por lo que carecen de importancia desde el punto de vista de salud pública.
- Los virus de tipo D afectan principalmente al ganado y no parecen ser causa de infección ni enfermedad en el ser humano.

El periodo de incubación (tiempo transcurrido entre la infección y la aparición de la enfermedad) es de unos 2 días, pero oscila entre 1 y 4 días.

Los síntomas principales de la gripe estacional consisten habitualmente en inicio súbito de fiebre, tos (generalmente seca), mialgias, artralgias, cefalea y dolor faríngeo, astenia y rinorrea abundante. Las personas pueden transmitir la gripe desde varios días antes del inicio de síntomas hasta una semana después.

Las personas con mayor riesgo de enfermedad grave o complicaciones son las embarazadas, los menores de 59 meses, personas con 65 y más años y los pacientes con enfermedades crónicas (cardíacas, pulmonares, renales, metabólicas, del desarrollo neurológico, hepáticas o hematológicas) o inmunodepresión (por VIH/sida, quimioterapia, corticoterapia o neoplasias malignas). También, el personal sanitario y sociosanitario, por su exposición a pacientes, tiene mayor riesgo de infectarse y de transmitir el virus a personas vulnerables.

Se calcula que las epidemias anuales causan en todo el mundo de 3 a 5 millones de casos graves y 290.000 a 650.000 muertes, la mayoría de ellas se producen en mayores de 65 años¹⁴. Los costes sanitarios, sociales o laborales también son muy elevados¹⁵.

La gripe estacional se transmite fácilmente al toser o estornudar en distancias inferiores a un metro, y a través de las gotículas infecciosas, con mayor propagación en entornos cerrados; también se transmite a través de las manos contaminadas con secreciones infectadas. En los climas templados, las epidemias estacionales se producen sobre todo durante el invierno, mientras que en las regiones tropicales pueden aparecer durante todo el año, produciendo brotes más irregulares.

Para prevenir la transmisión se recomienda cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo al toser y realizar higiene de manos frecuentemente. Además de estas medidas, la mejor herramienta de prevención es la vacunación.

1.2. Carga global de la enfermedad y complicaciones

La carga global de la gripe en la infancia es difícil de estimar. Primero, menos de un tercio de los casos son diagnosticados con pruebas de laboratorio¹⁶. Por otra parte, a veces se manifiesta con complicaciones (tabla 1) en las que la etiología por virus de la gripe puede pasar desapercibida^{17,18}.

La gripe causa un aumento significativo de hospitalizaciones, visitas médicas y consumo de antibióticos en la población infantil sana. Se ha estimado que durante la temporada de gripe en los países de clima templado el exceso de hospitalizaciones en menores de 6 meses de edad, de 6 a 12 meses y de 1 a 3 años es 104, 50 y 19 por cada 10.000 niños/as, respectivamente¹⁹. Este exceso de hospitalizaciones en menores de 2 años de edad se ha constatado en otros estudios²⁰ y puede ser

hasta tres veces más alto en los países subtropicales²¹. Además, por cada 100 menores de la edad mencionada tienen lugar 6-15 visitas al sistema sanitario y se producen 3-9 prescripciones de antibióticos durante la temporada de la gripe. Otro estudio muestra que durante la temporada de la gripe se produce un exceso de entre 50 y 95 consultas ambulatorias y entre 6 y 27 visitas a urgencias por cada 1.000 menores¹⁶.

Aunque la población infantil con enfermedades de base tiene más riesgo de enfermedad grave y muerte, la realidad es que entre un 40% y un 50% de los niños y niñas que fallecen de gripe no presentan ninguna comorbilidad^{22,23,24}.

En un estudio de EE UU que incluía 7.293 menores hospitalizados por gripe a lo largo de 7 años, el 14% requirió ingreso en la UCIP, el 5% tuvo fracaso respiratorio y un 1% murió²⁵. Además, de las enfermedades subyacentes, la edad parece influir en la gravedad de la enfermedad, ya que los menores de 5 años, y particularmente los menores de 2 años, son quienes más riesgo tienen de hospitalización y muerte asociada a la gripe^{16,22,24,26}. De hecho, más del 95% de los que fallecen son menores de 5 años²².

Para estimar la carga global de la gripe en la población infantil debe tenerse en cuenta las complicaciones directas e indirectas de la enfermedad (tabla 1).

1.2.1. Utilización de recursos sanitarios de Atención Primaria y Urgencias

La gripe es un motivo habitual de consulta médica durante la época epidémica. La fiebre, asociada o no a sintomatología respiratoria, en población infantil de menor edad provoca numerosas consultas tanto en atención primaria como en urgencias²⁷. En un estudio realizado en Canadá se observó que, tras la incorporación de la vacunación universal frente a la gripe, las visitas ambulatorias y las visitas a urgencias asociadas a gripe disminuyeron un 55% y un 59%, respectivamente²⁸.

1.2.2. Consumo de antibióticos

Se ha demostrado que hay una correlación entre la circulación del virus de la gripe y el consumo de antibióticos^{29,30}. Se ha estimado que entre un 21 y un 25% de las personas con gripe recibe antibióticos^{31,32,33}. Además, por cada 100 menores tienen lugar 6-15 visitas y se producen 3-9 ciclos de antibióticos. De hecho, se ha calculado que un 10-30% del exceso de consumo ambulatorio de antibióticos durante el invierno ocurre cuando el virus de la gripe está circulando¹⁹. También se ha observado que el aumento en las coberturas de vacunación infantil frente a la gripe se relaciona con la disminución en el consumo de antibióticos³⁴.

En la provincia de Ontario en Canadá, después de la introducción de la vacunación universal frente a gripe se produjo una reducción del 64% (51-74%) en la prescripción de antibióticos por enfermedades respiratorias asociadas a la enfermedad³⁵. Se ha estimado que la vacunación antigripal evita 1 de cada 25 tratamientos antibióticos en infecciones de vías respiratorias altas en la temporada de la gripe⁷⁹.

1.2.3. Gravedad y mortalidad

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^{22,23,24}.

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-2³⁶.

Los factores de riesgo identificados que se asocian a ingreso en cuidados intensivos y a mortalidad son: presencia de enfermedades crónicas, síntomas neurológicos y/o diagnóstico de encefalopatía, sobreinfección bacteriana y shock séptico, sobre todo por *Staphylococcus aureus*, síndrome de distrés respiratorio, miocarditis, fallo renal, linfopenia, trombocitopenia e hipertransaminasemia^{37,38,39,40,41}.

En un estudio de personas en edad pediátrica hospitalizadas con gripe, las siguientes condiciones se asociaron a fallo respiratorio: enfermedades neurológicas o neuromusculares (OR, 6,0; IC95% 2,7-13,5) enfermedades pulmonares crónicas diferentes al asma (OR, 4,8; IC 95%, 1,5-15,1) y cardiopatía (OR, 4,0; IC 95%, 1,6-10,2)⁴².

Hasta un 14% de los niños y niñas que hospitalizaron por gripe llegan a necesitar ingreso en UCIP y un 5% desarrolla fracaso respiratorio¹⁵. Aproximadamente, el 80% de los que ingresan en UCIP con un proceso asociado a infección por gripe, presenta enfermedades crónicas⁴³.

Además de las comorbilidades, la edad parece influir en la gravedad de la enfermedad, ya que la población menor de 5 años y particularmente la menor de 2 años tiene más riesgo de hospitalización y muerte asociadas a gripe^{16,22,24,26,84,85}. De hecho, más del 95% de las personas en edad pediátrica que fallece son menores de 5 años²², aunque también se producen muertes en mayores de esta edad⁸⁸.

En EE UU, en las 10 temporadas previas a la pandemia COVID (2010-2011 a 2019-2020), fallecieron 1.327 niños/as por complicaciones relacionadas con la gripe⁴⁴. Los dos análisis más relevantes y recientes, procedentes de ese mismo país sobre mortalidad infantil relacionada con gripe, fueron publicados antes de la pandemia COVID-19, en 2013²³ y en 2018²⁴. En el más reciente, de 2018, la mediana de edad de las personas fallecidas fue de 6 años (rango intercuartílico: 2-12), más alta para aquellas con enfermedades de base que para las que no las presentaban (8 frente a 5 años). La incidencia anual fue de 0,15/100.000, más alta en el grupo etario menor de 6 meses (0,66/100.000), seguido de la correspondiente a la edad de 6-23 meses (0,33/100.00). La mitad de estos menores fallecidos no tenían comorbilidades²⁴.

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 base⁴⁵.

1.2.4. Complicaciones

Asma

En un estudio realizado en EE UU, el 22% de los niños y niñas que hospitalizaron por gripe padecía una exacerbación del asma²⁵. Una revisión sistemática con metanálisis ha demostrado que la vacunación antigripal reduce entre un 50 y un 78% los ataques de asma que necesitan la atención en urgencias u hospitalización⁴⁶. En EE UU se ha descrito un descenso de episodios de asma cuanto mayor es la tasa de vacunación en la infancia con asma⁴⁷.

Neumonía y otras complicaciones bacterianas

- *Neumonía*

Una de las complicaciones más frecuentes de la gripe tanto en la población infantil como adulta es la neumonía. Es un hecho bien comprobado que la mayoría de los pacientes que fallecieron en la pandemia de 1918-1919, lo hicieron por neumonía^{48,49,50}, fundamentalmente por *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, pero también por *Streptococcus pyogenes* y *S. aureus*. Posteriormente, esta asociación ha sido verificada en numerosas epidemias de gripe⁵⁰, entre ellas la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009, donde los estudios de autopsias en las personas fallecidas han demostrado que el 29% de ellas tuvieron una coinfección bacteriana, fundamentalmente causada por neumococo seguido de *S. pyogenes*, *S. aureus*, y *Haemophilus influenzae*⁵¹.

La frecuencia y gravedad de las coinfecciones bacterianas con la gripe se ha demostrado en varios estudios. En una revisión sistemática con metanálisis, la proporción de coinfección en los estudios que incluyeron al 64% de todos los pacientes, osciló entre el 11 y el 35%. Aproximadamente un tercio de las coinfecciones correspondieron a neumococo y *S. pyogenes*⁵².

En una revisión sistemática llevada a cabo entre 2009 y 2012 para analizar los desenlaces (*outcomes*) de la infección por el virus pandémico A/H1N1pdm09, la prevalencia de una coinfección bacteriana fue del 12% en menores hospitalizados que no precisaron ingreso en UCIP y del 16% en estudios de pacientes hospitalizados en planta o en UCIP. Por otra parte, en 16 estudios de pacientes ingresados en UCIP se identificó coinfección bacteriana en el 19% de los casos⁵³. Otro trabajo también demostró que durante la temporada 2009-2010 la incidencia de infecciones invasoras por neumococo fue hasta 14,8 (IC 95% 5-43,7) veces superior que las temporadas previas de 2006-2009⁵⁴.

La coinfección por *S. aureus* podría ser más frecuente en la población infantil que en la adulta. En un estudio realizado en los EE UU en menores de 18 años fallecidos por gripe, la neumonía fue la complicación más frecuente, apareciendo en un 51% de los casos. Hasta un 40% de los niños y niñas en los que se obtuvo un hemocultivo padecían una coinfección bacteriana. Casi la mitad de las infecciones bacterianas asociadas fueron debidas a *S. aureus*, seguidas por neumococo, *S. pyogenes*, enterococo y otras bacterias gramnegativas²³. En otro estudio también con población infantil, *S. aureus* fue la bacteria que con más frecuencia se aisló, seguida de *S. pyogenes* y bacterias gramnegativas. *S. aureus* se asoció frecuentemente a neumonía o síndrome de distrés respiratorio⁵⁵. En otro trabajo con población infantil hospitalizada con gripe, un 2% de los sujetos tuvo coinfección bacteriana, fundamentalmente por neumococo y *S. aureus*²⁵.

La asociación de gripe B con infección invasiva por *S. pyogenes* se ha demostrado en un estudio de series temporales en Canadá, que estimó que la gripe B podría ser la responsable del 8% de infecciones invasivas por esta bacteria⁵⁶.

Un estudio epidemiológico de casos y controles de menores con neumonía neumocócica grave encontró que el antecedente de síntomas de gripe en los 7-28 días previos fue más frecuente (OR 12,4; IC 95% 1,7 – 306) en aquellos con neumonía que en los controles. También fue más frecuente en los casos la existencia de serología positiva a la gripe (OR, 3,7; 1-18,1)⁵⁷. Otro estudio epidemiológico ha estimado un incremento de entre el 10 y el 20% en la incidencia de enfermedad neumocócica invasora durante la temporada de gripe⁵⁸.

Es muy posible, además, que en muchas ocasiones la coinfección virus/bacteria sea necesaria para que se produzca la neumonía. En Sudáfrica, la administración de una vacuna neumocócica conjugada nonavalente redujo un 31% (15-43%) la incidencia de neumonías víricas en la población infantil. En el caso concreto de la gripe A la reducción fue del 41% (13-60%), lo que según los autores evidencia la importancia de las coinfecciones víricas y bacterianas en la génesis de la neumonía⁵⁹. Recientemente, durante el confinamiento por la pandemia de COVID-19 se ha observado un descenso del 53% de enfermedad neumocócica invasiva en población infantil menor de 15 años, debido a la ausencia de actividad del virus de la gripe y un 40% adicional debido a la no circulación del virus respiratorio sincitial⁶⁰.

Todo lo anterior demuestra que la coinfección bacteriana es una complicación frecuente y muy grave que aumenta extraordinariamente el riesgo de muerte en una infección por virus de la gripe. De hecho, hasta un 24% de los menores que fallecen por gripe tienen una infección bacteriana asociada²².

Aunque no se conoce bien por qué la gripe predispone a las infecciones bacterianas en general y a las infecciones neumocócicas en particular, sí parece que se trata de una interacción favorecedora de las mismas. La infección por el virus de la gripe facilita la adquisición nasofaríngea del neumococo en la población infantil (OR, 2,19; IC95%, 1,02-4,69)⁶¹ y la colonización en la población adulta con antecedentes de síntomas de gripe⁶². Este hecho ha sido también comprobado en estudios experimentales en los que se ha descrito una sinergia entre bacterias y virus, al actuar estos últimos directamente sobre la superficie bacteriana, lo cual aumenta la adherencia de esta bacteria a las células epiteliales⁶³.

- *Otitis media aguda*

La infección por virus de la gripe, como la causada por otros virus respiratorios, predispone a la otitis media aguda (OMA). Hasta en un 42% de la población infantil con OMA se detecta el virus de la gripe en el oído medio⁶⁴. En un estudio, la vacuna inactivada redujo un 36% la frecuencia de OMA en la población infantil vacunada con respecto a la no vacunada⁶⁵. Sin embargo, en otro estudio, aleatorizado, doble ciego y con placebo, la vacunación antigripal con vacuna inactivada no redujo la incidencia de OMA⁶⁶. La vacuna viva atenuada intranasal, comparada con placebo en ensayos clínicos, redujo un 12,4% (2,0-21,6%) las OMA de todas las causas, en la infancia con 6-71 meses de edad⁶⁷. En otro estudio, la misma vacuna de virus vivos atenuados redujo un 30% los episodios de OMA febril con respecto a los participantes que recibieron placebo⁶⁸ y en otros el efecto parece ser incluso superior⁶⁹.

No se conoce el mecanismo por el que la gripe facilita la aparición de OMA, pero la instilación nasal del virus de la gripe en voluntarios humanos induce una caída de presión en el oído medio y un 25% de los sujetos desarrolla OMA⁷⁰. En un modelo murino, los ratones coinfectados con gripe y neumococo tuvieron mayor carga bacteriana, más inflamación y mayor pérdida de audición que los ratones infectados solo con neumococo^{71,72}.

- *Enfermedad meningocócica*

Varios estudios epidemiológicos de diferente naturaleza han demostrado una asociación de la gripe con un incremento de infecciones meningocócicas^{73,74}. Algunos de ellos están basados en la asociación temporal de brotes de enfermedad meningocócica tras brotes de gripe, mientras que otros son estudios serológicos que demuestran un incremento de seroconversión de gripe en personas con enfermedad meningocócica⁴⁷. No se conoce con exactitud el mecanismo de este fenómeno, pero la interacción de la neuraminidasa del virus gripal con la cápsula del meningococo aumenta su adhesión a las células epiteliales⁷⁵. En un estudio reciente publicado en Sudáfrica, se ha estimado que un 5% de las infecciones meningocócicas pueden atribuirse a la cocirculación con el virus de la gripe⁷⁶.

Complicaciones neurológicas

Se han descrito varias complicaciones neurológicas asociadas a la gripe, como meningitis, encefalitis, convulsiones, síndrome de Guillain Barré, mielitis transversa y otras^{18,23,77,78}. La más grave de todas ellas, es la encefalitis/encefalopatía, de la que existen varias formas^{79,80,81,82,83,84,85,86,87,88}, entre ellas la encefalitis necrotizante aguda. Esta entidad se describió inicialmente en Japón^{53,59,61}, donde en 1998-1999 se produjo un primer brote asociado a la gripe A (fundamentalmente H3N2) y a la gripe B, pero posteriormente se ha documentado en prácticamente todos los países^{52,54,55}. Esta complicación afecta preferentemente a menores de 5 años, con un pico de incidencia en los menores de un año, y los síntomas se desarrollan de forma muy aguda coincidiendo con el inicio de los síntomas de gripe o un día después. El cuadro progresa rápidamente apareciendo disminución de la conciencia, coma, vómitos y convulsiones. Muchos pacientes desarrollan fallo multiorgánico con aumento de transaminasas y alteraciones de la coagulación y en un pequeño porcentaje de ellos aparece hipoglucemia o hiperamonemia. Las alteraciones más frecuentes en la tomografía computerizada (TC) cerebral son edema y signos de encefalopatía necrotizante. La mortalidad es del 31,8%, y un 27,7% de las personas que sobreviven padecen secuelas⁵³. Aunque en algunos pacientes el virus de la gripe se detecta por PCR en el LCR⁸⁹ en la mayoría de ellos no se detecta en ese fluido ni el virus gripal ni ningún otro virus⁵³. El mecanismo de producción es desconocido, pero no parece deberse a invasión directa del parénquima cerebral por el virus de la gripe. Se ha postulado que podría estar mediado por una hipercitocinemia con daño vascular en personas con predisposición genética o determinados polimorfismos⁵².

Otra forma diferente de afectación cerebral es la encefalopatía posterior a la gripe, que aparece dentro de las tres semanas de la resolución de los síntomas la enfermedad. La resonancia magnética

cerebral muestra hallazgos compatibles con una encefalomiелitis aguda diseminada. La mayoría de los pacientes con esta forma de encefalitis sobrevive, pero un porcentaje elevado de ellos queda con secuelas^{58,59}.

Complicaciones cardiovasculares

El virus de la gripe es de las causas infecciosas más frecuentes de miocarditis, junto a parvovirus B19, virus coxsackie y adenovirus. Las manifestaciones clínicas pueden ir desde solo subclínicas con alteraciones eléctricas detectables en un electrocardiograma, a casos de arritmias fatales y miocarditis fulminantes. Estas complicaciones, sobre todo esta última, presentan una elevada mortalidad, que en algunas series alcanza el 50%, y que se mantiene estable a pesar de los adelantos técnicos en cuidados intensivos⁹⁰.

Complicaciones músculo-esqueléticas

Los virus de la gripe, sobre todo por virus B, son la causa más frecuente de miositis aguda benigna de la infancia^{91,92}.

Se trata de una afección inflamatoria autolimitada, que ocurre principalmente en la edad escolar y preescolar, caracterizada por dolor de inicio súbito e intenso localizado fundamentalmente en los músculos de la pantorrilla, que llega a dificultar o impedir la marcha e incluso la bipedestación⁹³. Suele aparecer en la fase de convalecencia de la gripe, cuando ya ha cedido la sintomatología respiratoria y la fiebre.

Si se hacen estudios de laboratorio, por lo general se encuentra una elevación de la enzima muscular creatininasasa (CK), con concentraciones de unas 20-30 veces los valores normales, aunque variables, que se normaliza al cabo de pocos días o semanas⁹⁴. En los casos excepcionales en que la CK se ha elevado de forma masiva, rara vez se asocia con mioglobinuria y rhabdomiolisis significativa⁹⁵. Esta complicación potencialmente grave, más frecuente en infecciones por virus de la gripe A, se ha de considerar cuando haya orinas oscuras y la CK supere las 15.000 UI/l⁶⁵.

El mecanismo patogénico parece consistir en el daño por invasión directa del virus al tejido muscular, ya que se han aislado partículas víricas en biopsias del músculo gemelo de algunos menores^{65,69}. La infección inicial provoca necrosis de la fibra muscular, lo que da como resultado un aumento de la CK. Cuando se han realizado electromiografías, han sido normales o han mostrado cambios miopáticos parcheados.

Fiebre sin foco

La fiebre es el signo más característico de la gripe en la población infantil de todas las edades⁹⁶. En el caso de los lactantes, el inicio del cuadro se caracteriza a menudo por fiebre alta aislada, sin sintomatología respiratoria^{97,98} o fiebre sin foco, lo que ocasiona visitas ambulatorias y a urgencias, realización de análisis de sangre para descartar una infección bacteriana invasiva y, a veces, ingreso hospitalario y administración de antibióticos hasta poder descartar la infección por virus de la gripe.

En un estudio realizado en España, en cuatro comunidades autónomas, se comprobó que la fiebre sin foco fue el motivo de ingreso del 28% de niños/as que hospitalizaron por o con gripe⁹⁹. De forma coherente, la tasa más elevada de ingresos se produjo en los menores de 24 meses, muy especialmente en menores de 6 meses de edad⁷³.

Tabla 1. Complicaciones relacionadas con la gripe en edad pediátrica*.

Respiratorias	Neumonitis, neumonía con sobreinfección bacteriana, derrame pleural
Cardiovasculares	Miocarditis, arritmias, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio, pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco
Neurológicas	Convulsiones, encefalopatía, encefalitis, encefalomiелitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barre, meningitis aséptica, accidente cerebrovascular, síndrome de Reye,
Renales	Fallo renal agudo, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, mioglobinuria
Hepáticas	Hepatitis, trombosis venosa hepática
Hematológicas	Leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo, trombosis, purpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemofagocítico
Endocrinológicas	Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, coma no cetósico hiperglucémico hiperosmolar
Musculoesqueléticas	Miopatía, miositis, rabdomiolisis
Oculares	Conjuntivitis, neuritis óptica, retinopatía, uveítis

*Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias, siendo el resto complicaciones poco frecuentes. Se incluyen todas las posibles complicaciones, si bien existe una importante dificultad en su cuantificación, al depender de numerosos factores, tales como la cepa circulante en cada temporada y la existencia de patologías de base, entre otros. La evaluación de la gravedad real de la enfermedad se realiza a partir de la estimación de hospitalizaciones y muertes.

1.3. Carga de enfermedad de la gripe en la población infantil en España

1.3.1. Fuentes de información y metodología

Los datos sobre la carga de enfermedad de la gripe en la población infantil se han obtenido de la información notificada al Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), tanto en Atención Primaria, mediante el sistema centinela de vigilancia de gripe (ScVGE), como en hospitales, mediante la Vigilancia de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG). Durante las temporadas 2017-18 a 2019-20 se puso en marcha la vigilancia de casos hospitalizados de gripe (CHosp), que recogía todos los casos con estas características, pero sin criterio de gravedad como en la vigilancia de CGHCG. Todos los sistemas se engloban en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

El periodo de análisis corresponde a las temporadas 2013-14 a 2019-20. En marzo de 2020, con la emergencia de la pandemia de COVID-19, se produjo una disminución drástica en la circulación de virus de la gripe, que ha empezado a recuperarse en la temporada 2021-22.

Todos los resultados se refieren a casos de gripe confirmados microbiológicamente, estimados a partir de los datos notificados a los sistemas integrados en el SVGE.

1.3.2. Carga de enfermedad

1.3.2.1. Incidencia de gripe leve en Atención Primaria

La incidencia acumulada de gripe leve confirmada en pacientes atendidos en consultas centinela de Atención Primaria, por temporada y grupo de edad, se presenta en la Tabla 2 y Figura 1. Los menores de 15 años tienen las mayores tasas de gripe leve en AP, en todas las temporadas analizadas a nivel nacional. Dentro de este grupo de edad, los menores de 5 años presentaron las mayores incidencias de gripe leve, con excepción de las temporadas 2014-15 y 2016-17.

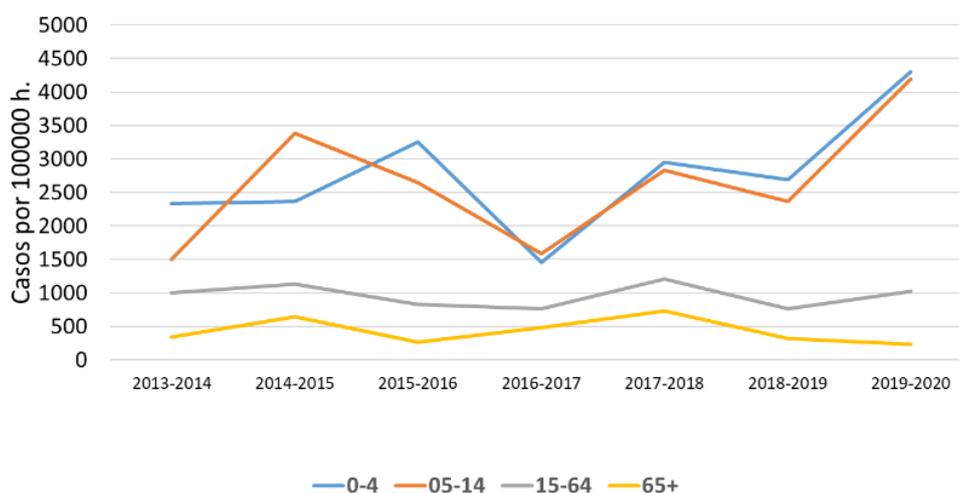
Tabla 2. Incidencia acumulada de gripe confirmada atendida en consultas de Atención Primaria, por temporada y grupo de edad; casos por 100.000 habitantes.

Temporada	<5 años	5-14 años	15-64 años	≥65 años
2013-2014	2.335,6	1504,3	1.001,1	337,1
2014-2015	2.365,7	3.381,0	1.132,5	644,2
2015-2016	3.256,5	2.649,2	827,9	266,1
2016-2017	1.451,7	1.584,0	766,4	486,1
2017-2018	2.953,8	2.833,6	1.205,8	729,4
2018-2019	2.692,1	2.367,6	763,1	323,2
2019-2020	4.304,0	4.196,1	1.019,1	229,4

Fuente: CNE-ISCIII. Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España (ScVGE).

Figura 1. Incidencia acumulada de gripe confirmada en consultas de Atención Primaria, por temporada de gripe y grupo de edad.

Fuente: CNE-ISCIII. Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España (ScVGE).



1.3.2.2. Tasas de hospitalización por gripe grave confirmada

A partir de la vigilancia de CGHCG se obtiene información sobre los casos hospitalizados con gripe grave confirmada, definida como síndrome gripal confirmado microbiológicamente que requiere ingreso por la gravedad del cuadro clínico (neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico o ingreso en UCI).

Las tasas de hospitalización de gripe grave se presentan en la Tabla 3 y la Figura 2. Las mayores tasas de hospitalización por gripe grave se producen en los mayores de 64 años, seguido de los niños/as

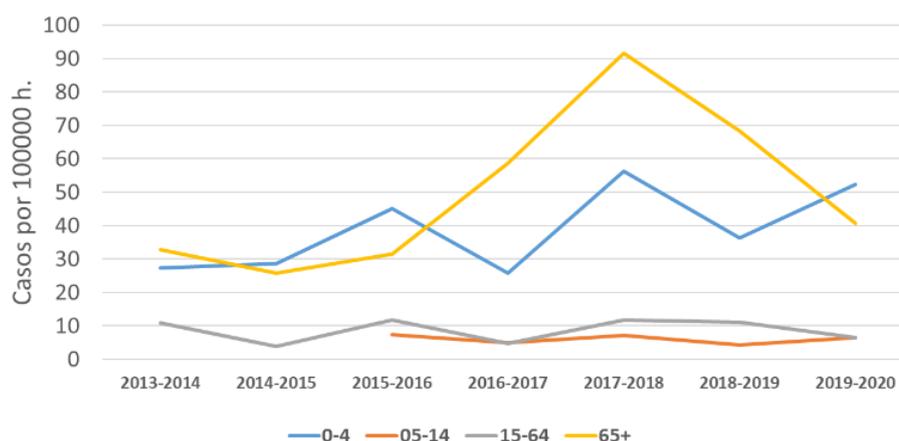
de 0-4 años, si bien en las temporadas 2014-15, 2015-16 y 2019-20 la afectación fue ligeramente mayor en los niños/as menores de 5 años que en personas mayores de 64 años.

Tabla 3. Tasas acumuladas de hospitalización con gripe confirmada grave, por temporada y grupo de edad; casos por 100.000 habitantes.

Temporada	<5 años	5-14 años	15-64 años	≥65 años
2013-2014	27,4	3,2	10,9	32,9
2014-2015	28,5		3,8	25,8
2015-2016	45,1	7,3	11,6	31,5
2016-2017	25,7	5,0	4,8	58,8
2017-2018	56,2	7,2	11,8	91,6
2018-2019	36,4	4,4	11,0	68,2
2019-2020	52,4	6,5	6,5	40,7

Fuente: CNE-ISCIII. Vigilancia de Casos Graves Hospitalizados Confirmados de Gripe (CGHCG)

Figura 2. Tasas acumuladas de hospitalización con gripe confirmada, por temporada de gripe.



Fuente: CNE-ISCIII. Vigilancia de Casos Graves Hospitalizados Confirmados de Gripe (CGHCG)

1.3.2.3. Casos estimados de gripe por nivel de gravedad y grupo de edad

A partir de los distintos sistemas integrados en el SVGE se han estimado el número de casos promedio de gripe por temporada, durante el periodo 2013-14 a 2019-20, mediante la extrapolación de los casos notificados confirmados de gripe a la población española, teniendo en cuenta la población de referencia de cada hospital participante en el sistema de vigilancia.

En términos de impacto en el sistema sanitario, la gripe produce una media de 517.220 casos confirmados de gripe en Atención Primaria, 37.441 hospitalizaciones por gripe, 8.126 de ellas graves, 2.164 admisiones en UCI y 1.043 defunciones intrahospitalarias con gripe confirmada (Tabla 4). La carga de gripe en menores de 5 años se estima en 58.640 casos atendidos en Atención Primaria, 4.239 hospitalizaciones con gripe confirmada, 822 CGHCG, 249 admisiones en UCI y 8 defunciones intrahospitalarias, promedio por temporada de gripe en España.

Tabla 4. Número promedio por temporada de casos de gripe confirmada estimados por grupo de edad y nivel de gravedad. Temporadas 2013/14 a 2019/20.

Sistema de vigilancia	ScVGE	Chosp	CGHCG		
Grupo edad	Atención Primaria	Hospitalizados	Hospitalizados graves	Ingreso en UCI	Defunción
0-4 años	58.640	4.239	822	249	8
5-14 años	126.390	2.028	268	90	4
15-64 años	294.779	11.045	2.654	1.011	228
65+ años	37.411	20.129	4.382	814	803
Total	517.220	37.441	8.126	2.164	1.043

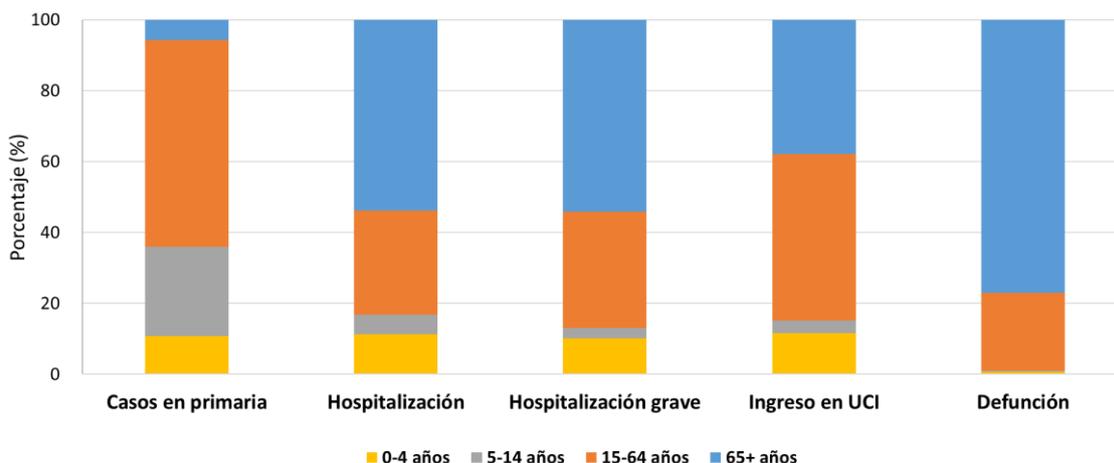
ScVGE: Sistema centinela de vigilancia de gripe; CHosp: vigilancia de casos hospitalizados de gripe; CGHCG: vigilancia de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe.

En las estimaciones en el ámbito hospitalario hay que tener en cuenta que los sistemas de vigilancia dependen de la política de toma de muestra en cada hospital participante. En un estudio realizado en las temporadas 2014-15, 2015-16 y 2016-17, en el marco del proyecto europeo I-MOVE+ se estimó un porcentaje de toma de muestras para confirmación de gripe en mayores de 64 años de 45% en la temporada, con lo que las hospitalizaciones por gripe en este grupo de edad en España podrían oscilar en un rango de 20.000 y 44.000 hospitalizaciones por gripe, como promedio en cada temporada. Algo similar podría ocurrir en niños/as.

En la figura 3 se presenta la proporción de casos de gripe confirmada por grupos de edad en los distintos ámbitos de atención sanitaria, según la gravedad del episodio de gripe: casos leves atendidos en Atención Primaria, hospitalización con gripe, hospitalización por gripe grave, admisión en UCI y defunción.

Los niños/as menores de 5 años representan una proporción de casos muy similar (entre 10% y 11%) en todos los ámbitos y niveles de gravedad analizados, excepto en el nivel máximo de gravedad, observándose un porcentaje de mortalidad mínimo en menores de 5 años con respecto al resto de grupos de edad.

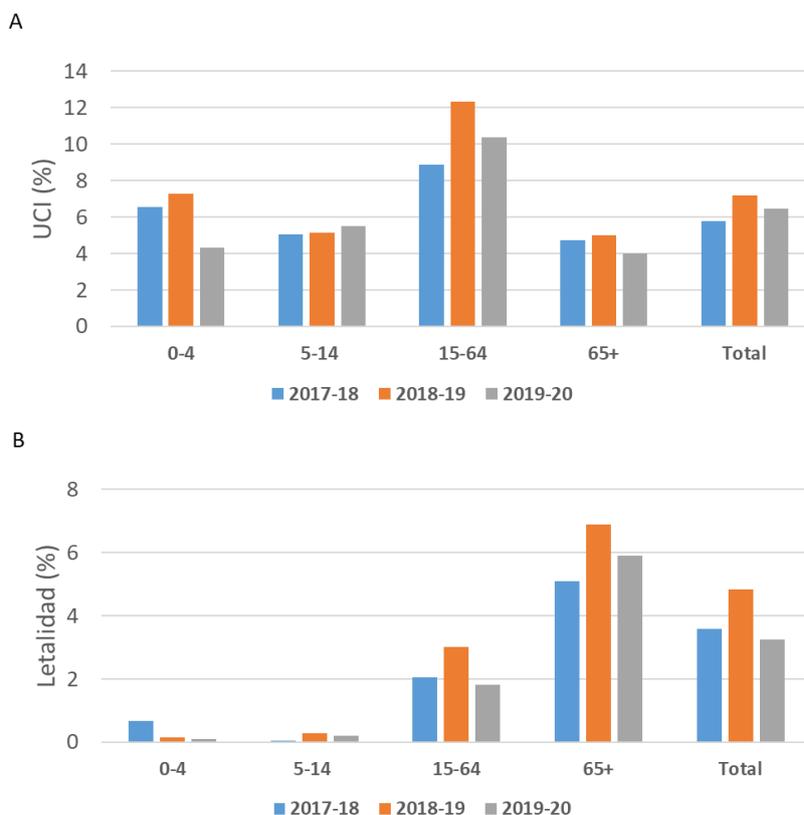
Figura 3. Proporción de casos confirmados de gripe por grupo de edad sobre el total de casos estimados, por nivel de gravedad.



1.3.2.4. Patrón de gravedad de la gripe por grupo de edad

Para explorar el patrón de gravedad en los diferentes grupos de edad se presenta el porcentaje de admisión en UCI y letalidad en los casos estimados obtenidos en la vigilancia de CGHCG y de CHosp (Figura 4 A y B).

Figura 4. Proporción de admisión a UCI (A) y letalidad (B) entre casos hospitalizados, por grupo de edad y temporada. Casos estimados a partir de la información de vigilancia, temporadas 2017-18 a 2019-20.



Fuente: CNE-ISCIII. Sistema de vigilancia de CGHCG y de CHosp

Las mayores tasas de admisión en UCI se producen en el grupo de 15-64 años, seguido de los menores de 5 años. Cabe destacar que la admisión en UCI en personas de 65 o más años es siempre inferior al resto de grupos de edad en todas las temporadas analizadas, en lo que influyen fundamentalmente factores relacionados con su vulnerabilidad clínica. La letalidad entre los hospitalizados es en todas las temporadas máxima en mayores de 64 años y mínima en menores de 5 años y de 5-14 años (Figura 4 A y B).

1.3.2.5. Gravedad y complicaciones en niños/as hospitalizados graves de 0-5 años. Datos notificados al sistema de CGHCG.

Se presentan a continuación el número estimado de CHGCG en niños/as de 0 a 5 años, notificados durante las temporadas 2013/14 a 2019/20, según tipo y subtipo de virus de la gripe, factores de riesgo y complicaciones, así como el número y porcentaje de los mismos que ingresaron en UCI o fallecieron.

El mayor número de hospitalizaciones graves en niños/as de 0-5 años fue causado por gripe A (82,5%), predominando A(H1N1)pdm09 (34,7%) sobre A(H3N2) (16,3%) entre los casos de gripe subtipados. La mayor proporción de ingreso en UCI se observa entre los casos con infección de gripe A(H3N2) (34%) y B (30%), y la mayor letalidad (1,3%) se observa entre los casos hospitalizados graves con gripe A(H1N1) y B (1,3%) (Tabla 5).

Un estudio previo sobre la gravedad de la gripe por tipo/subtipo de virus de la gripe, con la información obtenida de la vigilancia de CGHCG, demostró que los casos graves mayores de 14 años con infección por A(H3N2) o B mostraron un menor riesgo de muerte o ingreso en UCI que los pacientes infectados con A(H1N1)pdm09, independientemente de otros factores de riesgo. Sin embargo, entre los niños/as menores de 15 años, no hubo diferencias significativas en la gravedad del resultado por tipo/subtipo de virus¹⁰⁰.

Tabla 5. Número de casos graves hospitalizados confirmados de gripe notificados de 0-5 años, número y porcentaje de ingresados en UCI y fallecidos, por tipo y subtipo de virus de la gripe. Vigilancia de CGHCG, temporadas 2013/14 a 2019/20.

Tipo/subtipo	Hospitalización grave; n=1.839			Ingreso UCI; n=528		Defunción; n=16	
	N	% tipo	% subtipo A	N	%*	N	%*
Virus gripe A	1.517	82,5		431	28,4	12	0,8
A no subtipado	742		48,9	194	26,1	4	0,5
A(H1N1)pdm09	527		34,7	152	28,8	7	1,3
A(H3N2)	248		16,3	85	34,3	1	0,4
Virus gripe B	316	17,2		95	30,1	4	1,3
Virus gripe C	6	0,3		2	33,3	0	0,0

* Porcentaje de UCI y defunción sobre el total de hospitalizados graves con información en cada categoría

Entre los CGHCG de 0-5 años con información sobre factores de riesgo, 763 (68,4%) no tenían ningún factor de riesgo, 292 (26,2%) tenían uno y 61 (5,5%) tenían dos o más, siendo los más frecuentes la enfermedad respiratoria crónica (5,5%), la enfermedad cardiovascular crónica (4,9%), las inmunodeficiencias (2,4%) y la diabetes (1,6%).

Un 43,8% de los hospitalizados graves con 0-5 años que fueron admitidos en UCI tenían uno o más factores de riesgo, frente a un 56,1% de ingresos en UCI que no tenía ningún factor de riesgo. Sin embargo, la prevalencia de factores de riesgo es más determinante al aumentar la gravedad del

episodio gripal. Así, el 83,3% de los CGHCG de 0-5 años que fallecieron tenían uno o más factores de riesgo (Tabla 6).

Tabla 6. Número de casos hospitalizados graves confirmados de gripe notificados de 0-5 años, número y porcentaje de ingresados en UCI y fallecidos, por factores de riesgo; vigilancia de CGHCG, temporadas 2013/14 a 2019/20.

Factores de riesgo	Hospitalización grave; n=1.839		Ingreso UCI; n=528		Defunción; n=16	
	N	%*	N	%*	N	%*
Ninguno	763	68,4	165	56,1	2	16,7
Uno	292	26,2	103	35,0	6	50,0
Dos o más	61	5,5	26	8,8	4	33,3
Enfermedad Respiratoria Crónica	81	5,5	31	7,7	1	7,7
Diabetes	25	1,6	7	1,7	1	7,1
Enfermedad renal crónica	15	1,0	7	1,7	2	14,3
Enfermedad cardiovascular crónica	76	4,9	31	7,4	4	28,6
Enfermedad hepática crónica	2	0,1	1	0,2	0	0,0
Inmunodeficiencias	37	2,4	16	3,9	2	14,3
Obesidad (IMC>=40)	2	0,1	0	0,0	0	0,0
Otro factor riesgo	198	14,2	69	19,8	5	50,0

*Porcentaje de hospitalizaciones, ingresos en UCI y defunciones sobre el total de casos con información en cada variable

En cuanto a las complicaciones desarrolladas en CGHCG en niños/as de 0-5 años, la neumonía se presentó de forma más frecuente en los casos graves hospitalizados (69,3%) y en los admitidos en UCI (42,0%). Sin embargo, las principales complicaciones desarrolladas entre los 16 niños/as que fallecieron de 0-5 años fueron fallo multiorgánico (75,0%) y la coinfección con otros agentes (63,6%) (Tabla 7).

Tabla 7. Número de casos hospitalizados graves confirmados de gripe notificados de 0-5 años, número y porcentaje de ingresados en UCI y fallecidos, por complicaciones; vigilancia de CGHCG, temporadas 2013/14 a 2019/20.

Complicaciones	Hospitalización grave; n=1.839		Ingreso UCI; n=528		Defunción; n=16	
	N	%	N	%*	N	%*
Neumonía	1.241	69,3	208	42,0	8	53,3
Coinfección	273	22,2	83	26,5	7	63,6
Síndrome distrés respiratorio agudo	277	19,1	133	34,2	8	57,1
Fallo multiorgánico	30	2,1	19	5,1	9	75,0

* Porcentaje de hospitalizaciones, ingresos en UCI y defunciones sobre el total de casos con información en cada variable. SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

1.3.2.6. Mortalidad atribuible a gripe

El modelo FluMOMO* estima la mortalidad atribuible a gripe a partir de los excesos de defunciones por todas las causas que se producen en diferentes periodos, teniendo en cuenta la circulación semanal de virus de la gripe. En un estudio realizado durante las temporadas 2013/14 a 2017/18 se estimó el número de defunciones atribuibles a gripe por grupo de edad y temporada¹⁰¹. El mayor porcentaje de defunciones atribuibles a gripe se produjo en personas de 65 y más años (93,2%), seguido del grupo 15-64 años (6,5%). En la población infantil de 0-5 años se estimó un promedio de 28 defunciones atribuibles a gripe por temporada, un 0,3% respecto al total de defunciones por gripe, frente a un 0,1% en el grupo de 5-14 años. La temporada 2017-18 fue en la que más defunciones atribuibles a gripe se estimaron en el grupo de 0-5 años (56 frente a 36 en la segunda temporada con más defunciones). Estos resultados están en consonancia con las altas tasas relativas de hospitalización que se registraron en la población infantil de esta edad en esa temporada¹⁰² y con un estudio de FluMOMO a nivel europeo en el que se sugiere que el virus de la gripe B tuvo un importante papel en términos de exceso de mortalidad en todas las edades durante la temporada 2017-18¹⁰³.

1.4. Conclusiones

- La gripe causa un aumento significativo de hospitalizaciones (entre 19-104 por 10.000 niños/as), visitas médicas (entre 6-15 por 100 niños/as) y consumo de antibióticos en la población infantil sana (entre 3-9 ciclos de antibióticos por 100 niños/as). La letalidad es mínima en menores de 15 años, pero el 95% de los que fallecen tienen menos de 5 años.
- Las complicaciones más frecuentes de la gripe en la población infantil son los episodios de dificultad respiratoria aguda por obstrucción bronquial –crisis asmáticas- (en el 22% de las hospitalizaciones por gripe) y neumonía (16% de pacientes pediátricos hospitalizados y 24% de los que fallecen por gripe). Otra complicación frecuente es la otitis media aguda (se aísla el virus de la gripe en el 42% de los casos infantiles con dichas patologías).
- En España, la población menor de 15 años tiene las mayores tasas de gripe leve atendidas en AP y la menor de 5 años tiene las segundas mayores tasas de hospitalización e ingreso en UCI. Se estiman casi 50.000 casos de gripe confirmada al año en AP, 4.000 hospitalizaciones, 800 graves, 250 ingresos en UCI y 8 defunciones intrahospitalarias en menores de 5 años, además de un exceso de mortalidad atribuible a gripe con un promedio de 28 defunciones por temporada en niños/as de 0-5 años.
- El 68,4% de los hospitalizados graves y el 56,1% de los ingresos en UCI con 0-5 años no tenían ningún factor de riesgo conocido, mientras que un 83,3% de los pacientes hospitalizados que fallecieron tenían uno o más factores de riesgo.

* The FluMOMO model. Más información disponible en: <https://www.euromomo.eu/how-it-works/flumomo/>

4. Vacunas frente a gripe en población infantil

1.5. Breve historia de las vacunas frente a la gripe

Aunque en 1942 se probó una vacuna inactivada bivalente en voluntarios de los EE UU, A/PR8 y B/Lee, la primera vacuna antigripal ensayada en humanos fue una atenuada obtenida en 1936 por el científico ruso Smorodintseff tras treinta pases del virus en huevo¹⁰⁴. En la experiencia de 1942 se comprobó una buena respuesta sérica de anticuerpos frente a ambas cepas, y en la temporada 1943/44 se vacunaron más de 6.000 voluntarios alcanzándose una efectividad de la vacuna del 69%. No fue hasta 1945 cuando Francis y Salk, también en los EE UU, desarrollaron la primera vacuna antigripal inactivada para uso a gran escala, que contenía virus H1 y B purificados e inactivados con formalina. Debido al alto número de casos y de muertes por gripe en las tropas norteamericanas durante la Primera Guerra Mundial, fueron las desplegadas en Europa con motivo de la Segunda las primeras en ser objeto de una campaña masiva de vacunación. En 1945 se autorizó el uso de la vacuna en civiles de los EE UU¹⁰⁵ y en 1947, con motivo de constatar en esa temporada una efectividad de la vacuna inferior a la esperada, se descubrió por vez primera la capacidad de mutación del virus de la gripe al aislarse un virus A con mutaciones en las glucoproteínas de superficie (*drift*) que le conferían la propiedad de un menor reconocimiento por sueros preparados frente a la cepa original de la vacuna, pero idénticas proteínas internas¹⁰⁶.

Una situación similar ocurrió en 1958 con la aparición de un nuevo virus de la gripe, que desplazó al H1N1, en circulación hasta ese momento, pero que en este caso tenía dos antígenos de superficie muy distintos de los previos (*shift*), y que de hecho no tenían reacción serológica cruzada con los virus H1N1. Este virus se denominó H2N2, y generó una nueva pandemia y, como consecuencia, a partir de esa temporada, las vacunas bivalentes incluyeron las cepas H2N2 y B. El nuevo virus circuló durante diez años hasta la aparición de otro nuevo virus (*shift*), H3N2, que desplazó al H2N2 causando otra pandemia de gripe. En 1978 apareció un nuevo subtipo H1N1, análogo al que desapareció en 1958 y, a diferencia de lo ocurrido en las anteriores pandemias, no desplazó al H3N2 por lo que a partir de esa temporada las vacunas pasaron a ser trivalentes.

1.6. Tipos de vacunas disponibles frente a gripe con indicación infantil

Las vacunas de gripe disponibles en España para uso infantil (tabla 8) están indicadas a partir de 6 meses o a partir de 2 años de edad, en función de los datos clínicos aportados por cada Compañía en el momento de la autorización. Las vacunas que tienen indicación a partir de los 24 meses (2 años) de edad son Flucelvax Tetra y Fluenz Tetra. La vacuna Fluenz Tetra no está indicada en menores de 24 meses, ya que en los ensayos clínicos previos a su autorización (realizados con Fluenz trivalente) se observó, un aumento de las tasas de hospitalización (por cualquier causa) en los sujetos de 6 a 12 meses de edad vacunados con Fluenz, y un aumento de sibilancias en los de 6 a 23 meses de edad vacunados con esta vacuna, respecto a los vacunados con una vacuna antigripal inyectable.

La vacuna Flucelvax Tetra está indicada a partir de los 24 meses porque los ensayos clínicos presentados por la compañía en la solicitud de autorización de comercialización se hicieron en una población de entre 2 y 18 años de edad, y por tanto no se dispone de datos de eficacia y seguridad por debajo de dos años.

Tabla 8. Características de las vacunas de gripe con indicación infantil disponibles en España, mayo 2022

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO TITULAR	TIPO DE ANTIGENO	VIRUS CRECIDO EN	RUTA DE ADMINISTRACIÓN	INDICADA PARA (EDAD)
Influvac Tetra	Mylan Ire Healthcare Limited	Antígenos de superficie	Huevos embrionad.	Intramuscular	≥ 6 meses
Fluarix Tetra	GlaxoSmithKline, S.A	Virus fraccionados	Huevos embrionad.	Intramuscular	≥ 6 meses
Vaxigrip Tetra	Sanofi Pasteur Europe	Virus fraccionados	Huevos embrionad.	Intramuscular	>6 meses
Flucelvax Tetra	Seqirus Netherlands B.V.	Antígenos de superficie	Cultivo celular	Intramuscular	≥ 2 años
Fluenz Tetra	AstraZeneca AB	Virus vivos atenuados	Huevos embrionad.	Intranasal	≥ 2 años

Todas las vacunas actualmente disponibles en España son tetravalentes: contienen antígenos de dos subtipos del virus de la gripe tipo A (H1N1 y H3N2) y antígenos de dos linajes de virus de la gripe de tipo B (Victoria y Yamagata). Las cepas específicas presentes en la vacuna se actualizan cada año siguiendo las indicaciones de la EMA basadas en las recomendaciones de la OMS.

Las vacunas Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra y Fluarix Tetra son vacunas inactivadas y producidas en huevos embrionados de gallina. La vacuna Flucelvax Tetra es una vacuna inactivada producida en cultivos de células de mamífero. La vacuna Fluenz Tetra es una vacuna viva atenuada producida en huevos embrionados de gallina.

Estas cuatro vacunas inactivadas contienen 15 microgramos de la proteína HA de cada una de las cepas incluidas. La vacuna atenuada (Fluenz Tetra) contiene $10^{7,0\pm 0,5}$ UFF (unidades de focos fluorescentes) de cada una de las cepas gripales.

Las vacunas inactivadas pueden contener como antígeno “virus fraccionados”, en los que el virus de la gripe de cada una de las cuatro cepas se inactiva y posteriormente se fracciona por tratamiento con detergente. También hay vacunas inactivadas, compuestas por “antígenos de superficie”, que llevan pasos adicionales de purificación en comparación con las vacunas de “virus fraccionados”, para enriquecer las proteínas de superficie del virus de la gripe (HA y NA) en la vacuna. Las vacunas inactivadas se administran por vía intramuscular mientras que la vacuna atenuada es de administración intranasal.

En cuanto a su procedimiento de autorización, las vacunas Vaxigrip Tetra e Influvac Tetra son vacunas autorizadas por el procedimiento de Reconocimiento Mutuo, mientras que la vacuna Fluarix Tetra está autorizada por procedimiento Descentralizado y tanto Flucelvax Tetra como Fluenz Tetra son vacunas autorizadas por procedimiento Centralizado. El procedimiento Centralizado implica la autorización de la vacuna simultáneamente para toda la UE. Los otros dos procedimientos implican la autorización inicial en un grupo de países de la UE, al que se pueden añadir otros países más adelante. En cualquier caso, el procedimiento por el cual se ha autorizado cada una de las vacunas de gripe no afecta a los requisitos de calidad, seguridad y eficacia con los que se evalúan las vacunas, ya que todas ellas deben cumplir con las directrices de la EMA generales de vacunas¹⁰⁷ y específicas de vacunas de gripe^{108,109,110}.

1.7. Pauta de vacunación según las fichas técnicas

Las vacunas inactivadas producidas en huevos embrionados (Fluarix Tetra, Vaxigrip Tetra e Influvac Tetra) tienen indicación de 6 meses en adelante. La vacuna Fluenz Tetra en la Unión Europea está aprobada desde los 24 meses hasta los 18 años y Flucelvax Tetra tiene indicación de 24 meses en adelante.

Las vacunas inactivadas se administran por vía intramuscular en dosis de 0,5 ml y la vacuna atenuada se administra por vía intranasal en dosis de 0,2 ml (0,1 ml en cada fosa nasal).

Según las fichas técnicas, la posología en la población de 6 meses a 8 años (ambos inclusive) es de dos dosis con un intervalo de al menos 4 semanas, salvo que ya hubiese recibido alguna dosis en temporadas anteriores, en cuyo caso sería suficiente una dosis. En personas de 9 años o más, la posología es una dosis por temporada.

1.8. Interacción con otros medicamentos y coadministración con otras vacunas

Se han revisado las fichas técnicas de las vacunas autorizadas frente a la gripe en población menor de 5 años y las fichas técnicas¹¹¹ de las vacunas incluidas en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida en este mismo grupo de edad, así como las recomendaciones de vacunación frente a la gripe acordadas en el CISNS.

La mayoría de las vacunas de calendario administradas en edad infantil cuentan con estudios de coadministración con otras vacunas monovalentes o combinadas. Sin embargo, se dispone de datos relativamente limitados sobre la administración concomitante de vacunas antigripales con otras vacunas.

1.8.1. Vacunas inactivadas tetravalentes

No se han realizado estudios de interacción de las vacunas inactivadas con otros medicamentos ni de coadministración con otras vacunas infantiles. En base a la experiencia clínica con las vacunas trivalentes que son el precedente de las actuales vacunas tetravalentes, se acepta que las vacunas inactivadas de gripe se pueden administrar simultáneamente con otras vacunas. La única diferencia entre las vacunas trivalentes y las tetravalentes es que estas últimas incluyen dos cepas de virus del tipo B, mientras que las trivalentes incluyen una sola cepa de virus B.

En caso de administración concomitante de varias vacunas, la vacunación debe realizarse en lugares anatómicos diferentes.

Tras la vacunación con las vacunas Fluarix Tetra, Influvac Tetra y Vaxigrip Tetra se han observado falsos positivos en pruebas serológicas ELISA para detectar anticuerpos frente a HIV1, virus de hepatitis C y, en particular, HTLV1. Estos falsos positivos transitorios podrían ser debidos a la respuesta IgM de la vacuna.

Aun así, por la experiencia que existe en lo que se refiere a vacunas inactivadas, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes. La vacuna antigripal inactivada se puede administrar al mismo tiempo que, o en cualquier intervalo antes o después, cualquier inmunoglobulina u otra vacuna utilizada actualmente (ya sea viva o inactivada) o en cualquier intervalo antes o después de esta¹¹².

1.8.2. Vacuna atenuada

Se ha estudiado la coadministración de Fluenz trivalente con las vacunas vivas atenuadas contra el sarampión, la parotiditis, la rubeola, la varicela y la poliomielitis de administración oral. No se observaron cambios en la respuesta inmune frente a ninguno de los antígenos estudiados excepto frente a rubeola, donde la respuesta inmunitaria se vio alterada de forma significativa. No obstante, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

No se ha estudiado la coadministración de Fluenz Tetra con vacunas inactivadas.

Dado que Fluenz Tetra está basada en virus vivos, el tratamiento concomitante con antivirales activos contra los virus influenza A y/o B podría repercutir en una menor replicación del virus vacunal, que reduciría la respuesta inmune inducida por la vacuna. No hay datos sobre esta posible interacción y

por ello se recomienda no administrar la vacuna hasta al menos 48 horas después de la interrupción del tratamiento antiviral contra la gripe (48 horas para oseltamivir y zanamivir, 5 días para peramivir y 17 días para baloxavir). Si la administración de antivirales contra la gripe se realiza tras la vacunación, se recomienda un intervalo de dos semanas para todos ellos, ya que de lo contrario podría afectar a la respuesta de la vacuna¹¹³.

La vacuna atenuada de gripe puede también administrarse al mismo tiempo que otras vacunas vivas o inactivadas. Aunque anteriormente se recomendó mantener un intervalo de cuatro semanas entre las vacunas vivas atenuadas y las inactivadas cuando no puedan administrarse simultáneamente, desde el Reino Unido se ha aconsejado que no es necesario guardar intervalos específicos entre vacunas antivíricas atenuadas¹¹⁴.

1.9. Contraindicaciones

Todas las vacunas están contraindicadas cuando existe hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes de la vacuna o a posibles trazas residuales del proceso de fabricación. Los excipientes y las trazas residuales son diferentes para cada una de las vacunas y se pueden consultar en la Tabla 9.

Tabla 9. Excipientes y trazas residuales presentes en las vacunas de gripe con indicación infantil

Nombre comercial	Excipientes	Trazas residuales
Influvac Tetra	Cloruro de potasio, potasio dihidrógeno fosfato, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, agua para preparaciones inyectables.	Ovoalbúmina*, proteínas de pollo, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80, gentamicina.
Vaxigrip Tetra	Cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de disodio dihidratado, fosfato dihidrógeno de potasio, agua para preparaciones inyectables.	Ovoalbúmina, proteínas de pollo, neomicina, formaldehído, octoxinol-9.
Fluarix Tetra	Cloruro de sodio, hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de magnesio hexahidrato, hidrógeno succinato de α -tocoferilo, polisorbato 80, octoxinol 10, agua para preparaciones inyectables.	Ovoalbúmina, proteínas de pollo, formaldehído, sulfato de gentamicina, desoxicolato de sodio.
Flucelvax Tetra	Cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio hexahidrato, fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, agua para preparaciones inyectables.	Beta-propiolactona, bromuro de catiltrimetilamonio, polisorbato 80.
Fluenz Tetra	Sacarosa, hidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, gelatina (porcina, tipo A), clorhidrato de arginina, monohidrato de glutamato monosódico, agua para preparaciones inyectables.	Ovoalbúmina, proteínas de pollo, gentamicina.

*A pesar de que algunas vacunas contienen trazas residuales de ovoalbúmina, su presencia no supone ninguna contraindicación en las personas con historia de alergia por exposición al huevo, ni para quienes hayan presentado reacciones alérgicas graves o anafilaxia al huevo.

Por ser una vacuna de virus vivos, Fluenz Tetra está contraindicada además en los siguientes casos:

- Población infantil con inmunodeficiencia clínica por afecciones o por tratamientos inmunosupresores como: leucemias agudas y crónicas, linfoma, infección sintomática por el VIH, deficiencias inmunitarias celulares y dosis elevadas de corticoesteroides.

- Población infantil que recibe tratamiento crónico con salicilatos, debido a la asociación del síndrome de Reye con los salicilatos y la infección por cepas salvajes del virus de la gripe.

En la sección de *Advertencias y precauciones especiales de empleo* de la Ficha Técnica de la vacuna Fluenz Tetra, se mencionan las siguientes dos advertencias:

- Población infantil con asma grave o sibilancias activas, ya que no se han estudiado correctamente en los ensayos clínicos.
- No existen datos de seguridad de la administración intranasal en menores con malformación craneofacial no reparada.

1.10. Particularidades de la autorización de las vacunas de gripe en cada grupo de edad

Para autorizar una nueva vacuna de gripe, las directrices de la EMA anteriormente indicadas requieren la presentación de datos de eficacia protectora en la población para la que se solicita la indicación. Para las vacunas de gripe inactivadas, tradicionalmente estos estudios se han realizado en personas adultas debido a que este es un grupo de edad que presenta una importante morbilidad tras la infección con el virus de la gripe y porque en ellas se espera obtener una buena respuesta tras la vacunación con este tipo de vacunas, ya que todas las personas adultas han sufrido una infección natural con el virus de la gripe al menos una vez durante sus vidas.

Una vez demostrada la eficacia y autorizada una vacuna en la población adulta (bien con datos de protección clínica o de respuesta inmune), la directriz de requerimientos clínicos para vacunas de gripe (EMA/CHMP/VWP/457259/2014) permite extender la indicación de la vacuna a la población adolescente e infantil a partir de los 9 años de edad basándose en la comparación de la inmunogenicidad en este grupo de edad con la obtenida en la población adulta. Esto se permite porque se acepta que el sistema inmune de la población mayor de 9 años y adolescente es tan maduro como el de la adulta y que la mayor de 9 años se ha infectado con el virus de la gripe al menos una vez con anterioridad.

Para obtener una indicación en menores de 9 años, que es una población que no es homogénea en cuanto a sus infecciones previas con el virus y en la que la madurez del sistema inmune es variable, se requiere que se demuestre eficacia clínica protectora en el grupo de 6 a 35 meses, que es en el que se espera una peor respuesta inmune inducida por las vacunas. Posteriormente, se puede obtener la indicación para el grupo de 4 a 9 años si se demuestra que la respuesta inmune es al menos igual a la respuesta obtenida en el grupo de 6 a 35 meses, en el que se ha demostrado eficacia.

Por ello todas las vacunas pediátricas contienen en su ficha técnica datos de eficacia clínica protectora, que se resumen a continuación.

1.11. Eficacia demostrada en estudios clínicos realizados en población infantil

1.11.1. Datos de eficacia en población de 6 a 35 meses de edad

Todas las vacunas antigripales con indicación en menores de 36 meses han demostrado ser eficaces en estudios clínicos aleatorizados, ciegos y controlados, bien con placebo o bien con una vacuna no de gripe. Todos los estudios se han llevado a cabo durante varias temporadas de gripe y en zonas geográficas extensas. Cada uno de los estudios incluyó al menos 1.000 participantes.

En todos los estudios, la eficacia se ha medido frente a la gripe confirmada por laboratorio causada por cualquier cepa de gripe y por cepas coincidentes con las contenidas en la vacuna. Algunas vacunas

también disponen de datos de eficacia frente a enfermedad moderada o grave. La definición de caso de gripe en los diferentes ensayos clínicos ha sido muy parecida e incluye personas con síntomas de síndrome seudogripal (ILI, por sus siglas en inglés), que incluye fiebre (≥ 38 °C) y al menos uno de los siguientes síntomas: tos, irritación de garganta, congestión nasal o rinorrea. En todos los casos de ILI, se confirmó la infección gripal bien por cultivo viral y/o por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

En resumen, los datos de eficacia que se han obtenido (frente a gripe de cualquier gravedad e independientemente de la coincidencia de las cepas de la vacuna con las cepas circulantes) en los ensayos clínicos de las vacunas de gripe con indicación infantil varían entre 49,8% (IC95% 41,8-56,8) y 87,1% (IC95% 77,7-92,6) frente a cualquier cepa de virus de la gripe. En el caso de eficacia frente a gripe de cualquier gravedad causada por cepas coincidentes con las contenidas en la vacuna, la eficacia varía entre 60,1% (IC95% 49,1-69,0) y 100% (IC95% 63,1-100). Las diferencias observadas en eficacia entre las vacunas no tienen por qué reflejar diferencias reales en protección entre las diferentes vacunas, pues los valores de eficacia pueden variar dependiendo de la(s) cepa(s) que han circulado en cada temporada gripal y de la mayor o menor coincidencia de las cepas circulantes con las contenidas en la vacuna.

La vacuna de administración intranasal Fluenz Tetra dispone de datos de tres estudios realizados con la vacuna trivalente Fluenz en los que se comparó su eficacia con la de una vacuna trivalente inyectable (de administración intramuscular). En los tres estudios, los datos de eficacia absoluta de Fluenz, fueron al menos un 30% superiores a la vacuna de gripe inyectable.

En el Anexo se han incluido los resultados de eficacia protectora obtenidos en los ensayos clínicos para cada una de las vacunas y que aparecen en sus fichas técnicas.

1.11.2. Datos de eficacia en población de 3 a 9 años de edad

Las directrices anteriormente mencionadas establecen que los datos de eficacia que deben presentarse en población de 3 años de edad o mayor pueden ser de no-inferioridad de la respuesta inmune en este grupo de edad respecto a la observada en la población de 6 a 35 meses, en los que se haya demostrado eficacia protectora previamente.

La respuesta inmune se evalúa mediante la media geométrica del título de anticuerpos (GMT) de inhibición de la hemaglutinación (IH) y mediante la tasa de seroconversión por IH (aumento de 4 veces del título recíproco o cambio desde indetectable (<10) a un título recíproco de ≥ 40 , y la ratio de los títulos de IH GMTR (post/pre-vacunación).

Todas las vacunas antigripales disponibles en España han demostrado la inducción de una respuesta inmune adecuada en este grupo de edad.

1.11.3. Seguridad mostrada en ensayos clínicos en población infantil

Los datos de seguridad incluidos en las fichas técnicas de las vacunas antigripales se componen tanto de los datos de seguridad obtenidos en los ensayos clínicos realizados antes de la autorización de comercialización, como de los datos de la experiencia postcomercialización a nivel mundial.

En las vacunas inactivadas, la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve, ocurrieron dentro de los 3 primeros días después de la vacunación y se resolvieron espontáneamente entre 1 y 3 días después del inicio. En todos los grupos de edad, la reacción adversa local notificada más frecuentemente fue dolor en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas generales/sistémicas notificadas con mayor frecuencia en la población de 6 a 35 meses de edad fueron irritabilidad/agitación. En la población de 3 a 5 años de edad fueron somnolencia, irritabilidad/malestar y pérdida de apetito.

En las vacunas atenuadas, la mayoría de las reacciones locales fueron de intensidad leve/moderada y ocurrieron en los 7 primeros días. Las reacciones adversas sistémicas observadas con mayor

frecuencia fueron congestión nasal/rinorrea, malestar y disminución del apetito. No se han observado reacciones locales significativas.

Independientemente de la vacuna antigripal administrada, en los ensayos clínicos con población pediátrica se observó que la frecuencia de fiebre fue $\geq 1/10$.

Por lo general, la población entre 6 meses y 5 años que recibió una segunda dosis de cualquier vacuna antigripal presenta un perfil de seguridad similar al observado tras la primera dosis.

1.12. Efectividad y seguridad pos-comercialización. Protección comunitaria.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica no exhaustiva en Pubmed con el fin de obtener estudios de efectividad de la vacunación frente a la gripe en la población infantil, referidos tanto a estudios del ámbito ambulatorio como a hospitalizaciones por gripe. Se seleccionaron aquellos en los que se incluyeron población de 6 a 59 meses de edad.

Los estudios sobre la EV de la vacunación en la infancia son heterogéneos en cuanto ámbito, edad estudiada, vacuna utilizada, subtipo estudiado y cepas circulantes, al comprender distintas temporadas. En cuanto a resultado, se pueden agrupar en eficacia frente a gripe confirmada, visitas a servicios de Urgencias y hospitalización. Pocos tienen en cuenta (o tan solo describen) los antecedentes de riesgo, la vacunación previa y, dentro de los hospitalizados, la gravedad en términos de ingreso en UCI o muerte.

A continuación, se resumen los estudios más relevantes, para cada resultado: gripe confirmada, hospitalización, ingreso en UCI o fallecimiento.

1.12.1. Efectividad frente a gripe confirmada

De los artículos analizados se puede concluir que la EV global frente a gripe confirmada oscila en un rango de 52% a 73%, similar para vacunas inactivadas y vivas atenuadas y con escasa información de EV frente a subtipos y en diferentes grupos de edad. Respecto de la edad, aunque tanto la categorización como los resultados son diversos, tienden a presentar mejores resultados los realizados en la infancia de menor edad frente a los de mayor edad y adolescentes. Respecto a la pauta y la vacuna utilizada, en algunos estudios se observa una mayor efectividad cuando la vacunación completa se recibe por primera vez comparado con la recepción de una sola dosis, aunque una sola dosis proporciona protección moderada con respecto a la no vacunación; y se observan igualmente mejores resultados (de hasta el doble en algunos estudios) en la vacunación con vacuna inactivada que con viva atenuada, aunque en varios no se pudo calcular para esta última por el escaso número de individuos.

A continuación, se resumen brevemente los resultados de los estudios revisados:

- En un estudio en China de casos y controles la efectividad fue del 73,2% y 52,9%, para las temporadas 2010-2011 y 2011-2012, respectivamente¹¹⁵.
- En un metanálisis en Taiwán de cinco temporadas de gripe (de 2004/2005 a 2008/2009), la efectividad promedio fue del 62% (IC95% 48-83). Por edad se observó una efectividad del 51% (IC95% 23-68) en personas de 6-23 meses de edad y 75% (IC95% 60-84) en las de 24-59 meses¹¹⁶.
- Un estudio de casos y controles en China de 2012 con prueba negativa en sujetos de 6 a 59 meses que acudieron a urgencias por ILI (infección de tipo gripal-*Influenza-like illness*), la efectividad para prevenir gripe confirmada por laboratorio fue del 67 % (IC95% 41-82), del

75 % (IC95% 11-93) para prevenir la IRA (infección respiratoria aguda), y del 64 % (IC95% 31-82) para prevenir ILI¹¹⁷.

- Un estudio de casos y controles de test negativo realizado en Corea en la infancia de la misma edad durante la temporada 2017-2018 la EV fue del 53,4% (IC95% 25,3-70,5) para cualquier tipo de gripe, del 68,8 % (IC95% 38,7-84,1) frente a la gripe A y del 29,7 % (IC95% 35,1-61,8) frente a gripe B. La efectividad específica por edad fue 44,1 % (IC95% 0,2 -67,8) en personas de 6 meses a 2 años y del 59,3 % (IC95% 8,8-81,9) de 3 a 5 años¹¹⁸.
- En cuanto a la comparativa entre diferentes vacunas, en Finlandia se comparó la efectividad de la vacuna intranasal de virus vivos atenuados tetravalente (LAIV4) con la vacuna trivalente inactivada (TIV) de la temporada 2015–2016 a la 2017–2018, en población infantil de 2 años de edad. Se estimaron efectividades de LAIV4 frente a cualquier tipo de gripe de 54,2%, 20,3% y 30,5%, para cada temporada. La efectividad de TIV3 fue de 77,2%, 24,5% y 20,1%, respectivamente. Ninguna vacuna destacó claramente en cuanto a protección. La efectividad frente a la gripe tipo B de la vacuna LAIV4 fue mayor que la observada con la vacuna IIV3 y también superior respecto al virus de la gripe A ¹¹⁹.
- Una revisión sistemática y metanálisis de la temporada 2016-2017 -realizado por personal de la compañía/patrocinado por la industria- incluyó estudios realizados en Canadá, Finlandia, Alemania, el Reino Unido y Estados Unidos, algunos no publicados y de tamaño pequeño. La efectividad para A/H3N2 -la cepa predominante esa temporada- fue comparable entre LAIV4 y IIV4. La efectividad para B fue mayor para LAIV4; pero debido a su menor circulación, los intervalos de confianza eran muy amplios, incluyendo el valor nulo, y con diferencias sustanciales en la efectividad en los estudios individuales. No se pudo estimar la efectividad para A/H1N1 debido a su baja circulación¹²⁰.
- Un estudio de efectividad de la vacunación con una dosis realizado en Nicaragua con 742 niños/as entre 6 y 24 meses de edad, muestra una efectividad del 74% (IC95%: 24-91) a los 3 meses y 55% (IC95%: 10-77) a los 4 6 meses. No observan mejor efectividad en aquellos vacunados el año anterior¹²¹.

1.12.2. Efectividad frente a hospitalización

La EV global frente a hospitalización oscila entre el 41% y el 62%, muy dependiente de la temporada, en general mayor para A(H1N1), seguido de B y de A(H3N2), aunque los rangos de estos últimos se solapan.

Los resultados de EV en estudios que evaluaban las visitas a servicios de Urgencias no difieren esencialmente de los hallazgos en hospitalizaciones, excepto un menor porcentaje de casos con patologías de riesgo. También se ha hallado protección frente a formas graves (50% - 75%).

A continuación, se muestran los principales resultados de los estudios revisados:

- En un estudio en Australia de casos y controles anidados, la EV frente a la gripe con vacuna inactivada en población infantil hospitalizada de 6 a 59 meses de edad en la temporada 2008-2009 fue del 83% (IC95% 54-98)¹²².
- En población ingresada por gripe de 6 a 59 meses de edad en Canadá (2010-11 y 2013-14), la efectividad promedio fue del 60% (IC95% 44-72) para dos dosis y del 39% (IC95% 17-56) para una dosis, mayor en edades de 24-59 meses (67%), que en 6-23 meses (48%)¹²³.
- Un estudio estimó una fracción prevenida de aproximadamente el 6,5 % en cuanto a casos evitados de gripe y hospitalizaciones por la vacunación en edad de 6 a 59 meses en China (2011-2016)¹²⁴.

- Una revisión sistemática hasta junio de 2020, con pacientes hasta 17 años, concluyó que la vacunación frente a la gripe en la infancia proporcionaba una protección moderada frente a hospitalización: EV total combinada frente a hospitalización del 53,3%, más alta frente a A/H1N1pdm09 que frente a A/H3N2 -68,7% frente a 35,8%-, mayor para inactivadas que para atenuadas -68,9% frente a 44,3%-, mayor para edad < 5 años que para edades superiores -61,7% frente a 51%-, y mayor si había concordancia de las cepas circulantes -59,3% frente a 33,6%¹²⁵.
- En otro estudio en varios hospitales de EE UU que evaluaba la efectividad de la vacuna frente a gripe “potencialmente mortal” en menores de 18 años de edad ingresados en UCI por una infección respiratoria aguda (2019-2020), la efectividad frente a gripe potencialmente mortal fue del 75 % (IC95% 49-88) y del 57% (IC95% 24-76) frente a gripe sin riesgo vital, concluyendo que durante una temporada en la que predominaban virus de la gripe no coincidentes con los incluidos en la vacuna, la vacunación se asoció con una reducción del riesgo de gripe grave y potencialmente mortal¹²⁶.
- En otra revisión sistemática y metanálisis¹²⁷, la EV para prevenir ingresos hospitalarios por gripe confirmada por laboratorio en la población de 6 meses a 17 años fue de 57,48% (mayor frente a A/H1N1 y gripe B, {74% y 51%, respectivamente) y también mayor en sujetos con 2 dosis que con 1 dosis, y elevada en todos los grupos de edad incluidos.
- Se han realizado varios estudios de test negativo en EE UU en niños/as entre 6 meses y 17 años. En uno de ellos¹²⁸ (edades entre 6 meses-17 años) la EV frente a hospitalización fue del 41% y frente a ingresos en urgencias del 51% (en ambos casos mayor en los <5 años). Igualmente, en otro estudio similar, pero incluyendo 5 temporadas gripales (2012/2013 a 2016/2017)¹²⁹, la EV ajustada de la vacuna inactivada fue del 51,3% (mayor a menor edad (64,3%) y para gripe A (54,7%), con menor probabilidad también de neumonía e ingreso en UCI. Un tercer estudio en el mismo país y población, pero en la temporada 2016-2017¹³⁰, halló una EV global del 56% para los niños/as que se vacunaron completamente. Otro estudio similar, en temporadas de predominio del virus de la gripe A(H3N2)¹³¹, concluyó que la vacunación reducía a la mitad el riesgo de ingreso hospitalario o visita al servicio de urgencias por gripe (EV global del 49% para los completamente vacunados). Otro estudio en la temporada 2018-2019 concluyó que la vacunación habría reducido entre un 40% y un 60% las hospitalizaciones y visitas a Urgencias asociadas a gripe A en la infancia, a pesar de la deriva antigénica del virus A(H3N2)¹³². En la temporada (2019-2020), con una elevada circulación de virus B/Victoria, la EV global frente a hospitalización fue del 62% (similar en todas las edades estudiadas) y mayor para virus A(H1N1)pmd09, y del 56% frente a visitas a Urgencias (superiores en <5 años de edad y prácticamente igual en virus A(H1N1)pmd09 que para B)¹³³.
- En Dinamarca se estudió la EV durante un incremento tardío de la actividad gripal tras la retirada de las restricciones para el control de COVID-19. En el grupo de 2 a 6 años, mayoritariamente vacunados con vacuna atenuada (92%) se estimó una EV para hospitalización del 62,7 % (IC95% 10,9-84,4) y del 64,2 % (IC95% 50,5-74,1) para gripe sin hospitalización. La EV fue mucho más baja en el resto de grupos de edad (frente a hospitalización 19,3% (IC95% 9,9-40,7) para el de 7-44 años y 23,5% (IC 95% 4,9-44,6) para el de > 44 años). Los autores concluyen que la mayor EV en niños/as podría atribuirse a varias causas: al uso de la vacuna atenuada frente a la inactivada de los mayores de 6 años, a las dos dosis recibidas por la mayoría de las personas incluidas al ser la primera temporada con vacunación infantil sistemática y a que la vacuna atenuada se administra únicamente en población sana, lo que podría explicar la mejor respuesta al excluir a personas con menor respuesta inmunitaria¹³⁴.

1.12.3. Impacto de la vacunación infantil

En 2018 se publicó una revisión de la Cochrane sobre vacunación antigripal infantil, que incluyó 41 estudios (más de 200.000 personas) publicados hasta diciembre de 2016, la mayoría en personas a partir de los 2 años de edad. Los autores concluyeron que la vacunación universal en la infancia entre 3 y 16 años, tanto con vacunas vivas atenuadas como inactivadas (estas últimas con mayor grado de evidencia) reducirían la incidencia de la gripe, con RR de 0,36 (IC95% CI 0,28-0,48) para la inactivada y 0,22 (IC95% 0,11-0,41) para la atenuada y, probablemente, de la infección respiratoria aguda (RR 0,72; IC95% 0,65-0,79 para la inactivada y 0,69; IC95% 0,60-0,80 para la atenuada)^{127, 135}.

La reducción absoluta de enfermedad es muy variable entre las poblaciones estudiadas, lo que dificulta la predicción sobre el efecto en otros entornos. Se identificaron muy pocos estudios en menores de 2 años de edad y se señala también que los datos sobre efectos adversos no estaban bien descritos. Tampoco se pudieron obtener datos, o fueron poco concluyentes, del efecto de la vacunación sobre las complicaciones de la gripe. Por otra parte, la información de países con recomendaciones de vacunación infantil universal no está actualizada, ya que los datos incluidos remiten a una publicación de 2010¹³⁶.

1.12.4. Seguridad postcomercialización

La información de estudios de seguimiento postcomercialización procedentes de diferentes sistemas de Farmacovigilancia (VAERS -*Vaccine Adverse Event Reporting System*- en Estados Unidos, GACVS -*Global Advisory Committee on Vaccine Safety*- de la OMS, VSD -*Vaccine Safety Datalink*- del CDC)^{137,138} indican que no existe un incremento importante de eventos adversos significativos tras la administración de las vacunas de gripe infantil.

Con respecto a las vacunas inactivadas, la fiebre alta aparece con mayor frecuencia en menores de 2 años^{139,140}. Además, en un estudio en China se observó un aumento en la frecuencia de crisis febriles, máximo a los 16 meses de edad y que disminuía a los 59 meses¹⁴¹.

Las reacciones adversas más frecuentes son similares a los estudios de seguridad previos a la comercialización de estas vacunas: con una frecuencia que oscila entre el 5% y el 12% se produce fiebre, mialgias, cansancio y reacciones locales, generalmente leves y de corta duración.

Por otro lado, no está claro si la vacuna antigripal atenuada aumenta el riesgo de síndrome de Guillain-Barré. Se ha estimado que el riesgo de síndrome de Guillain-Barré (1/1.000.000) es inferior al que provoca el propio virus de la gripe¹⁴².

En Suecia y otros países europeos, se ha encontrado un incremento de casos de narcolepsia en personas vacunadas con la vacuna monovalente A (H1N1)pdm2009 adyuvada con AS03, Pandemrix, en el contexto de la pandemia de gripe (H1N1) de 2009¹⁴³. Otros estudios realizados también observaron una relación entre la narcolepsia y el uso de esta vacuna, especialmente en portadores del alelo HLA-DQB1*06:02¹⁴⁴. Sin embargo, aún está pendiente de conocerse bien la causa subyacente. Esta vacuna no se utilizó antes de la pandemia de 2009 ni después de ella.

Los estudios postcomercialización tras la administración de vacunas atenuadas no han encontrado eventos adversos graves en las poblaciones en las que está indicada^{145,146}, siendo las reacciones adversas más frecuentes la congestión nasal y la fiebre¹⁴⁷.

1.12.5. Experiencias de protección comunitaria en varios países

De Canadá proceden varios estudios cuyo objetivo ha sido evaluar el papel de la vacuna antigripal en inducir protección indirecta en comunidades en las que la población infantil (entre 36 meses y 15 años de edad) recibían aleatoriamente la vacuna antigripal inactivada. En uno de ellos de 2008, se

observó que la vacunación indujo una protección indirecta del 61% en la población no vacunada, con una cobertura del 80% aproximadamente¹⁴⁸. En el segundo (2012-2015) mediante un ensayo aleatorio ciego y por conglomerados donde se alcanzaron coberturas de vacunación del 76,9% y del 72,3% en los grupos atenuada e inactivada, respectivamente, no se observó una mejor protección comunitaria frente a la gripe¹⁴⁹ en las personas no vacunadas.

En Estados Unidos, en el estudio prospectivo longitudinal de cohortes basado en la vigilancia activa de la enfermedad respiratoria aguda (*Household Influenza Vaccine Effectiveness-HIVE*) entre las temporadas 2010/2011 y 2017/2018, se midió la efectividad directa, indirecta y total de la vacuna antigripal¹⁵⁰. La población de 5 a 17 años de edad contribuyó al 44,7% de las personas/temporada de seguimiento. De la cohorte HIVE se vacunaba anualmente de gripe el 65% aproximadamente. Los autores demostraron protección directa moderada y consistente frente a la infección gripal sintomática, efectividad significativa total y no se pudo evidenciar una protección indirecta en las personas no vacunadas que habitaban con contactos domiciliarios vacunados.

Investigadores de los CDC norteamericanos en un ensayo clínico aleatorio controlado en la temporada gripal 1996/1997¹⁵¹ evaluaron el efecto de vacunar de gripe la población infantil en guarderías de 24 a 60 meses para comprobar si se reducía la morbilidad relacionada con la gripe en sus contactos. Los contactos no vacunados de niños y niñas asistentes a guarderías vacunados tuvieron un 42% menos de enfermedad respiratoria en comparación a los contactos domiciliarios de niños/as que no se vacunaron, y una reducción del 80% si los contactos eran escolares (tanto en enfermedad respiratoria febril como en reducción de días perdidos de escolaridad, otalgias, visitas al médico, prescripciones antibióticas). También hubo significación estadística en relación a las personas adultas que perdían trabajo al cuidar de sus hijos/as.

Analizando datos de un ensayo clínico aleatorio y controlado¹⁵² autores de distintas procedencias evaluaron el potencial de los beneficios indirectos de la vacunación antigripal en ambientes domiciliarios, concluyendo que la vacunación de los menores de un domicilio proporcionaba una protección indirecta limitada de alrededor del 20%, lo que estaría por debajo de la eficacia directa estimada en un 71% (en un escenario razonablemente optimista en el que un tercio de la transmisión tuviera lugar en los hogares)¹⁵³.

Otra interesante experiencia tuvo lugar en Japón. La repercusión que la pandemia gripal de 1957 tuvo en ese país hizo que en 1962 comenzara un programa en el que la vacunación escolar fue una parte fundamental. En 1977 la vacunación de los de 6 a 15 años se hizo obligatoria, logrando coberturas superiores al 80%. Desde 1987 se optó por la voluntariedad, lo que condujo a un descenso muy importante de la cobertura hasta que finalmente el programa se canceló en 1994. Durante el tiempo de duración del programa la vacunación de las personas mayores fue testimonial. A partir de 2001 se puso en marcha un programa de vacunación en personas mayores de 65 años y con patología crónica¹⁵⁴. Posteriormente se evaluó este programa de vacunación, observándose que las tasas por gripe y neumonía eran más altas en Japón antes de 1966, siendo similares entre los años 70 y 80 pero mucho mayores a partir de 1994 cuando cesó el programa de vacunación japonés, siendo especialmente importante en residencias de mayores y la epidemia de 1999¹⁰⁴. Estos datos pueden haber sido influidos por algunos hechos de la sociedad japonesa del momento como lo es el que entre el 60 y el 70% de los hogares japoneses del momento convivieran abuelos y nietos¹⁵⁵. También, después de desaparecer el programa, se observó un aumento de los casos de muerte por encefalopatía asociada a gripe¹⁵⁴, además del aumento de absentismo escolar¹⁵⁶ y del aumento de la mortalidad en población infantil de 1 a 4 años¹⁵⁷ y en personas de 65 y más años¹⁵⁸.

La experiencia en Japón no es aplicable en nuestro caso por varios motivos. Entre otros se puede considerar los grupos de edad infantil a los que se destinó la vacunación, al hecho de la no vacunación de la persona adulta mayor en Japón mientras estaba en marcha el programa de vacunación infantil y al tiempo transcurrido desde la cancelación del programa que no permite asumir resultados similares en este momento. El programa ha sido así mismo criticado por las características de

estudios ecológicos que predominan en su evaluación si bien los datos publicados hacen interesante aquella experiencia.

El Reino Unido es de los países en los que más se ha estudiado el efecto indirecto de la vacunación antigripal universal en la infancia. En 2012, el *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) recomendó la extensión progresiva del programa de vacunación frente a la gripe a población infantil y adolescente sana entre 2 y 17 años de edad. Los objetivos del programa eran conseguir protección directa y disminuir la transmisión de gripe en la población general con el objetivo de conseguir una protección indirecta¹⁵⁹. La evaluación de la posible protección de grupo en Reino Unido se hizo en la temporada 2015-2016 comparando zonas donde se introdujo un programa piloto de vacunación infantil con aquellas en las que aún no se había iniciado la vacunación, y donde se alcanzaron coberturas del 57,9%. Se observó un descenso de consultas en medicina general por enfermedad de tipo gripe entre la población de 50 a 70 años (tasas de 3,4 frente a 17,4/100.000) en las áreas piloto. Igualmente, se observó un descenso de la positividad a gripe por pruebas de laboratorio de las muestras analizadas (7,7 frente a 29,5%) y adicionalmente se constató una reducción significativa del 59% en las consultas por enfermedad tipo gripe en la población mayor o igual de 17 años¹⁶⁰. Resultados similares se observaron en la siguiente temporada¹⁶¹. La extensión del programa de vacunación más allá de los pilotos hace más difícil la evaluación de los beneficios del programa especialmente los efectos indirectos del mismo¹⁹¹, sin embargo, estos datos han permitido describir la existencia de inmunidad de grupo en las áreas donde se comenzó con la vacunación infantil.

Otras experiencias notables que apoyan la existencia de la protección indirecta de la vacunación antigripal infantil son los ensayos clínicos realizados en Senegal y en Italia. En Senegal -2010-2011-, se vacunó entre 6 meses y 10 años alcanzando coberturas del 74%: en la primera temporada, con adecuada concordancia entre cepas, la efectividad total fue del 52,8% (IC95%: 32,3-67) y una efectividad poblacional del 36% (IC 95%: 10,2-54,4). La efectividad indirecta frente a gripe confirmada por laboratorio de la cepa A/H3N2 fue del 56,4% (IC95%: 39-68,9), observándose la mayor efectividad indirecta en el grupo de 18 a 49 años. El segundo año evaluado se caracterizó por una discordancia entre las cepas circulantes y las incluidas en la vacuna por lo que las eficacias observadas no alcanzaron la significación estadística¹⁶². En Italia en la temporada 2000-2001, vacunaron a personas entre 6 meses y 9 años que presentaban infecciones recurrentes del tracto respiratorio. Además de la protección directa, se observó una protección indirecta en los familiares convivientes con una eficacia vacunal que osciló entre el 24 y el 40% frente a diferentes resultados entre los que se encontraban infecciones del tracto respiratorio, asistencia médica a las mismas, prescripciones antibióticas y analgésicas. El estudio tiene entre sus limitaciones que para medir la efectividad indirecta no se realizaron pruebas diagnósticas¹⁶³.

Se dispone, adicionalmente, de algunas revisiones sistemáticas y de metanálisis acerca de la protección indirecta conferida por la vacunación antigripal.

Una de ellas¹⁶⁴ revisó las bases de datos hasta marzo 2014, con personas vacunadas entre 6 meses y los 19 años. La potencial protección comunitaria se midió en domicilios, escuelas o en la comunidad. Así como no encontraron efecto indirecto significativo en los ensayos clínicos controlados excepto en uno (OR de 0.39 con IC 95%: 0,26-0,57) en los observacionales sí se encontró efecto (OR de 0.57 con IC 95%: 0,43-0,77). Solo en unos pocos se cuantificó el efecto indirecto de la vacunación. Los autores concluyeron que la evidencia global se podía considerar como “baja” y muy limitada para concluir en qué ámbito puede o no alcanzarse ese efecto indirecto.

Un segundo revisó la literatura en busca de protección indirecta con la vacunación antigripal de personas desde los 6 meses a los 17 años¹⁶⁵. El cribado de artículos tuvo lugar en 2016 seleccionando treinta estudios (un ensayo clínico aleatorio con vacuna atenuada, once con vacuna inactivada y cinco en el que se comparaban ambas vacunas). 20 de los 30 reportaron protección indirecta significativa que oscilaba entre el 4% y el 66%. En un submetanálisis de seis ensayos clínicos se encontró

protección indirecta significativa en uno de ellos (frente a gripe confirmada por laboratorio) y en comunidades donde la población escolar estaba vacunada, al igual que en tres de ámbito domiciliario con población preescolar vacunada (frente a infecciones respiratorias agudas o ILI)-.

Por último, en una revisión sistemática de la literatura con estudios publicados hasta 2017¹⁶⁶ se seleccionaron 26 artículos de los que en 23 la vacunación antigripal iba dirigida población infantil y adolescente menor de 18 años. En el análisis exploratorio se sugiere una positiva, aunque no significativa, relación lineal entre la protección estimada y la protección indirecta frente a la gripe confirmada, enfermedad respiratoria ambulatoria, visitas a urgencias por gripe y hospitalizaciones. En la revisión se hace especial hincapié en la necesidad de estudios a gran escala y con la suficiente potencia que midan el efecto de la vacunación sobre la gripe confirmada por laboratorio, en poblaciones comparables y a lo largo de varias temporadas gripales.

1.13. Conclusiones

- Las vacunas disponibles en España con indicación infantil (para mayores de 6 meses o para mayores de 2 años según el tipo de vacuna) son tetravalentes inactivadas (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra, Flucelvax Tetra) y una viva atenuada (Fluenz Tetra).
- La pauta que se incluye en las fichas técnicas es de una dosis, excepto en menores de 9 años sin vacunación antigripal previa, que es de dos dosis.
- Todas las vacunas antigripales disponibles en España han demostrado la inducción de una eficacia adecuada en este grupo de edad (eficacia absoluta entre 47,8% y 87,1%), y un perfil de seguridad aceptable.
- La efectividad frente a infección oscila entre 44% y 75% y frente a hospitalización entre 53% y 83%, en función de la vacuna utilizada y los subtipos circulantes, en general mayor para A(H1N1), seguido del B y en tercer lugar A(H3N2). Respecto a la edad, se observan mejores resultados en la población infantil de menor edad frente a la de mayor edad y adolescente.
- Existen evidencias de cierta protección indirecta de la vacunación antigripal infantil.
- En cuanto a la seguridad poscomercialización, los estudios disponibles muestran ausencia de acontecimientos adversos graves.

5. Recomendaciones de vacunación

1.14. Recomendaciones internacionales: OMS y ECDC

En el año 2012, la OMS recomendó considerar la vacunación de personas de 6 a 23 meses por la alta carga de enfermedad en estas edades, siempre que los recursos del país lo permitan, mientras que en el grupo de 2 a 5 años de edad se limitó a indicar que siguen presentando una alta carga de morbilidad grave, aunque menor que los grupos de edad más pequeños. Remarca también que la vacunación antigripal infantil debe considerarse en el conjunto de los calendarios de vacunación, que no deben verse afectados negativamente, y en las prioridades de cada país¹⁶⁷. En 2022, las recomendaciones del SAGE¹⁶⁸ en el marco de la pandemia de COVID-19, indican que la población infantil constituye un grupo prioritario para la vacunación antigripal por su elevado riesgo de padecer formas graves de gripe, en particular el grupo de 6 meses a 2 años. Se advierte que la inclusión de la población infantil en los programas de vacunación antigripal debe considerarse si no impacta negativamente sobre la vacunación del resto de grupos diana.

El ECDC publicó en 2012 una revisión sobre vacunación de la población infantil y de mujeres embarazadas. En concreto, se identificó una importante carga de enfermedad en la población infantil hasta los 4 años, con tasas de hospitalización similares a las de la población adulta mayor o adulta con patologías subyacentes. Por ello concluyó que, aunque en el momento de la revisión los estudios de efectividad eran escasos y no los había de seguridad, la vacunación universal de la población entre 6 meses y 4 años conduciría a una importante disminución de la carga de la enfermedad y, sobre todo, de las principales complicaciones de la gripe en esta edad como son la otitis media y la neumonía, que considera especialmente importante en los países con altos niveles de resistencias a antibióticos. Concluye también que la vacunación universal alcanzaría a la población infantil con condiciones de riesgo no diagnosticadas¹⁶⁹.

1.15. España

Las recomendaciones de vacunación en la población infantil en España hasta la temporada 2021-2022, se han centrado en la población infantil (a partir de los 6 meses) que presenta un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe por tener determinadas condiciones de riesgo, así como a aquellos que proporcionan cuidados a personas de alto riesgo, por la posibilidad de transmitirles la enfermedad. También se recomienda la vacunación antigripal anual entre los 6 y los 24 meses de edad en prematuros/as menores de 32 semanas de gestación, por presentar un mayor riesgo de complicaciones en caso de contraer la enfermedad.

Desde la temporada 2021-2022 el objetivo fue alcanzar una cobertura del 60% en personas con condiciones de riesgo.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) aconseja la vacunación antigripal infantil universal entre los 6 y 59 meses de edad con vacunas tetravalentes (tanto inactivadas como atenuadas) al proporcionar una protección tanto individual como familiar y comunitaria frente a la infección gripal^{169, 170, 171}.

Se disponen de pocos datos acerca de la cobertura de vacunación antigripal en CCAA. En un estudio pendiente de publicación realizado en la Comunidad de Madrid durante la temporada 2021-2022 se observa que, de los 995.252 niños/as incluidos en tarjeta sanitaria, el 12,2% (121.148) presentaba alguna condición o enfermedad de base identificable en la historia clínica de AP que constituía una indicación para la vacunación frente a la gripe. El porcentaje de estos niños/as de riesgo con registro de al menos una dosis de vacuna frente a la gripe en la campaña 2018-2019 fue del 15,6%. En la temporada 2019-2020 fue del 15,5% y en la temporada 2020-2021 ascendió a 21,7%¹⁷². De estos datos se desprende que la cobertura de vacunación en población infantil con factores de riesgo está lejos del objetivo propuesto. En un estudio del año 2013 en Cataluña se analiza la cobertura vacunal de la temporada 2011-2012 en niños/as mayores de 6 meses con alguna condición de riesgo, alcanzándose una cobertura del 23,9%¹⁷³.

A nivel nacional se dispone de un estudio del año 2006 en el que se analiza la cobertura de vacunación antigripal en niños/as españoles alcanzándose una cobertura global del 6,82%. En niños/as con condiciones de riesgo (asma/diabetes) fue del 19,43% y en los sanos del 5,81%¹⁷⁴.

1.16. Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y países de la Unión Europea

1.16.1. Estados Unidos de Norteamérica

La historia de los cambios en la política de vacunación antigripal en los Estados Unidos para los menores de 18 años viene recogida en las publicaciones oficiales de los CDC norteamericanos. El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) alentó la vacunación rutinaria de las personas sanas de 6 a 23 meses para la temporada 2002/2003 y la de las mayores de seis meses con patologías cardíacas y pulmonares subyacentes y en tratamiento crónico con salicilatos¹⁷⁵, pero no fue hasta

octubre de 2003 cuando ya emitió una recomendación oficial para personas hasta los 18 años de edad debido a su riesgo incrementado de hospitalizaciones asociadas a la gripe^{176,177}. Desde entonces y con carácter anual viene publicando sus recomendaciones para la correspondiente temporada gripal que incluyen los grupos diana aptos para recibir la vacuna y los tipos disponibles según edades.

A continuación, se resumen las principales modificaciones incluidas por temporadas:

- Temporada 2004/2005: incluyeron a los cuidadores de los niños/as de 6 a 23 meses y la vacuna intranasal atenuada como alternativa a la inactivada para los de 5 a 49 años¹⁷⁸.
- Temporada 2005/2006: recomendaron la vacuna a toda la población pediátrica con factores de riesgo.
- Temporada 2006/2007: hito al incluir en la vacunación universal a personas sanas de 24 a 59 meses y la recomendación de administrar dos dosis de vacuna antigripal a los de 6 meses a 9 años que reciben la vacuna antigripal, inactivada o atenuada, por vez primera¹⁷⁹.
- Temporada 2007/2008: recomiendan una separación ≥ 6 semanas para las dos dosis de vacuna antigripal atenuada en las personas de 6 meses a 8 años, así como que los de esta edad que en la temporada precedente recibieron una única dosis de vacuna reciban dos en la temporada actual. Adicionalmente, en septiembre 2007 la FDA autorizó el uso de la vacuna atenuada a partir de los 24 meses de edad^{180,181}.
- Temporada 2008/2009: aconsejaron la vacunación sistemática de toda la población entre los 5 y 18 años con una implantación no más allá de la temporada 2009/2010¹⁸².
- Temporada 2012-2013: se publicó el algoritmo a seguir en los de 6 meses a 8 años en función de si se había recibido alguna dosis antes o después del año 2010¹⁸³. En la siguiente temporada siguieron insistiendo en la vacunación de los de más de 6 meses de edad pero sin manifestar ninguna preferencia por el tipo de vacuna a utilizar y abordan las características de las nuevas vacunas disponibles en el arsenal preventivo: tetravalentes inactivadas, con distintas indicaciones según la edad, y atenuadas¹⁸⁴.
- Temporada 2014/2015: recomendación preferencial del uso de la vacuna atenuada en los de 2 a 8 años de edad debido a la mayor efectividad frente a la gripe confirmada por laboratorio¹⁸⁵.
- Temporada 2015/2016: se suprimió el uso preferencial y se recomendó un uso indistinto para todas las edades en las que estaba autorizada¹⁸⁶, al observar en la temporada 2013/2014 baja efectividad de la vacuna atenuada frente al subtipo A/H1N1pdm09 en los de 2 a 17 años, lo cual-podría deberse a una menor capacidad de replicación respiratoria de ciertas cepas vacunales o debido a las altas temperaturas durante el transporte de la vacuna con estas cepas¹⁸⁷.
- Temporada 2016/2017: introdujo tres modificaciones importantes en el área infantil. Por una parte, al seguir constatando bajas efectividades de la vacuna atenuada frente a A/H1N1pdm09 en la temporada 2015/2016 recomendó, con carácter provisional, la no vacunación con la atenuada. Por otra parte, se comercializó una vacuna de cultivo celular para usar a partir de los cuatro años y se suprimió la recomendación de los 30 minutos de periodo de observación en personas alérgicas, sustituyéndolos por el habitual de 15 minutos para evitar traumatismos en caso de síncope vasovagal¹⁸⁸.
- Temporada 2017/2018 se mantuvo la no recomendación de uso de la vacuna atenuada¹⁸⁹
- Temporada 2018/2019: en la búsqueda de una solución se incluyó una nueva cepa de A/H1N1pdm09, con mayor tasa de replicación^{190,191}. En cualquier caso, el ACIP siguió sin

manifestar preferencia por ninguna de las diferentes vacunas, si bien permitió el uso de la vacuna atenuada.

- Temporada 2019/2020: se aprobaron las vacunas tetravalentes para los de seis o más meses¹⁹².
- Temporada 2021/2022. Se amplió el uso de las vacunas de cultivo celular a partir de los dos años¹⁹³.

1.16.2. Canadá

El *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) comenzó a recomendar la vacunación antigripal sistemática en los niños/as de 6 a 23 meses en el año 2004 alentada por los fallecimientos en población pediátrica en la temporada 2003/2004 asociados a la aparición de una nueva variante de A/H3N2^{194,195} y ya para la correspondiente a 2008-2009 el NACI consideró la vacunación de los de 6 a 23 meses como de alta prioridad¹⁹⁶. En la temporada 2006-2007 se contempló por vez primera a los de 2 a 64 años como candidatos a recibir la vacuna, aunque no tuvieran condiciones de riesgo¹⁹⁷. Antes de la recomendación del NACI en 2004, la Autoridad Sanitaria de Ontario, en el año 2000, ya anunció un programa universal de vacunación antigripal que incluía a niños/as a partir de los seis meses y que comenzó en octubre de ese mismo año¹⁹⁸.

A raíz de la mayor incidencia de complicaciones acaecidas durante la pandemia de 2009 por A/H1N1pdm09 se incluyó la recomendación de incorporar a los programas de vacunación antigripal a los de 2 a 4 años en la temporada 2009/2010¹⁹⁹. En la de 2011/2012 se modificó la posología de las vacunas en los de 6 meses a 8 años recomendándose la dosis completa de vacuna inactivada (0,5 ml), independientemente de que recibiera una o dos dosis, se eliminó como de alto riesgo a los de 2 a 4 años y por vez primera contempló un uso preferencial de la vacuna intranasal atenuada sobre la inactivada en los de 2 a 17 años sin inmunosupresión²⁰⁰. Para la temporada 2012/2013 se incluyó como recomendados para la vacunación a los de 24 a 59 meses por lo que a partir de esa fecha todos los de 6 a 59 meses, independiente de que tuvieran condiciones médicas basales crónicas, pasaron a formar parte de los grupos recomendados²⁰¹.

En la temporada 2014/2015 el NACI recomendó el uso preferencial de las vacunas tetravalentes con los dos linajes de los tipos gripales B en todas las edades, tanto para las inactivadas como para las atenuadas y especificando la mayor efectividad respecto a las inactivadas, como el motivo por los que consideraban a las atenuadas como de primera elección en menores de seis años²⁰², y para la temporada 2016/2017 ya se incluyó como una opción para los de 6 a 24 meses el uso de una o dos dosis, según el caso, de la vacuna trivalente adyuvada con MF59 pero a dosis de 0,25 ml²⁰³. En esta misma temporada y tras analizar los datos de efectividad de la vacuna intranasal atenuada en los Estados Unidos, Finlandia y el Reino Unido para el subtipo A/H1N1pdm09, el NACI concluyó que la evidencia en ese momento era consistente con que la vacuna atenuada ofrecía similar protección que la conseguida con la vacuna inactivada, aunque dejó de recomendar el uso preferencial de la primera en la población de 2 a 17 años, pero sí una monitorización estrecha y continua de los datos de efectividad²⁰⁴.

En la temporada 2020/2021 y en base a una revisión sistemática el NACI concluyó que la vacuna atenuada intranasal era inmunógena en niños/as con infección estable por VIH en terapia antiretroviral y con función inmune adecuada, por lo que esa vacuna podría considerarse como una opción para los de 2 a 17 años²⁰⁵. Para esta última temporada 2021/2022 no hay modificaciones apreciables en cuanto a la vacunación pediátrica²⁰⁶.

1.16.3. Australia²⁰⁷ y Nueva Zelanda²⁰⁸

Respecto a la vacunación antigripal infantil en Australia, fue el estado de Australia Occidental el que inició la vacunación sistemática financiada de los niños/as de 6 meses a menos de 5 años en abril

2008 y ya en diciembre 2009 a escala nacional se recomendó la financiación de la vacuna A/H1N1pdm09 para los de 6 meses a 9 años.

En enero del año 2010 se financió la vacunación de los de mayores de seis meses con patologías crónicas de base, aunque se suspendió en el mes de abril del mismo año en menores de cinco años por el incremento de casos de fiebre elevada y convulsiones febriles postvacunales. Una vez identificada como responsable la vacuna inactivada Fluvax se reasumió la vacunación entre 6 meses y menos de 5 años en agosto de ese mismo año.

La recomendación de la vacunación sistemática no financiada de todos los de 6 meses a 5 años tuvo lugar en marzo 2013 y se financió para la población nativa de esas edades en marzo 2015. En ese mismo mes se rebajó a los nueve años la edad en la que se deberían recibir dos dosis de vacuna en la misma temporada si era la primera vez que se vacunaba de gripe. En abril 2018 los seis Estados de Australia y el Territorio de la Capital financiaron la vacunación antigripal para todos los de 6 meses a menos de 5 años, paso que fue seguido por el Territorio del Norte en marzo 2019. La financiación de la vacuna inactivada tetravalente a cargo del Programa Nacional de Inmunización tuvo lugar en mayo 2021. Hasta la fecha no se financia desde el Gobierno la vacuna antigripal atenuada -que fue autorizada en 2017- pero la mayoría de las aseguradoras sí cubren su financiación.

En Nueva Zelanda y aunque la vacuna antigripal se recomienda para todos los de seis meses en adelante, el Gobierno desde 2015 solo financia las vacunas inactivadas tetravalentes a los de más de seis meses de edad con patologías crónicas de base y desde 2013 a los de cuatro o menos años que hayan sido hospitalizados por enfermedad respiratoria o que tengan una historia significativa de enfermedad respiratoria que incluye a los de 6 a 59 meses que hubieran sido hospitalizados por sarampión²⁰⁹.

1.16.4. Países de la Unión Europea, Reino Unido y países próximos

Se ha revisado la vacunación antigripal infantil en los países de la Unión Europea y Espacio Económico Europeo (UE/EEE) y en otros 4 países de nuestro entorno, Reino Unido, Suiza, República de San Marino e Israel que aparecen en la web oficial del ECDC²¹⁰ y en las de cada país¹⁰⁶. De los 34 países revisados está implantada en doce de los que diez son países UE/EEE (Austria, Polonia, República de Irlanda, Italia, Dinamarca, Finlandia, Malta, Noruega, Letonia, Eslovaquia y algunas regiones suecas), en el Reino Unido e Israel. En el resto se recomienda la vacunación de niños/as con condiciones de riesgo, a partir de los 6 meses de edad, con la única excepción de Estonia en la que no hay recomendaciones para personas menores de 65 años. Están incluidos los niños/as a partir de los 6 meses en todos los países excepto en la República de Irlanda (a partir de 2 años) y el Dinamarca (a partir de los 23 meses); en estos países los más pequeños se vacunan exclusivamente si tienen condiciones de riesgo. La edad máxima oscila entre los 23 meses y los 18 años. Respecto de la franja de edad objeto de esta revisión, 8 países incluyen hasta los 59 meses, 3 hasta los 23 y uno hasta los 3 años.

En todos ellos, excepto en Polonia, la vacunación es gratuita. En cuanto al año de inicio del programa, en Finlandia tuvo lugar en 2007, en 7 países entre 2010 y 2015 (para 3 países no se ha podido obtener el año concreto de inicio) y en los 3 restantes se ha iniciado en 2020 o 2021, coincidiendo con la pandemia COVID-19 y justificado por la necesidad de una mayor protección frente a IRA a causa de la misma.

En cuanto a la vacuna utilizada, vacuna inactivada (IIV) o viva atenuada (LAIV), se administra exclusivamente IIV en 5 países (Polonia, Malta, Eslovaquia, Eslovenia y Letonia), en el resto se utilizan ambas vacunas, IIV y LAIV. En Austria a partir de los 2 años se utilizan indistintamente IIV y LAIV y en el resto de países se administra LAIV. En los países que recomiendan LAIV a partir de los 2 años se utiliza IIV en menores de esta edad y en los niños/as en los que la LAIV está contraindicada.

Las principales características de la vacunación de los países con recomendación infantil por edades se resumen en la tabla 10, elaborada a partir de la información del ECDC y las actualizaciones disponibles en las webs oficiales de los diferentes países.

Tabla 10. Países con recomendación de vacunación infantil.

País	Edades incluidas	Vacuna	Gratuidad del programa	Año inicio
Austria	6 meses -18 años	IIV/LAIV	SI	2013
Polonia	6 meses -18 años	IIV3	NO	2010
Rep. Irlanda	2 – 17 años	IIV4/LAIV	SI	2020
Italia	6 meses – 6 años	IIV4/LAIV	SI	2020
Dinamarca	2 - 6 años	IIV4/LAIV	SI	2021
Finlandia	6 meses – 6 años	IIV/LAIV	SI	2007
Malta	6 - 23 meses	IIV3	SI	2021
Eslovaquia	6 meses - 3 años	IIV3	SI	≤ 2015*
Letonia	6 - 23 meses	IIV3	SI	≤ 2015*
Eslovenia	6 - 23 meses	IIV4	SI	≤ 2015*
Reino Unido	2 - 17 años	IIV/LAIV**	SI	2013
Israel	6 - 59 meses	IIV4/LAIV	SI	2013

(*) La información disponible permite conocer que en 2015 estaba implantada, pero no el año de inicio.
 (**) Una sola dosis intranasal en la primera vacunación.

1.17. Conclusiones

- La OMS recomienda la vacunación anual entre 6 meses y 2 años y el ECDC entre 6 meses y 4 años. Doce países europeos (12 de la UE/EEE) han introducido la vacunación universal anual de esta población.
- En España se recomienda la vacuna de gripe en la población infantil con condiciones de alto riesgo de enfermedad grave a partir de los 6 meses de edad. Las coberturas de vacunación alcanzadas en este grupo están lejos de los objetivos deseados (alrededor del 15-20% según la temporada).

6. Repercusiones de la modificación en el calendario

7.1 Impronta de la primera exposición a la gripe

7.1.1 Pecado original antigénico (POA)

La doctrina del pecado original antigénico (POA) fue propuesta por en 1960 por Thomas Francis²¹¹ para describir cómo la primera exposición al virus de la gripe condiciona la respuesta a exposiciones posteriores contra cepas relacionadas antigénicamente. Los anticuerpos (Ac) contra diferentes variantes antigénicas del virus de la gripe varían según la cohorte, predominando los dirigidos contra la cepa responsable de la primera infección. Concluyendo que las infecciones posteriores con cepas similares del virus de la gripe potencian preferentemente la respuesta de Ac contra la cepa original²¹². Ante un nuevo estímulo (vacunación o infección) la reacción cruzada con anticuerpos preexistentes produce un "atrapamiento de antígenos" que disminuye la respuesta de las células B vírgenes contra los nuevos epítomos, mientras que las células B memoria sí que se activan conduciendo a un aumento de Ac contra los epítomos compartidos con los de la primera exposición²¹³.

Observaciones contemporáneas han confirmado la preponderancia de Ac contra las cepas circulantes durante la primera década de vida y títulos progresivamente más bajos frente a las cepas que circularon más tarde²¹⁴. Mediante el panorama de anticuerpos se obtiene una representación gráfica de los Ac contra las cepas con las que se ha contactado a lo largo de la vida. Refleja la "distancia antigénica" entre las cepas, dado que no se produce POA si no están relacionadas, y permite comparar los títulos antes y después de la exposición a un virus o vacuna que, aun siendo más altos contra las cepas primigenias, muestran un aumento dinámico mayor contra las expuestas más recientemente²¹⁵.

El POA se invocó para explicar la "paradoja de Hoskins": en un ensayo con vacunas inactivadas iniciado en 1970 en un internado infantil de niños, donde posteriormente se produjeron varios brotes de gripe, se observó que la protección se limitó a niños que aún no eran inmunes y fueron vacunados por primera vez. Por el contrario, la revacunación en temporadas posteriores no proporcionó ninguna ventaja a largo plazo (los niños que se vacunaron con éxito durante un brote de gripe tuvieron más probabilidad de infectarse al siguiente año), concluyendo que la infección previa era más efectiva que la vacunación para evitar infecciones posteriores²¹⁶.

Pese a la connotación negativa del término "pecado", las respuestas tipo POA no son inherentemente ni buenas ni malas, sino que dependen del contexto. La menor respuesta a los nuevos epítomos de los individuos que han tenido una infección primigenia, comparada con los que no, no significa ausencia de respuesta. Los anticuerpos preexistentes son parcialmente protectores, reducen la respuesta a la nueva cepa, pero también la susceptibilidad y la protección global frente al virus puede no afectarse²¹⁷.

7.1.2 Repercusiones clínicas del pecado original antigénico

La impronta inmunológica de las primeras infecciones por virus de la gripe en la infancia se ha demostrado en varios estudios^{214, 218}. La elevada mortalidad en jóvenes observada en la pandemia por H1N1 de 1918 se ha interpretado por tener la impronta inmunológica por una cepa diferente a la pandémica en las personas nacidas 1889-1890, lo cual pudo dejarles susceptibles a la cepa pandémica. También en la pandemia por H1N1 de 2009 se observó un aumento de casos en los sujetos más jóvenes, mientras que los sujetos de más edad tenían probablemente protección parcial por la impronta inmunológica por cepas H1N1 durante su infancia²¹⁹, lo que conllevó también una mortalidad relativamente más alta en los sujetos más jóvenes que en los de mayor edad^{220,221,222}.

Varios estudios han demostrado que la exposición en los primeros años de la vida a una cepa H1N1 da lugar a respuestas *booster* de memoria frente a la hemaglutinina 1 de la cepa H1N1 de la pandemia de 2009²²³. La infección por la cepa H1N1 de la pandemia de 2009 produce anticuerpos neutralizantes

con una amplia actividad cruzada frente epítomos de la hemaglutinina de cepas H1N1 no relacionadas que han circulado previamente, e incluso frente a las cepas H5N1²²⁴. Esto ilustra cómo el POA puede también proporcionar protección al individuo²²⁵.

En todo caso, el balance final en los países donde se lleva a cabo vacunación universal de la gripe en niños/as es netamente favorable a la vacunación, tanto en términos de protección individual como colectiva (ver apartado 6).

7.1.3 Ventajas de la vacunación

La propensión de la exposición inicial al virus de la gripe para establecer una huella inmunológica persistente también puede representar una importante oportunidad: la inmunización en la primera infancia, antes de la exposición vírica inicial natural, podría eludir la huella inmunológica estrecha dirigida hacia una sola cepa del virus de la gripe. La exposición inicial simultánea a antígenos de múltiples cepas de virus de la gripe mediante la vacunación puede extender la impronta inmunológica a todas las cepas que circulan actualmente e incluso contra posibles cepas pandémicas del virus de la gripe A, lo que podría proporcionar protección universal contra las formas de enfermedad graves, tanto de gripe estacional como pandémica. Para conseguir un *priming* (imprimación, cebado) amplio y también potente es importante el tipo de vacunas utilizadas, actualmente solo disponemos de las vacunas inactivadas para los menores de 2 años, por lo que se debe considerar el uso de vacunas adyuvadas, de cultivo celular, de proteínas o de ARN, para poder lograrlo. En todo caso, es importante reconocer que la vacunación temprana de los niños/as que aún no han estado expuestos al virus de la gripe puede ser la única oportunidad clara para establecer una inmunidad amplia para ambos grupos de HA²²⁶.

La vacunación contra la gripe estacional de los niños/as induce inmunidad humoral y mediada por células contra las cepas incluidas en la vacuna, pero, además, los epítomos conservados proporcionan inmunidad contra cepas relacionadas más allá de la temporada en la que se vacuna, bien directamente por la propia vacunación o mediante el refuerzo de la inmunidad adquirida en estaciones previas, y muestra reactividad cruzada con cepas pasadas y futuras²²⁷.

Un estudio de los repertorios o panoramas de anticuerpos (*antibody landscapes*) en niños/as con y sin antecedentes de infección previa mostró que los niños/as que se habían infectado previamente tenían panoramas de anticuerpos más limitados que los que no se habían infectado, pero el estado de infección de la temporada anterior tuvo poco efecto en los panoramas de anticuerpos después de la vacunación. Las respuestas a los antígenos de la vacuna no difirieron por el probable *priming* por la infección anterior, siendo más elevados contra los antígenos de la vacuna que contra los virus de la infección anterior²²⁸.

La respuesta inmune a una infección, además de generar anticuerpos contra la cabeza globular de la HA, que van variando prácticamente en cada temporada de la gripe, genera también una minoría de anticuerpos dirigidos al tallo de la HA, no inmunodominante pero altamente conservado en diferentes cepas de virus de la gripe. Estos anticuerpos frente al tallo tienen reactividad cruzada y proporcionan protección que no se limita a la temporada de la infección. A este subconjunto se les denomina anticuerpos ampliamente neutralizantes (*broadly neutralizing antibodies*-bNAbs) y en ellos se centra una estrategia prometedora para desarrollar una vacuna "universal" contra la gripe^{229,230}.

También se plantea una amplia protección mediante vacunas adyuvadas que produzcan anticuerpos no neutralizantes dirigidos al tallo de la HA y linfocitos T CD4 específicos que actúen sinérgicamente²³¹.

7.2 Repercusiones sobre la gestión del programa y la percepción por la población

La introducción de cualquier vacuna en el calendario de vacunación tiene un impacto positivo en cuanto a alcanzar altas coberturas de vacunación²³², pero implica mayor número de vacunas a administrar y de los recursos necesarios para poder llevarlo a cabo con eficacia y seguridad, garantizando también la equidad en la accesibilidad.

Por otro lado, además de los beneficios potenciales de la vacunación en la población diana a universalizar la indicación, hay que tener en cuenta las repercusiones de su introducción en diferentes ámbitos como el económico, el logístico, recursos físicos necesarios, recursos humanos y adaptación de los recursos asistenciales²³³.

Introducir una nueva vacuna en la edad infantil, en la que ya se produce la administración de numerosas vacunas, podría afectar negativamente a la aceptación parental de la nueva vacuna, así como por parte del personal sanitario. Además, implica una mayor complejidad logística del programa de vacunación de gripe, no solo por aumentar el número de personas diana, sino por el mayor número de distintas vacunas a utilizar con características, indicaciones diferentes por edad y vías de administración distintas, al desarrollarse además la campaña durante un tiempo limitado y anualmente. El uso simultáneo de diferentes vacunas en la población infantil podría aumentar también la posibilidad de errores en la administración y registro de las mismas.

Por lo tanto, será esencial, por un lado, formar e informar a padres, madres y personal sanitario para alcanzar coberturas elevadas. Además, será necesario garantizar los recursos logísticos y capacidad de almacenamiento en los distintos niveles (centros logísticos de las CCAA, puntos de vacunación, etc.) para garantizar la calidad de las diferentes vacunas a utilizar. Adicionalmente, se deberá tener en cuenta el correcto registro de la vacunación para garantizar la continuidad en los calendarios de vacunación y la calidad asistencial.

La campaña de vacunación antigripal está asociada a un aumento de la carga asistencial (citación, capacidad de vacunar, organización de los diferentes servicios, etc.). Este hecho, se deberá tener en cuenta para adaptar los recursos humanos necesarios y con la formación adecuada para la vacunación en este colectivo.

En el apartado 5 se mencionan las repercusiones en la coadministración de vacunas antigripales con otras vacunas incluidas en calendario de vacunación.

7.3 Conclusiones

- El pecado original antigénico (POA) describe que la primera exposición a virus de la gripe produce una impronta inmunológica que condiciona la futura respuesta inmune contra cepas antigénicamente relacionadas. Debido a la preponderancia de la respuesta primigenia, en posteriores exposiciones la respuesta contra antígenos comunes puede interferir negativamente la respuesta contra antígenos específicos de nuevas cepas.
- Aunque el conocimiento actual es limitado, la evidencia disponible sugiere que la vacunación en la primera infancia no debe ser un motivo de preocupación a causa del POA, ya que puede resultar incluso favorable, al producir una impronta antigénica más amplia que una infección pues proporciona más antígenos (de diferentes estirpes de virus de la gripe) que la infección natural (por un solo tipo de virus).
- El aumento en el número de vacunas a administrar que supone la incorporación de la vacunación de la gripe en el calendario infantil, junto con el elevado número de vacunas que ya se administran en esta edad, añade complejidad logística y puede aumentar los errores

programáticos e impactar en una peor aceptación parental de la vacuna. Es necesario diseñar las estrategias de implantación mediante la formación e información adecuada sobre el programa, tanto al personal sanitario como a la población.

7. Aspectos éticos-legales de la vacunación infantil frente a la gripe

Primeramente, el marco legal y jurídico aplicable a la vacuna antigripal en la etapa infantil es común al de vacunas pediátricas que ya forman parte del calendario común de vacunación. Es decir, que son vacunas voluntarias, cuyo consentimiento, libre e informado, recae en los padres y madres (art. 9 de la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica). Así, será esencial la información previa que se les traslada, así como el papel de personal sanitario en la recomendación. Además, incluirla en el calendario, implica que se garantiza la universalidad en el acceso, y se favorece el cumplimiento del principio de igualdad o de justicia, además, la gratuidad potenciará la equidad en el acceso, la cual puede representar un estímulo importante. Por su parte, la Administración ha de comprometerse con la recomendación, de modo que le compete diseñar una adecuada estrategia de comunicación, concienciación y fomento.

Por otro lado, existen algunos aspectos ético-legales específicos y que resaltan en la toma de decisión en otros países. Por una parte, que el menor no puede tomar una decisión autónoma, y por otra parte el impacto positivo que esta vacunación infantil puede tener a nivel familiar y comunitario, pudiéndose instrumentalizar a los menores para proteger a otros sectores más vulnerables. Sin embargo, al ser la vacunación voluntaria, se destaca la posición de los padres/madres y sus deberes éticos en cuanto al desarrollo del menor a su cargo; algunos autores aluden incluso al deber moral de los padres/madres de evitar que sus hijos/as puedan poner en grave riesgo a los demás²³⁴. Además, el argumento utilitarista se desmonta, ya que existe un importante beneficio individual para el menor debido a la alta carga de enfermedad que existe en esta población, pero además, la legitimidad ética se ve fortalecida por el beneficio colectivo²³⁵. Por estas razones, existe justificación ético-legal de establecer políticas de vacunación antigripal pediátrica, apuntándose posibles medidas de refuerzo conductuales para el caso de que estas políticas no logren alcanzar las tasas óptimas^{236,237,238}. Por ello, se debe insistir en el valor de la comunicación y de la información, incluida la comparación con otras vacunas infantiles frente a enfermedades que tengan índices de mortalidad y hospitalización similares, e incidir especialmente en el importante beneficio (morbilidad y/o mortalidad evitadas, reducción de casos, secuelas y/o riesgos de complicaciones graves) para reforzar la estrategia de comunicación e información y que pueda ayudar a la resolución de posibles conflictos.

Por último, ante una posible situación de desacuerdo parental, ya se han planteado situaciones similares con otras vacunas²³⁹, incluso con la reciente vacuna de la covid-19²⁴⁰. De forma habitual, las resoluciones judiciales resuelven las controversias atribuyendo la decisión al progenitor favorable a la vacunación, debido al interés superior del menor, al considerar que la vacunación le aporta más beneficios que riesgos.

1.18. Conclusiones

- El marco legal y jurídico aplicable a la vacuna antigripal en la etapa infantil es común al del resto de vacunas pediátricas del calendario común de vacunación: son vacunas voluntarias, cuyo consentimiento, libre e informado, recae en los padres/madres.
- Incluir esta vacunación en el calendario garantiza la universalidad en el acceso y que se cumplan los principios de igualdad o justicia.

- Existe un importante beneficio individual para el menor debido a la alta carga de enfermedad, y además la legitimidad ética se ve fortalecida por el beneficio colectivo.

8. Aceptación de la vacunación infantil contra la gripe

En esta sección se presenta un resumen de la evidencia disponible acerca de la aceptación de las vacunas en general, con especial énfasis en la vacuna contra la gripe en la población infantil.

1.19. Un marco general de la aceptación de la vacunación

La aceptación de la vacunación por la población está determinada por diversos factores. Con el objetivo de estudiar estos factores, en marzo de 2012 se creó en la OMS el Grupo de Expertos para el Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización sobre reticencia a la vacunación (SAGE)²⁴¹. Este grupo introdujo el concepto de rechazo a la vacunación con diferentes dimensiones y grados entre el rechazo absoluto y el retraso de algunas vacunas, y que está influenciado por diferentes factores como la confianza, la comodidad y la seguridad. Todos los determinantes están influenciados y relacionados entre sí, existiendo un *continuum* entre la aceptación absoluta de las vacunas y el rechazo absoluto hacia las mismas por parte de la población^{242,243}.

Se establecieron las recomendaciones para el abordaje de estos determinantes que pueden influir en la decisión de vacunación los cuales pueden ser: contextuales, individuales y grupales y aspectos relacionados con las vacunas y la vacunación. Entre los factores que influyen en la vacunación existen aspectos directamente relacionados con las vacunas y la vacunación como el riesgo/beneficio, las características de las vacunas, los costes y el rol del personal sanitario^{244,245}.

Por otro lado, entre las influencias contextuales tienen un importante papel las políticas vacunales y del sistema de salud, muy relacionados principalmente con los profesionales sanitarios encargados directa o indirectamente de la vacunación, como factores de influencia, ya que su papel es clave para generar en los ciudadanos confianza en la vacunación y su actitud hacia la vacunación influye directamente en las decisiones que estos toman acerca de la misma^{245,247}. Por lo tanto, todos estos determinantes tienen un impacto directo en la decisión de vacunarse o no por parte de la población y, por lo tanto, en las coberturas alcanzadas deseadas en cualquier grupo de población en el que la vacunación frente a la gripe esté recomendada.

Hay que destacar también que la efectividad de las vacunas es diversa, y en el caso de la gripe puede ser inferior al del resto de vacunas que se administran a los niños de entre 6 meses y 5 años. Este hecho, así como la necesidad de administración de la vacuna anualmente, aspectos relacionados con reacciones adversas y administración de diversas vacunas pueden condicionar la confianza de la población y de los profesionales sanitarios y por lo tanto su aceptación²⁴⁶.

La cobertura de la vacunación de la gripe es muy baja en la mayor parte de los países, lo cual resulta preocupante, especialmente para los grupos de alto riesgo²⁵². Además, la gripe se considera, en términos generales una enfermedad de baja peligrosidad en nuestro país²⁴⁷, y también la vacunación de gripe en adultos con enfermedades crónicas ha ido descendiendo en los últimos años (40,3%)²⁴⁸. La edad es un factor que aumenta la cobertura vacunal²⁴⁹ y en lo que respecta al sexo, las mujeres se vacunan en menor medida²⁴⁹.

En una revisión sistemática a partir de trabajos con investigaciones basadas en EEUU y Europa se separan cuatro tipos de barreras: psicológicas, físicas, contextuales y sociodemográficas²⁴⁶. Entre los factores psicológicos se encuentran: la baja utilidad en relación con el contagio, ligado a una percepción de riesgo de la gripe bajo, y la actitud negativa. La recomendación del personal sociosanitario es esencial, de modo que si este no cree que las vacunas protegen a los pacientes o a sus familiares la aceptación de la vacuna disminuye. Este resultado también ha sido principal en los estudios cualitativo y cuantitativo realizados recientemente en España en el marco de la Ponencia de

Vacunas^{250,251}, de ahí la importancia de sensibilizar al personal sanitario de la importancia de la vacunación, y de su papel en la transmisión y en la recomendación.

También se han identificado barreras físicas (impacto negativo de estilos de vida poco sanos y positivo si la persona tiene condiciones médicas previas), contextuales (como el acceso al centro de salud o no disponer de un profesionales de referencia), sociodemográficos (edad, sexo, etnia, estado civil, situación laboral, nivel de ingresos o nivel de estudios: mayor vacunación en personas de mayor edad, hombres, personas que no viven solas, o con mejor nivel socioeconómico y educativo²¹⁰).

1.20. Aceptación de la vacuna infantil frente a la gripe estacional en otros países

En los últimos años varios países europeos, además de Estados Unidos, Canadá o Israel, han extendido el programa de vacunación estacional frente a la gripe a los menores de edad^{252,253} (ver apartado 6). Ante la falta de estudios que aborden de forma específica el caso español, las investigaciones realizadas en estos países pueden ser de utilidad para entender los factores relacionados con la aceptación entre los tutores de la recomendación de vacunar a los menores frente a la gripe. Dos son las principales preguntas que podemos responder a partir de los estudios publicados: 1) ¿Qué motivos esgrimen los padres y madres que rechazan la vacunación de los menores a su cargo? 2) ¿Qué factores actitudinales y sociodemográficos explican la aceptación de la vacuna frente a la gripe entre los padres y madres? Las respuestas a estas preguntas pueden ayudar a dibujar el escenario al que se puede enfrentar la implementación de la vacuna infantil frente a la gripe en España.

Los principales motivos que subyacen al rechazo a la vacuna estacional contra la gripe en menores son la percepción acerca de la efectividad de la vacuna y el temor a los posibles efectos secundarios. Diferentes estudios cuantitativos y cualitativos llevados a cabo en EE UU y el Reino Unido apuntan a que está extendida entre los padres y madres la creencia de que la vacuna no es efectiva²⁵⁴, siendo una de las razones esgrimidas para justificar el rechazo^{255,256,257,258}. Además, la percepción de que la vacuna aporta unos beneficios limitados – falta de efectividad – se refuerza con el reparo que suscitan los posibles efectos secundarios^{259,260,262}. Una investigación cualitativa que explora a una muestra de padres y madres reticentes en el noreste de Inglaterra aporta un matiz al rol que juegan la percepción de la efectividad y los efectos secundarios. A pesar de que los progenitores nombraban la preocupación por los posibles efectos secundarios, la falta de tiempo o la baja prioridad de la vacuna también emergían como posibles motivos²⁶⁰.

Algunos de los estudios han explorado los factores actitudinales y socio demográficos de los padres y madres que están relacionados con la aceptación de la vacuna. Varios estudios señalan el rol destacado de los factores actitudinales o el comportamiento asociado con la vacunación en general como la confianza en los doctores y, más concretamente, en su papel como fuente de información fiable acerca de la vacuna^{261,262,263}. Otros factores son seguir el calendario oficial de vacunaciones, la preocupación acerca del número de vacunas que reciben los menores, la percepción de la efectividad vacunal y la vacunación de otros miembros del hogar – mayores – frente a la gripe^{263,265,264}. Entre los factores sociodemográficos que están relacionados con la aceptación de la vacunación destacan el nivel de ingresos y el nivel de estudios^{261,265}. Además, tras la pandemia de COVID-19, los niveles de aceptación vacunal han aumentado en el corto plazo, aunque no es posible saber si este efecto será duradero en el tiempo²⁰⁷.

También, cabe destacarse el impacto que puede tener el uso de la vacuna intranasal en la aceptación parental en la población a partir de los 24 meses y el logro de mejores coberturas de vacunación, al minimizar el número de pinchazos, tal y como se está haciendo Reino Unido desde hace años con la vacunación escolar de gripe²⁶⁶.

Varios de los estudios incluidos en esta sección destacan el rol de los profesionales de la salud, sobre todo de los pediatras, a la hora de mejorar el nivel de confianza de los tutores de los menores en la vacuna frente a la gripe²⁶⁷. Cuando nos referimos al papel de los profesionales de la salud se debe diferenciar entre las actitudes que tienen hacia la vacunación – en adultos y menores – de la gripe y la forma en la que transmiten la información a los tutores de los menores. Por un lado, algunos estudios en países como EE UU o Italia apuntan que no existe un consenso entre los profesionales acerca de la necesidad de recomendar la vacunación infantil frente a la gripe^{268,269}. En España, aunque no existen estudios específicos, la Asociación Española de Pediatría (AEP) se ha mostrado favorable a la recomendación de la vacuna frente a la gripe entre los menores de edad²⁷⁰. Este dato no es extraño dada la evidencia acerca de la reticencia vacunal frente a la gripe entre los profesionales de la salud en países como Canadá²⁷¹, Italia²⁷² o España^{273,274}, aunque en el caso de los pediatras la reticencia es menor²⁷⁵. Por el otro lado, también es relevante la forma en la que se transmite la información a los padres y madres por parte de los pediatras. En un estudio que analizaba una muestra de las interacciones entre pediatras y los responsables de los menores en el Reino Unido se mostró que la aceptación de la vacunación infantil frente a la gripe estaba relacionada con el empleo de formatos presuntivos en los que se asume la aceptación, el uso de las recomendaciones oficiales ante la resistencia parental y la recomendación de la vacunación frente a la gripe junto con otras vacunas²⁷⁶.

1.21. Conclusiones

- La principal razón de la vacunación de la población infantil debe ser el interés individual de menor y la reducción de la carga de enfermedad, de forma que los beneficios para la colectividad derivados de la potencial inmunidad comunitaria queden en un segundo plano.
- La decisión de vacunar al menor recae en los padres/madres o tutores legales, y la aceptación de esta vacuna está condicionada por factores esenciales como son la confianza en el personal sanitario -recomendación y actitud del profesional sanitario hacia esta vacuna-, la efectividad y los tipos de vacunas disponibles, el temor a los efectos secundarios, la necesidad de administración anual y la percepción del riesgo y actitud del adulto ante la vacunación antigripal.
- Es esencial tener en cuenta las estrategias utilizadas en países de nuestro entorno que han extendido la vacunación de la gripe a la infancia para conseguir mayores coberturas.

9. Evaluación económica

1.22. Introducción

Además del impacto significativo que la gripe pueda tener sobre el estado de salud de las personas que la padecen, es sumamente importante tener en cuenta el impacto que esta infección supone en términos de costes socioeconómicos.

Las epidemias de gripe llevan aparejadas unos importantes costes directos e indirectos, lo que supone un fuerte impacto tanto en términos de salud como económicos. Sin embargo, es difícil de cuantificar qué porcentaje de los costes totales se debe directamente a la gripe en el caso de población infantil y adolescente.

El Ministerio de Sanidad encargó un trabajo a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, incluyendo un estudio de coste-efectividad referido a vacunación frente a la gripe en población infantil, aún no publicado. En él se realiza primeramente

una revisión sistemática de la literatura basada en la metodología Cochrane, hasta marzo de 2020, de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de la vacunación infantil frente a la gripe estacional. Se incluyeron evaluaciones económicas completas, en las cuales las medidas de resultado fueran años de vida ganados (AVG) o años de vida ajustados por calidad (AVAC), como medida de la efectividad. También se tuvieron en cuenta aquellos estudios que informaran sobre alguna medida intermedia (casos evitados). Finalmente, se realizó una evaluación económica y de impacto presupuestario.

Además, más allá de este estudio, se ha revisado la literatura desde marzo de 2020 hasta febrero de 2022 para poder incorporar nueva evidencia disponible.

1.23. Evaluaciones económicas realizadas en España

Varias revisiones sistemáticas han sintetizado la evidencia empírica disponible sobre el método de coste-efectividad de implantar programas de vacunación antigripal en la infancia. La mayoría de estudios muestran que los programas de vacunación antigripal en la infancia serían coste-efectivos en varios escenarios, pudiendo llegar a suponer en algunos casos un importante ahorro económico desde la perspectiva social^{277,278,279}.

El mencionado estudio de coste-efectividad, realizado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS), con fecha de finalización del informe en junio de 2020, realizó un análisis coste-efectividad comparando la mejora en salud que se consigue al añadir la vacuna al calendario de vacunación, para así poder valorar si vacunar masivamente a todos los niños y niñas frente a la gripe estacional cada año es eficiente o, en otras palabras, si es coste-efectivo en España.

Por un lado, en la revisión sistemática realizada en esta investigación se incluyeron dos estudios españoles, los cuales realizan un análisis coste-beneficio de un programa de vacunación infantil frente a la gripe en menores de 3 a 14 años en consultas de atención primaria públicas²⁸⁰ y privadas²⁸¹. Ambos estudios consideran la vacuna inactivada trivalente y comparan la estrategia de vacunación infantil frente a la no vacunación, concluyendo que la vacunación infantil genera beneficios tanto para la sociedad como para la familia y, además, recomiendan su implantación.

Más allá de la revisión sistemática de la literatura, se realizó una evaluación económica completa de *novo* mediante un modelo matemático de carácter dinámico (epidemiológico) determinístico tipo SEIR, que simula el comportamiento epidemiológico de la gripe en nuestro país. También se desarrolló un modelo económico tipo árbol de decisión, estratificado por tipo de edad, que asigna costes y resultados en salud a cada grupo de población extraído del modelo dinámico. Esta evaluación comprende un análisis coste-efectividad en el que se evalúan los costes y los resultados en salud de la estrategia de vacunación infantil frente a la gripe.

La parametrización del modelo epidemiológico tuvo en cuenta la población del INE, una matriz de contactos basada en el estudio europeo POLYMOD²⁸², los datos de coberturas de vacunación de la Comunidad Autónoma de Navarra, los datos de gripe del CNE y los parámetros epidemiológicos iniciales basados en la revisión realizada.

La parametrización del modelo económico estimó las probabilidades de transitar de un estado del modelo a otro según la revisión de la literatura, incluyó los costes directos sanitarios y las utilidades asociadas a cada estado de enfermedad. Esta evaluación se realizó desde la perspectiva del SNS, por lo que se tuvieron en cuenta los costes que recaían en el propio Sistema (costes de la vacuna, cobertura esperada y costes sanitarios de los casos evitados), pero no se consideraron los costes sociales (pérdida de productividad, coste del cuidado, etc.). Los resultados en salud se midieron en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). La medida de coste-efectividad fue la razón coste-efectividad incremental (RCEI). El caso base utilizado incluía una dosis anual de la vacuna

inactivada tetravalente, considerando una eficacia del 49%, un precio de la vacuna de 9€ y una cobertura de vacunación del 50%. Además, se realizaron análisis de sensibilidad probabilístico y determinísticos para diferentes escenarios de coberturas alternativas de vacunación (80% y 10%) y para un escenario de menor eficacia de la vacuna (36%). Adicionalmente, se incluyó en el modelo una efectividad del 60% y un coste de 17 € por dosis y el resultado sigue siendo dominante para la vacunación.

También se realizó, partiendo del caso base, un análisis de impacto presupuestario de una estrategia de vacunación anual con una dosis de vacuna trivalente a la población entre 6-59 meses. El análisis se realizó a 5 años, calculando los costes totales y los incrementales de la estrategia frente a la no vacunación.

Las conclusiones del estudio económico realizado en España son las siguientes:

1. La vacunación en menores de 5 años muestra una eficacia moderada frente a la gripe confirmada en laboratorio entre el 50% y 60%, sin evidencias de diferencias por grupos de edad y con una amplia heterogeneidad en los resultados. Esta vacunación muestra una buena seguridad.
2. La incorporación de una estrategia de vacunación universal infantil en población de 6 a 59 meses de edad podría ser una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS, llegando incluso a ser una opción dominante frente a la no vacunación. Gracias al número de casos de gripe evitados, tanto en el grupo de población infantil vacunado como en otros grupos de población (protección comunitaria) se consigue una disminución del coste promedio por individuo (24,83 € frente a 27,07 €) y un aumento global, aunque pequeño, de la efectividad. Tanto los AV como los AVAC promedio son más elevados con la estrategia de vacunación. Aunque la diferencia en AV es extremadamente pequeña, si tenemos en cuenta la efectividad en términos de AVAC, observamos que mediante la vacunación se ganan en media 0,00023 AVAC.
3. Aunque solo se alcanzara una cobertura de vacunación de tan sólo el 10%, la vacunación infantil seguiría siendo una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva del SNS (RCEI de 1551,32€/AVAC)
4. El análisis de impacto presupuestario estima que la incorporación de la vacunación sistemática frente a la gripe en niños y niñas de 6 a 59 meses podría suponer un ahorro de hasta 11.756.158€ para el SNS el quinto año de su introducción.
5. Una posible limitación podría ser la no inclusión de la perspectiva social en términos de absentismo laboral y/o escolar. Sin embargo, dado que teniendo en cuenta exclusivamente la perspectiva sanitaria se obtienen resultados altamente coste-efectivos, la inclusión de una perspectiva más amplia en el análisis no modificaría la conclusión.

En el modelo no se ha probado diferentes tipos de vacuna, ni tampoco una sola dosis de vacuna en todos los grupos de edad. Sin embargo, para el caso base se ha considerado la vacuna inactivada tetravalente –eficacia del 49%- y, mediante análisis de sensibilidad se ha probado una eficacia menor (inactivada trivalente -36%-). Además, se ha realizado un análisis adicional, para la vacuna atenuada intranasal, con una eficacia del 60% y un precio más elevado (17€), mostrando un cambio mínimo en las RCEI y, por lo tanto, resultando la vacunación altamente coste-efectiva también en estas condiciones. Estos resultados muestran que los cambios en los parámetros de entrada en el modelo producen cambios mínimos en las RCEI.

A su vez, respecto a los costes que supone la infección de gripe en menores en España, cabe destacar que el estudio de Ortiz-Lana et al²⁸³, muestra que el coste directo mediano por paciente menor de 15 años ambulatorio se encuentra en torno a los 28 € por gastos diagnósticos y 8,53 € de tratamiento, en comparación con los 1.647 € que supone cada paciente hospitalizado. Sin embargo, se debe

remarcar que en este estudio solo el 8% de los menores con gripe confirmada que cumplían los criterios de inclusión en el estudio, requirió hospitalización²⁸⁴.

Estos resultados se encuentran en la misma línea que las estimaciones llevadas a cabo para otros países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, de donde se deduce que la principal causa de gasto como consecuencia de la gripe son los costes indirectos debidos a pérdida de productividad (en términos de absentismo, presentismo, tiempos perdidos en desplazamientos y consultas, etc.)^{285,286,287,288}.

Por consiguiente, la prevención del contagio de la gripe supone un gran impacto en la disminución de la carga de esta enfermedad, y por tanto una disminución de los costes, tanto directos como indirectos, siendo los primeros especialmente relevantes para la Administración Pública mientras que es la perspectiva social a la que le importan además los segundos.

1.24. Evaluaciones económicas realizadas en otros países

En el mencionado informe también se realiza una revisión de evaluaciones en países de nuestro entorno y de otros continentes. Se identificaron 30 evaluaciones económicas que cumplían con los criterios de inclusión²⁸⁰. De estos, 12 estudios fueron realizados en países europeos, 14 evaluaciones económicas fueron realizadas en el contexto de Norteamérica y 4 estudios fueron realizados en países asiáticos.

De los estudios identificados en el contexto europeo, la mitad incorporaron la perspectiva social, además de la sanitaria, y la otra mitad solo incluyó la perspectiva sanitaria. Es importante mencionar que solo 2 de estos estudios fueron desarrollados sin financiación de la industria^{289,290}, mientras que el resto sí fueron financiados por la industria. Los resultados fueron bastante homogéneos y todos declaran que la vacunación infantil frente a la gripe estacional puede ser una alternativa coste-efectiva tanto desde la perspectiva social como desde la perspectiva sanitaria o del tercer pagador.

Los estudios desarrollados en la región de Norteamérica concluyen que este tipo de intervenciones reducen el número de casos de gripe y el uso de recursos sanitarios ofreciendo RCEI atractivas para los sistemas sanitarios. Sin embargo, estos estudios cuentan con una calidad metodológica media-baja.

Los estudios realizados en países asiáticos obtienen resultados favorables hacia el coste-efectividad de la vacunación en niños/as desde la perspectiva individual. Sin embargo, en esta región hay estudios que no encuentran ahorros potenciales al considerar la perspectiva de la sociedad en su conjunto.

El trabajo de D'Angiolella et al. Recopiló 20 estudios de coste-efectividad llevados a cabo en Europa y Estados Unidos, organizándolos por grupos etarios. Encontraron 7 estudios que consideraban población infantil comparando diferentes estrategias vacunales entre ellas o frente a no vacunar. Los resultados indicaban que programas de vacunación con IIV3+LAIV o LAIV reducían costes o eran coste-efectivos, comparado con no vacunar a los niños/as²⁸³.

La revisión de Valcárcel-Nazco et al. incluye 11 publicaciones que muestran que los programas de vacunación contra la gripe estacional en niños/as en edad escolar pueden ser una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva sanitaria en países europeos²⁸⁴.

A su vez, Boccalini et al. han publicado una revisión muy reciente, en la que destacan que todos los estudios identificados indican que la vacunación pediátrica con LAIV4 es coste-efectiva comparado con PA (vacunación IIV3 en mayores y personas con factores de riesgo) o no vacunar. Añaden que este efecto se debe a la protección indirecta de otros rangos etarios²⁸⁵.

Por lo tanto, además del beneficio que genera de manera directa en la población diana protegiéndola de la infección, la vacunación antigripal protegería a las personas vulnerables que se encuentran en contacto con niños/as, por tanto, extendiendo los beneficios de la vacunación a otros grupos de edad^{291,292,293}.

Si nos centramos en el punto de vista económico, distintos estudios llevados a cabo en América y Europa muestran que además de considerarse coste-efectiva en varios entornos sanitarios, en muchos casos la vacunación de los niños/as puede ser beneficiosa desde el punto de vista económico, si bien, hay que tener en cuenta el tipo de vacuna, rangos de edad y grado de cobertura con el fin de obtener los mejores resultados.

También se revisó la evidencia desde marzo de 2020 a febrero de 2022:

- Un estudio asiático utilizó la herramienta de la OMS para estimar el coste anual incremental de la vacunación a niños/as entre 6 meses y 2 años de edad y a mujeres embarazadas, concluye que se logra un ahorro del 0,012 % del gasto sanitario anual comparado con la no vacunación a estos grupos²⁹⁴.
- En Reino Unido, también realizaron una evaluación económica basada en un modelo dinámico de transmisión sobre vacunación a grupos de edad de bajo riesgo por encima de 2 años, resultando esta evaluación muy rentable por debajo de 20 años²⁹⁵.
- Un modelo dinámico similar desarrollado en Holanda para evaluar el impacto de la vacunación entre 2-17 años, también resultó coste-efectivo, reduciendo de forma importante la carga de enfermedad en los grupos de mayor riesgo, destacando la estrategia que vacunaban a niños/as entre 2-6 años²⁹⁶.
- El coste-efectividad de bajas coberturas de vacunación de niños/as se estimó en Alemania, donde la vacunación de niños/as entre 2-9 años resultó efectiva con coberturas del 40%²⁹⁷ y también en Países Bajos la vacunación infantil resultó coste-efectiva para una cobertura del 25%²⁹⁸.
- Por último, una revisión sistemática hasta octubre de 2021 concluye que la vacunación pediátrica resulta coste-efectiva en comparación a la no vacunación o la vacunación de grupos de alto riesgo²⁷⁹.

Tras revisar los programas de países con niveles de renta y contextos económicos similares al nuestro con un programa de vacunación infantil, se observa que estos programas podrían reducir la circulación del virus de la gripe y tener cierta protección indirecta en poblaciones vulnerables.

Asimismo, en cuanto a la literatura que analiza el coste-efectividad de la vacunación frente a la gripe en grupos de riesgo, la evidencia no resulta ser del todo concluyente. Un estudio llevado a cabo en los Países Bajos indica que la rentabilidad de la vacuna antigripal inactivada depende en gran medida de las estimaciones de mortalidad por gripe y, además, que es poco probable que un programa basado en el riesgo de la vacuna antigripal inactivada en niños/as con condiciones médicas de riesgo sea rentable²⁹⁹.

Por otro lado, los programas de vacunación contra la gripe estacional suelen dirigirse a personas de riesgo y de edad avanzada. Es probable que la adopción de la vacunación pediátrica masiva contra la gripe sea rentable. No obstante, desde la perspectiva del financiador, se esperaba que la inclusión de la vacunación pediátrica en la vacunación de los grupos de edad avanzada y de alto riesgo diera lugar a unos costes totales más elevados, pero seguía siendo rentable hasta un umbral de 20.000 euros por AVAC³⁰⁰. En García et al. se estima el coste-efectividad de la sustitución de la TIV por la TIV4 para los grupos de riesgo y la población de edad avanzada en España³⁰¹. Sus resultados muestran que la TIV4, comparada con las TIV, reduce más casos de gripe y complicaciones y muertes relacionadas con dicha enfermedad. La RCEI fue de 8.748 euros/AVAC, señalando un resultado coste-efectivo y

concluyendo que la sustitución de la TIV por la TIV4 en España podría mejorar la prevención de la gripe.

1.25. Conclusiones

- Los estudios de coste-efectividad publicados, si bien no todos ofrecen una calidad metodológica alta, apuntan a que la vacunación infantil frente a la gripe estacional puede ser una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva sanitaria e individual, y son menos concluyentes desde la perspectiva social.
- El estudio de coste-efectividad realizado en España muestra que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática en la población de 6 a 59 meses de edad es una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS, incluso aunque se alcanzaran bajas coberturas de vacunación.
- De acuerdo con la información publicada hasta la fecha, la mayor parte de los estudios muestran que la vacunación antigripal en la población pediátrica es una estrategia coste-efectiva y clave para disminuir la incidencia de hospitalizaciones y fallecimientos, y, por tanto, los costes directos e indirectos de las epidemias anuales de gripe.
- Además, diversos estudios muestran que la vacunación antigripal en la infancia supone un beneficio económico en términos de coste-utilidad (variante del análisis coste-efectividad, donde los resultados en salud se miden en AVAC).

10. Consideraciones clave

1. A nivel mundial, la gripe causa un número significativamente elevado de hospitalizaciones, visitas médicas y consumo de antibióticos en la población infantil sana. Son frecuentes las complicaciones, sobre todo respiratorias, como la obstrucción bronquial y neumonía, y también la otitis media aguda. Además, hay otras complicaciones poco frecuentes, como encefalitis o miocarditis, pero que pueden ser graves y dejar secuelas o fallecimientos. La letalidad es mínima en menores de 15 años, pero el 95% de los que fallecen tienen menos de 5 años.
2. A partir de los datos de Sistema de Vigilancia de Gripe en España y con un promedio de 7 temporadas, la población menor de 5 años tiene altas tasas de gripe leve atendida en Atención Primaria, de hospitalización e ingreso en UCI. Se estiman casi 50.000 casos de gripe confirmada al año en AP, 4.000 hospitalizaciones, 800 casos graves, 250 ingresos en UCI y 8 defunciones intrahospitalarias en menores de 5 años, además de un exceso de mortalidad atribuible a gripe (FluMOMO) con un promedio de 28 defunciones por temporada en niños/as de 0-5 años. El 68,4% de los hospitalizados graves y el 56,1% de los ingresos en UCI con 0-5 años no tenían ningún factor de riesgo conocido. Un 83% de los hospitalizados graves con 0-5 años que fallecieron, y un 44% de los fallecidos que fueron admitidos en UCI, tenían uno o más factores de riesgo.
3. En España hay comercializadas cuatro vacunas inactivadas y una atenuada con indicación en población infantil. Todas ellas han demostrado ser eficaces y tener un perfil de seguridad aceptable. Según las fichas técnicas, la pauta de vacunación en población infantil de 6-59 meses es de una dosis, excepto si no existen antecedentes de vacunación antigripal previa que es de dos dosis.
4. La efectividad frente a infección oscila entre 44% y 75% y frente a hospitalización entre 53% y 83%, en función de la vacuna utilizada y los subtipos circulantes, con mejores resultados en la población infantil de menor edad. Además, existen evidencias de cierta protección indirecta de

la vacunación antigripal infantil. En cuanto a la pauta utilizada, algunos estudios muestran una mayor efectividad en los que recibieron por primera vez la vacunación con dos dosis que los que recibieron una sola dosis. Sin embargo, la mejor aceptabilidad de una dosis observada en países con estrategias de vacunación con vacuna atenuada, sugiere la utilidad de administrar una sola dosis a la población infantil entre 6 y 59 meses que se vacuna por primera vez, con el objetivo de alcanzar mejores coberturas y un mayor impacto del programa de vacunación.

5. La OMS y el ECDC recomiendan la vacunación anual a la población infantil. Doce países europeos han introducido la vacunación universal anual de esta población. La evidencia en los países que han introducido la vacunación de gripe en la infancia, muestra una reducción de la carga de enfermedad en este grupo de población, paralela a la disminución de la carga asistencial (visitas ambulatorias, ingresos hospitalarios, etc.) y de las prescripciones de antibióticos.
6. En España se recomienda la vacuna de gripe en la población infantil con condiciones de alto riesgo de enfermedad grave a partir de los 6 meses de edad, alcanzándose coberturas del 15-20% según la temporada.
7. La evidencia disponible sugiere que la vacunación en la primera infancia no debe ser un motivo de preocupación a causa del pecado original antigénico. A diferencia de la infección natural, la vacunación permite la exposición simultánea a epítomos de diferentes tipos de virus, por lo que potencialmente podría ser incluso más favorable.
8. La confianza y la actitud del personal sanitario en la recomendación de esta vacunación es esencial para que los progenitores decidan vacunar a sus hijos e hijas.

El desarrollo de estrategias de formación e información específicas para personal sanitario y población puede ayudar a superar la posible desconfianza por añadir una nueva vacuna al calendario común de vacunación. Además, la vacunación antigripal podría coincidir con otras vacunas que se administran de manera sistemática o a grupos de riesgo, minimizando el número de visitas.

Estas estrategias pueden tomar como referencia las utilizadas en países de nuestro entorno que han extendido la vacunación de la gripe a la infancia y han alcanzado buenas coberturas.

9. El marco legal aplicable es común al del resto de vacunas pediátricas del calendario común de vacunación. El beneficio individual para el menor de reducir la carga de la enfermedad por gripe, proporciona una justificación ético-legal para establecer políticas de vacunación antigripal pediátrica. Esta justificación principal puede reforzarse por los beneficios para la colectividad.
10. El estudio de coste-efectividad realizado en España muestra que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática en la población de 6 a 59 meses de edad es una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS. Además, como también se observa en estudios económicos publicados, la estrategia sería coste-efectiva aunque se alcanzaran bajas coberturas de vacunación.

11. Propuesta de recomendaciones y priorización

En este documento se ha evaluado la incorporación de la vacunación sistemática frente a gripe en la población infantil entre 6 y 59 meses. Se ha tenido en cuenta principalmente el beneficio directo y el impacto en morbilidad individual y a la vista de todos los parámetros analizados, se recomienda la vacunación sistemática frente a la gripe en la población infantil entre 6 y 59 meses.

Aunque la efectividad frente a la infección observada en la población infantil no previamente vacunada muestra mejores resultados tras la administración de dos dosis comparada con la administración de una sola dosis, con objeto de facilitar la logística en la vacunación universal y lograr

mejores coberturas de vacunación, se recomienda la administración de una sola dosis de vacuna en todas las edades de población infantil sana, incluyendo los que se vacunan por primera vez. Sin embargo, en la población infantil con condiciones de riesgo se recomienda la administración de dos dosis en su primera vacunación.

La vacunación se podrá iniciar por las cohortes de menor edad, ampliándose de manera progresiva, idealmente en dos temporadas.

Se mantiene la recomendación de vacunación a población infantil superior a 59 meses de edad con condiciones de riesgo, y a sus contactos estrechos. Se incide en la importancia de desarrollar estrategias para reforzar la vacunación en estos grupos especialmente vulnerables para lograr mejores coberturas de vacunación.

Propuesta para la implantación del programa en el calendario de vacunación:

- Reforzar las estrategias de vacunación infantil frente a la gripe en grupos de alto riesgo en la temporada 2022-2023.
- A partir de la temporada 2023-2024 se podrá comenzar con la vacunación sistemática infantil entre 6-59 meses, empezando por las cohortes de menor edad si es necesario y completando todo el grupo poblacional progresivamente.

12. ANEXO. Eficacia de las vacunas antigripales con indicación en la población pediátrica

Se incluyen a continuación los datos de eficacia protectora obtenidos en los ensayos clínicos de cada una de las vacunas indicadas para su uso en niños.

1.25.1. Fluarix Tetra

La eficacia de la vacuna Fluarix Tetra³⁰² se ensayó en un estudio llevado a cabo durante 5 temporadas gripales (2011-2014) en 3 regiones (Europa/Mediterráneo, Asia-Pacífico y Centroamérica). Participaron 12.018 niños de 6 a 35 meses, aleatorizados 1:1 para recibir la vacuna en estudio o una vacuna control.

Tabla 1: Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna en niños entre 6 y 35 meses de edad (cohorte PP (por protocolo) para eficacia – tiempo hasta el acontecimiento)

	Fluarix Tetra			Control activo ¹			Eficacia de la vacuna	
	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	N ²	n ³	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	IC
Gripe de cualquier gravedad⁶								
Confirmada por RT-PCR	5.707	344	6,03	5.697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Confirmada por cultivo	5.707	303	5,31	5.697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Confirmado por cultivo que las cepas coinciden con las vacunales	5.707	88	1,54	5.697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Gripe de moderada a grave⁷								
Confirmada por RT-PCR	5.707	90	1,58	5.697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Confirmada por cultivo	5.707	79	1,38	5.697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Confirmado por cultivo que las cepas coinciden con las vacunales	5.707	20	0,35	5.697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Enfermedad de las vías respiratorias bajas confirmada por RT-PCR	5.707	28	0,49	5.697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otitis media aguda confirmada por RT PCR	5.707	12	0,21	5.697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

IC: Intervalo de confianza

¹Los niños recibieron como control una vacuna no antigripal adecuada para su edad

²Número de sujetos incluidos en la cohorte PP para eficacia – tiempo hasta el acontecimiento. Esta cohorte incluyó a sujetos que cumplieron con todos los criterios de selección, que se sometieron a un seguimiento para la eficacia y que cumplieron con el protocolo del estudio hasta el episodio.

³Número de sujetos que notificaron al menos un caso en el periodo notificado

⁴Intervalo de confianza del 97,5% bilateral

⁵Intervalo de confianza del 95% bilateral

⁶La gripe de cualquier gravedad se definió como un episodio de una enfermedad similar a la gripe (es decir, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ acompañada de cualquiera de lo siguiente: tos, rinorrea, congestión nasal o dificultad para respirar) o una consecuencia de la infección por el virus de la gripe [otitis media aguda (OMA) o enfermedad de las vías respiratorias bajas (EVRB)].

⁷La gripe de moderada a grave fue un subgrupo de gripe de cualquier gravedad con cualquiera de lo siguiente: fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, OMA médicamente diagnosticada, infección del tracto respiratorio inferior médicamente diagnosticada, complicaciones extrapulmonares graves médicamente diagnosticadas, hospitalización en la unidad de cuidados intensivos o necesidad de suplemento de oxígeno durante más de 8 horas.

Tabla 2: Fluarix Tetra: Tasas de ataque y eficacia de la vacuna para la enfermedad de moderada a grave confirmada por RT-PCR producida por los subtipos A y los linajes B en niños entre 6 y 35 meses de edad (Cohorte Total de Vacunación)

Cepa	Fluarix Tetra			Control activo ¹			Eficacia de la vacuna	
	N2	n3	Tasa de ataque (n/N) (%)	N2	n3	Tasa de ataque (n/N) (%)	%	IC 95%
A								
H1N1 ⁴	6.006	13	0,22	6.012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6.006	53	0,88	6.012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6.006	3	0,05	6.012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6.006	22	0,37	6.012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹Los niños recibieron como control una vacuna no antigripal adecuada para su edad

²Número de sujetos incluidos en la Cohorte Total de Vacunación

³Número de sujetos que notificaron al menos un caso en el periodo notificado

⁴ ⁷La proporción de cepas con concordancia antigénica fue del 84,8%, 2,6%, 14,3% y 66,6% para A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria y B/Yamagata respectivamente.

1.25.2. Influvac Tetra

La eficacia de Influvac Tetra³⁰³ en los niños de 6 a 35 meses se estudió durante tres temporadas gripales (2017-2020) en 56 centros de Europa y Asia. En este estudio, 1005 niños recibieron Influvac Tetra y 995 recibieron una vacuna control.

Tabla 3: Influvac Tetra. Eficacia en niños de 6 a 35 meses de edad.

	Influvac Tetra N=1005	Vacuna de control no gripal N=995	Eficacia de la vacuna (95% IC)
Gripe confirmada por laboratorio causada por:	N	n	
Alguna cepa de gripe A o B	59	117	0,54 (0,37 – 0,66)
Cepas coincidentes de vacuna confirmada por cultivo	19	56	0,68 (0,45 – 0,81)

Eficacia de la vacuna: proporción de casos de gripe prevenidos por la vacunación

N= número de sujetos vacunados

n: número de casos de gripe

IC: intervalo de confianza

1.25.3. Vaxigrip Tetra

La eficacia de Vaxigrip Tetra³⁰⁴ se estudió a lo largo de 4 temporadas de gripe (Hemisferio Norte 2014-2015 y 2015-2016 y Hemisferio Sur 2014 y 2015) en Latinoamérica, Asia, África y Europa. Participaron 5806 niños, que fueron aleatorizados para recibir Vaxigrip Tetra, placebo, y dos vacunas trivalentes cada una conteniendo una cepa de tipo B diferente.

Tabla 1: Tasas de incidencia de gripe y eficacia de Vaxigrip Tetra frente a la enfermedad gripal de los casos confirmados en laboratorio en niños de 6 a 35 meses de edad

	Vaxigrip Tetra (N=2.584)		Placebo (N=2.591)		Eficacia
	n	Tasa de incidencia de gripe (%)	n	Tasa de incidencia de gripe (%)	% (95% IC bilateral)
Casos confirmados en laboratorio de enfermedad gripal causados por:					
- Cualquier virus influenza tipo A o B	122	4,72	255	9,84	52,03 (40,24; 61,66)
- Cepas virales similares a las contenidas en la vacuna	26	1,01	85	3,28	69,33 (51,93; 81,03)

N: Número de niños analizados (conjunto completo)

n: número de sujetos que cumplen los requisitos enumerados

IC: Intervalo de confianza

1.25.4. Flucelvax Tetra

La eficacia de Flucelvax Tetra³⁰⁵ se evaluó en un estudio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad durante tres temporadas de gripe (2017-2019) en ocho países de Australia, Europa y Asia. Participaron 4514 niños y adolescentes que se aleatorizaron para recibir Flucelvax Tetra o una vacuna control.

Tabla 6: número de sujetos con primera aparición de gripe confirmada por RT-PCR o por cultivo y eficacia absoluta de la vacuna (IC 95), en sujetos de 2 a menos de 18 años de edad - eficacia FAS1 (estudio V130_12)

	Número de sujetos PP	Número de casos de gripe	Tasa de ataques (%)	Eficacia de la vacuna (EV)	
				%	IC 95% de EV
Gripe confirmada por RT-PCR o por cultivo					
Flucelvax Tetra	2257	175	7.8	54.63	45.67,62.12
Comparador no antigripal	2252	364	16.2	-	-
Gripe confirmada por cultivo					
Flucelvax Tetra	2257	115	5.1	60.81	51.30,68.46
Comparador no antigripal	2252	279	12.4	-	-
Gripe confirmada por cultivo con correspondencia antigénica					
Flucelvax Tetra	2257	90	4.0	63.64	53.64,71.48
Comparador no antigripal	2252	236	10.5	-	-

¹Número de sujetos en la eficacia del conjunto de análisis completo (FAS, por sus siglas en inglés), que incluyó a todos los sujetos aleatorizados que recibieron una vacuna del estudio y proporcionaron los datos de la eficacia.

1.25.5. Fluenz Tetra

La eficacia de Fluenz Tetra³⁰⁶ se basa en estudios llevados a cabo con la vacuna Fluenz, que es una vacuna trivalente de igual composición que Fluenz Tetra pero con una única cepa de gripe B. Algunos de los estudios fueron controlados con placebo y otros fueron estudios en los que se comparó Fluenz con una vacuna antigripal trivalente inactivada.

Tabla 1: Eficacia de Fluenz en estudios pediátricos controlados con placebo

Número del estudio	Región	Intervalo de edad	Número de participantes en el estudio ^b	Temporada de gripe	Eficacia (IC al 95%) ^c Cepas coincidentes	Eficacia (IC al 95%) ^c Todas las cepas independientemente de la coincidencia
D153-P502	Europa	6 a 35 M	1.616	2000 – 2001	85,4% (74,3; 92,2)	85,9% (76,3; 92,0)
				2001 – 2002	88,7% (82,0; 93,2)	85,8% (78,6; 90,9)
D153-P504	África, Latinoamérica	6 a 35 M	1.886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^d	72,0% (61,9; 79,8) ^d
				2002	73,6% (33,3; 91,2)	46,6% (14,9; 67,2)
D153-P513	Asia/Oceanía	6 a 35 M	1.041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Asia/Oceanía, Latinoamérica	11 a 24 M	1.150	2002 – 2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Asia/Oceanía	12 a 35 M	2.764	2000 – 2001	72,9% (62,8; 80,5)	70,1% (60,9; 77,3)
				2001 – 2002	84,3% (70,1; 92,4) ^e	64,2% (44,2; 77,3) ^e
AV006	EE. UU.	15 a 71 M	1.259	1996 – 1997	93,4% (87,5; 96,5)	93,4% (87,5; 96,5)
				1997 – 1998	100% (63,1; 100)	87,1% (77,7; 92,6) ^f

^a M = meses.

^b Número de participantes en el estudio para el análisis de eficacia en el año 1.

^c Reducción de la enfermedad de gripe confirmada por cultivo con respecto al placebo.

^d Los datos presentados para el ensayo clínico D153-P504 son de participantes en el estudio que recibieron dos dosis de la vacuna en estudio. En los participantes en el estudio sin vacunación anterior que recibieron una dosis en el año 1, la eficacia fue del 57,7% (IC al 95%: 44,7; 67,9) y del 56,3% (IC al 95%: 43,1; 66,7), respectivamente, lo cual respalda la necesidad de dos dosis de vacuna en niños sin vacunación anterior.

^e En los participantes en el estudio que recibieron 2 dosis en el año 1 y placebo en el año 2, la eficacia en el año 2 fue del 56,2% (IC al 95%: 30,5; 72,7) y del 44,8% (IC al 95%: 18,2; 62,9), respectivamente, en D153-P501, respaldando así la necesidad de la revacunación en la segunda temporada.

^f La principal cepa circulante era antigénicamente diferente de la cepa H3N2 vacunal; la eficacia contra la cepa no coincidente A/H3N2 fue del 85,9% (IC al 95%: 75,3; 91,9).

Tabla 2: Eficacia relativa de Fluenz en estudios pediátricos controlados con tratamiento activo con vacuna inyectable contra la gripe

Número del estudio	Región	Intervalo de edad	Número de participantes en el estudio	Temporada de gripe	Eficacia mejorada (IC al 95%) ^b Cepas coincidentes	Eficacia mejorada (IC al 95%) ^b Todas las cepas independientemente de la coincidencia
MI-CP111	EE. UU., Europa, Asia/Oceanía	6 a 59 M	7.852	2004 – 2005	44,5% (22,4; 60,6) menos casos que el inyectable	54,9% (45,4; 62,9) ^c menos casos que el inyectable
D153-P514	Europa	6 a 71 M	2.085	2002 – 2003	52,7% (21,6; 72,2) menos casos que el inyectable	52,4% (24,6; 70,5) ^d menos casos que el inyectable
D153-P515	Europa	6 a 17 A	2.211	2002 – 2003	34,7% (3,9; 56,0) menos casos que el inyectable	31,9% (1,1; 53,5) menos casos que el inyectable

^a M = meses. A = años. Intervalo de edad como se describió en el protocolo del estudio.

^b Reducción de la enfermedad de gripe confirmada por cultivo con respecto a la vacuna inyectable contra la gripe.

^c Fluenz demostró un 55,7% (39,9; 67,6) menos de casos que la vacuna inyectable contra la gripe en 3.686 bebés y niños de 6 – 23 meses y un 54,4% (41,8; 64,5) menos de casos en 4.166 niños de 24 – 59 meses.

^d Fluenz demostró un 64,4% (1,4; 88,8) menos de casos que la vacuna inyectable contra la gripe en 476 bebés y niños de 6 – 23 meses y un 48,2% (12,7; 70,0) menos casos en 1.609 niños de 24 – 71 meses.

13. Bibliografía

- ¹ Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Gripe. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/ProtocolosRENAVE.aspx> [consultado el 20 junio de 2022]
- ² Bénet T, Amour S, Valette M, et al; AFP Study Group. Incidence of Asymptomatic and Symptomatic Influenza Among Healthcare Workers: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 May 4;72(9):e311-e318. doi:10.1093/cid/ciaa1109
- ³ Fiore AE, Shay D, Broder K et al. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2007;56 (RR-6):1-54
- ⁴ Consejo Interterritorial del SNS. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 20 junio de 2022]
- ⁵ Ministerio de Sanidad. Coberturas de Vacunación. Datos Estadísticos. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm> [consultado el 20 junio de 2022]
- ⁶ Dadashi M, Khaleghnejad S, Abedi Elkhichi P, et al. COVID-19 and Influenza Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:681469.
- ⁷ Su W, Wang H, Sun C, et al. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2022 Mar 15:S0749-3797(22)00131-3. doi:10.1016/j.amepre.2022.02.008
- ⁸ Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Conocimientos, actitudes y prácticas de la vacunación frente a la gripe. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/conocimientos_actitudes_practicas.htm [consultado el 20 junio de 2022]
- ⁹ Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 20 junio de 2022]
- ¹⁰ Valcárcel-Nazco C et al. Vacunación frente a la gripe en niños de 6 a 59 meses. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- ¹¹ Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) [consultado el 23 de junio de 2022]
- ¹² Dhanasekaran V, Sullivan S, Edwards KM, et al. Human seasonal influenza under COVID-19 and the potential consequences of influenza lineage elimination. *Nat Commun*. 2022 Mar 31;13(1):1721. doi: 10.1038/s41467-022-29402-5
- ¹³ Melidou A, Ködmön C, Nahapetyan K, et al. Influenza returns with a season dominated by clade 3C.2a1b.2a.2 A(H3N2) viruses, WHO European Region, 2021/22. *Euro Surveill*. 2022;27(15):pii=2200255.
- ¹⁴ World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper. May 2022. *Weekly Epidemiol Rec* 2022; 19 (97):185-208
- ¹⁵ Pérez-Rubio A, Platero L, Eiros Bouza JM. Seasonal influenza in Spain: Clinical and economic burden and vaccination programmes. *Med Clin (Barc)*. 2019 Jul 5;153(1):16-27. doi: 10.1016/j.medcli.2018.11.014
- ¹⁶ Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med*. 2006;355(1):31-40. doi: 10.1056/NEJMoa054869
- ¹⁷ Fraaij PLA, Heikkinen T. Seasonal influenza: The burden of disease in children. *Vaccine [Internet]*. 2011;29(43):7524-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.010
- ¹⁸ Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG et al. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017;11(5):372-393. doi: 10.1111/irv.12470

- ¹⁹ Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):225–31. doi: 10.1056/NEJM200001273420401
- ²⁰ Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory diseases among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):232–9. doi: 10.1056/NEJM200001273420402
- ²¹ Chiu SS, Lau YL, Chan KH, et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2002;347:2097–103.
- ²² 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. doi: 10.1056/NEJMoa051721. PMID: 16354892.
- ²³ Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004–2012. *Pediatrics*. 2013;132(5):796–804. doi: 10.1542/peds.2013-1493. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24167165; PMCID: PMC6027595.
- ²⁴ Shang M, Blanton L, Brammer L et al. Influenza-Associated pediatric deaths in the United States, 2010–2016. *Pediatrics*. 2018 Apr;141(4):e20172918. doi: 10.1542/peds.2017-2918. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29440502.
- ²⁵ Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2014;209(5):686–94. . doi: 10.1093/infdis/jit473. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23986545.
- ²⁶ O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of Outpatient Visits and Hospitalizations Related to Influenza in Infants and Young Children. *Pediatrics*. 2004;113(3 I):585–93. doi: 10.1542/peds.113.3.585. PMID: 14993554.
- ²⁷ Cromer D, Jan van Hoek A, Jit M, et al. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: A statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect*. 2014 Apr;68(4):363–71. doi: 10.1016/j.jinf.2013.11.013. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24291062.
- ²⁸ Kwong JC, Stukel TA, Lim J, et al. The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med*. 2008;5(10):1440–52. Doi:10.1371/journal.pmed.0050211. PMID: 18959473; PMCID: PMC2573914
- ²⁹ Ryu S, Kim S, Kim BI, et al. Temporal relationship between antibiotic use and respiratory virus activities in the Republic of Korea: a time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:56 . <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0347-8>
- ³⁰ Havers FP, Hicks LA, Chung JR, et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections during Influenza Seasons. *JAMA Netw Open*. 2018 Jun 1;1(2):e180243. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0243. PMID: 30646067; PMCID: PMC6324415.
- ³¹ Misurski DA, Lipson DA, Changolkar AK. Inappropriate antibiotic prescribing in managed care subjects with influenza. *Am J Manag Care*. 2011 Sep;17(9):601-8. PMID: 21902445.
- ³² Smith ER, Fry AM, Hicks LA, et al. Reducing antibiotic use in ambulatory care through influenza vaccination. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 31;71(11):e726-e734. doi: 10.1093/cid/ciaa464. PMID: 32322875; PMCID: PMC7778345.
- ³³ Sutton SS, Magagnoli J, Cummings T, Hardin J. Association between the Use of Antibiotics, Antivirals, and Hospitalizations among Patients with Laboratory-confirmed Influenza. *Clin Infect Dis*. 2021;72(4):566–73.
- ³⁴ Younas M, Royer J, Winders HR, Weissman SB, Bookstaver PB, Ann Justo J, Waites KS, Bell L, Al-Hasan MN. Temporal Association between Influenza Vaccination Coverage and Ambulatory Antibiotic Use in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Apr 1.
- ³⁵ Kwong JC, Maaten S, Upshur REG, et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: An ecological study. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 1;49(5):750-6. doi: 10.1086/605087. PMID: 19624280.
- ³⁶ 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. doi: 10.31128/AJGP-04-20-5357. PMID: 33015684
- ³⁷ Ozsurekci Y, Aykac K, Bal F, et al. Outcome predictors of influenza for hospitalization and mortality in children. *J Med Virol*. 2021 Nov;93(11):6148-6154. doi: 10.1002/jmv.26833. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33512015; PMCID: PMC8014286.

- ³⁸ Shi T, Nie Z, Huang L, et al. Mortality risk factors in children with severe influenza virus infection admitted to the pediatric intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(35):e16861. doi: 10.1097/MD.00000000000016861. PMID: 31464913; PMCID: PMC6736178.
- ³⁹ Hall MW, Geyer SM, Guo CY, et al. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):224-36. doi: 10.1097/CCM.0b013e318267633c. PMID: 23222256; PMCID: PMC3705720
- ⁴⁰ Wang X, Li Y, O'Brien KL et al. Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 Apr;8(4):e497-e510. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32087815; PMCID: PMC7083228
- ⁴¹ Teutsch SM, Zurynski YA, Nunez C, et al. Ten Years of National Seasonal Surveillance for Severe Complications of Influenza in Australian Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Mar 1;40(3):191-198. doi: 10.1097/INF.0000000000002961. PMID: 33093432
- ⁴² Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *J Am Med Assoc*. 2005;294(17):2188-94. doi: 10.1001/jama.294.17.2188. PMID: 16264160.
- ⁴³ Hardelid P, Kapetanstrataki M, Norman L, et al. Characteristics and mortality risk of children with life-threatening influenza infection admitted to paediatric intensive care in England 2003-2015. *Respir Med*. 2018 Apr;137:23-29. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.012. Epub 2018 Feb 19. Erratum in: *Respir Med*. 2018 Sep;142:101. PMID: 29605208.
- ⁴⁴ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fluviv. Influenza associated mortality [Internet]. Disponible en: <https://gis.cdc.gov/GRASP/Fluviv/PedFluDeath.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ⁴⁵ Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017 May;139(5):e20164244. doi: 10.1542/peds.2016-4244. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28557757; PMCID: PMC5728382.;139(5):2010-4
- ⁴⁶ Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of influenza vaccines in Asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1388-1395. doi: 10.1093/cid/cix524. PMID: 28591866; PMCID: PMC5850022.
- ⁴⁷ Hou A, Silverberg JI. Increasing rates of influenza vaccination were associated with lower asthma prevalence in United States children. *Allergy*. 2021 Jul;76(7):2273-2275. doi: 10.1111/all.14790. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33624361
- ⁴⁸ Klugman KP, Chien YW, Madhi SA. Pneumococcal pneumonia and influenza: A deadly combination. *Vaccine*. 2009 Aug 21;27 Suppl 3:C9-C14. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.007. PMID: 19683658.
- ⁴⁹ Chien Y-W, Klugman KP, Morens DM. Bacterial Pathogens and Death during the 1918 Influenza Pandemic. *N Engl J Med*. 2009 Dec 24;361(26):2582-3. doi: 10.1056/NEJMc0908216. PMID: 20032332.
- ⁵⁰ Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis*. 2006 May;6(5):303-12. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70466-2. PMID: 16631551; PMCID: PMC7106411.
- ⁵¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Oct 2;58(38):1071-4. PMID: 19798021.
- ⁵² Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2016 Sep;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27232677; PMCID: PMC4947938.
- ⁵³ MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 7;18(1):637. doi: 10.1186/s12879-018-3548-0. PMID: 30526505; PMCID: PMC6286525.
- ⁵⁴ Tasher D, Stein M, Simões EAF, et al. Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006-2010. *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):1199-207. doi: 10.1093/cid/cir726. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22021918.

- ⁵⁵ Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the united states: Increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):805-11. doi: 10.1542/peds.2008-1336. PMID: 18829805.
- ⁵⁶ Allard R, Couillard M, Pilon P, et al. Invasive bacterial infections following influenza: A time-series analysis in Montréal, Canada, 1996-2008. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012;6(4):268-75.
- ⁵⁷ O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis*. 2000 May;30(5):784-9. doi: 10.1086/313772. Epub 2000 May 18. PMID: 10816149.
- ⁵⁸ Grabowska K, Högberg L, Penttinen P, et al. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect Dis* 6, 58 (2006). doi: 10.1186/1471-2334-6-58
- ⁵⁹ Madhi SA, Klugman KP ; Vaccine Trialist Group. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):811-3. doi: 10.1038/nm1077. Epub 2004 Jul 11. PMID: 15247911; PMCID: PMC7095883.
- ⁶⁰ Rybak,A, Levy C, Angoulvant F et al. Association of Nonpharmaceutical Interventions During the COVID-19 Pandemic With Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections Among Children in France. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218959. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18959
- ⁶¹ Grijalva CG, Griffin MR, Edwards KM, et al. The role of influenza and parainfluenza infections in nasopharyngeal pneumococcal acquisition among young children. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(10):1369-76. doi: 10.1093/cid/ciu148. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24621951; PMCID: PMC4001292.
- ⁶² Miellet WR, Van Veldhuizen J, Nicolaie MA, et al. Influenza-like Illness Exacerbates Pneumococcal Carriage in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e2680-e2689. doi: 10.1093/cid/ciaa1551. PMID: 33124669.
- ⁶³ Rowe HM, Meliopoulos VA, Iverson A, et al. Direct interactions with influenza promote bacterial adherence during respiratory infections. *Nat Microbiol* 4, 1328-1336 (2019). doi: 10.1038/s41564-019-0447-0
- ⁶⁴ Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 1999 Jan 28;340(4):260-4. doi: 10.1056/NEJM199901283400402. PMID: 9920949.
- ⁶⁵ Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, et al. Influenza Vaccination in the Prevention of Acute Otitis Media in Children. *Am J Dis Child*. 1991 Apr;145(4):445-8. doi: 10.1001/archpedi.1991.02160040103017. PMID: 1849344.
- ⁶⁶ Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccine in Preventing Acute Otitis Media in Young Children: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc*. 2003 Sep 24;290(12):1608-16. doi: 10.1001/jama.290.12.1608. PMID: 14506120.
- ⁶⁷ Heikkinen T, Block SL, Toback SL, et al. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jun;32(6):669-74. doi: 10.1097/INF.0b013e3182840fe7. PMID: 23271441.
- ⁶⁸ Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The Efficacy of Live Attenuated, Cold-Adapted, Trivalent, Intranasal Influenzavirus Vaccine in Children. *N Engl J Med*. 1998 May 14;338(20):1405-12. doi: 10.1056/NEJM199805143382002. PMID: 9580647.
- ⁶⁹ Principi N, Baggi E, Esposito S. Prevention of acute otitis media using currently available vaccines. *Future Microbiol*. 2012 Apr;7(4):457-65. doi: 10.2217/fmb.12.23. PMID: 22439723.
- ⁷⁰ Buchman CA, Doyle WJ, Skoner DP, et al. Influenza a virus-induced acute otitis media. *J Infect Dis*. 1995 Nov;172(5):1348-51. doi: 10.1093/infdis/172.5.1348. PMID: 7594675.
- ⁷¹ Short KR, Diavatopoulos DA, Thornton R, et al. Influenza virus induces bacterial and nonbacterial otitis media. *J Infect Dis*. 2011 Dec 15;204(12):1857-65. doi: 10.1093/infdis/jir618. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21930608; PMCID: PMC3209809.
- ⁷² Short KR, Reading PC, Brown LE, et al. Influenza-induced inflammation drives pneumococcal otitis media. *Infect Immun*. 2013 Mar;81(3):645-52. doi: 10.1128/IAI.01278-12. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319557; PMCID: PMC3584865.
- ⁷³ Cohen AL, McMorro M, Walaza S, et al. Potential impact of co-infections and co-morbidities prevalent in Africa on influenza severity and frequency: A systematic review. *PLoS One*. 2015 Jun 11;10(6):e0128580. doi: 10.1371/journal.pone.0128580. PMID: 26068416; PMCID: PMC4466242.

- ⁷⁴ Tuite AR, Kinlin LM, Kuster SP, et al. Respiratory virus infection and risk of invasive meningococcal disease in central Ontario, Canada. *PLoS One*. 2010 Nov 17;5(11):e15493. doi: 10.1371/journal.pone.0015493. PMID: 21103353; PMCID: PMC2984510.
- ⁷⁵ Rameix-Welti MA, Zarantonelli ML, Giorgini D, et al. Influenza A virus neuraminidase enhances meningococcal adhesion to epithelial cells through interaction with sialic acid-containing meningococcal capsules. *Infect Immun*. 2009 Sep;77(9):3588-95. doi: 10.1128/IAI.00155-09. Epub 2009 Jun 15. PMID: 19528219; PMCID: PMC2738041.
- ⁷⁶ Meiring S, Tempia S, Dominic EM, de Gouveia L, McAnerney J, von Gottberg A, Cohen C. Excess Invasive Meningococcal Disease Associated With Seasonal Influenza, South Africa, 2003-2018. *Clin Infect Dis*. 2022 May 30;74(10):1729-1735.
- ⁷⁷ Yildizdaş D, Kendirli T, Arslanköylü AE, et al. Neurological complications of pandemic influenza (H1N1) in children. *Eur J Pediatr*. 2011 Jun;170(6):779-88. doi: 10.1007/s00431-010-1352-y. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21110204.
- ⁷⁸ Yu MKL, Leung CPP, Wong WHS, et al. Clinical Spectrum and Burden of Influenza-Associated Neurological Complications in Hospitalised Paediatric Patients. *Front Pediatr*. 2022 Jan 20;9:752816. doi: 10.3389/fped.2021.752816. PMID: 35127584; PMCID: PMC8811455.
- ⁷⁹ Mizuguchi M. Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Nov;7 Suppl 3(Suppl 3):67-71. doi: 10.1111/irv.12177. PMID: 24215384; PMCID: PMC6492655.
- ⁸⁰ Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep 1;35(5):512-7. doi: 10.1086/341407. Epub 2002 Aug 7. PMID: 12173123.
- ⁸¹ Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, et al. Characteristics and outcome of influenza-Associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019. *BMC Infect Dis*. 19, 1012 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4636-5>
- ⁸² Howard A, Uyeki TM, Fergie J. Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy in Siblings. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Aug 17;7(3):e172-e177. doi: 10.1093/jpids/piy033. PMID: 29741717; PMCID: PMC6636323.
- ⁸³ Gu Y, Shimada T, Yasui Y, et al. National Surveillance of Influenza-Associated Encephalopathy in Japan over Six Years, before and during the 2009-2010 Influenza Pandemic. *PLoS One*. 2013;8(1):e54786. doi: 10.1371/journal.pone.0054786. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23355899; PMCID: PMC3552950.
- ⁸⁴ Somekh I, Stein M, Karakis I, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 Infections in Israeli Children During the Circulation of Different SARS-CoV-2 Variants. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2124343. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24343. PMID: 34491353; PMCID: PMC8424472.
- ⁸⁵ Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003 Mar 1;36(5):567-74. doi: 10.1086/367623. Epub 2003 Feb 14. PMID: 12594636; PMCID: PMC7199495.
- ⁸⁶ Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, et al. Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Encephalopathy Cases among Children and Adults in Japan, 2010-2015. *Clin Infect Dis*. 2018 Jun 1;66(12):1831-1837. doi: 10.1093/cid/cix1126. PMID: 29293894; PMCID: PMC5982813.
- ⁸⁷ Chen LW, Teng CK, Tsai YS, et al. Influenza-associated neurological complications during 2014–2017 in Taiwan. *Brain Dev*. 2018 Oct;40(9):799-806. doi: 10.1016/j.braindev.2018.05.019. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29891404.
- ⁸⁸ Britton PN, Dale RC, Blyth CC, et al. Influenza-associated Encephalitis/Encephalopathy Identified by the Australian Childhood Encephalitis Study 2013-2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Nov;36(11):1021-1026. doi: 10.1097/INF.0000000000001650. PMID: 28654561.
- ⁸⁹ Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):873-5. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12449-2. PMID: 9742980.
- ⁹⁰ Matsuura H, Ichida F, Saji T, et al. Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children - 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circ J*. 2016 Oct 25;80(11):2362-2368. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0234. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27725476.

- ⁹¹ Agyeman P, Duppethaler A, Heining U, et al. Influenza associated myositis in children. *Infection* 2004 Aug;32(4):199-203. doi: 10.1007/s15010-004-4003-2. PMID: 15293074.
- ⁹² Ferrarini A, Lava SA, Simonetti GD, et al. Swiss Italian Society of Pediatrics. Influenza virus B-associated acute benign myalgia cruris: An outbreak report and review of the literature. *Neuromuscular Disorders* 2014 Apr;24(4):342-6. doi: 10.1016/j.nmd.2013.12.009. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24530048.
- ⁹³ Cavagnaro F, Aird A, Harwardt I, et al. Miositis aguda benigna de la infancia. serie clínica y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr.* 2017; 88(2):268-74. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.07.002
- ⁹⁴ Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, et al. Benign acute childhood myositis. Laboratory and clinical features. *Neurology* 1999 Dec 10;53(9):2127-31. doi: 10.1212/wnl.53.9.2127. PMID: 10599793.
- ⁹⁵ Jain S, Kolber MR. A stiff-legged gait: benign acute childhood myositis. *CMAJ* 2009 Oct 13. PMID: 19825926; PMCID: PMC2774365.
- ⁹⁶ Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, et al. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 2009 May;28(5):372-5. doi: 10.1097/INF.0b013e318191eef7. PMID: 19295464.
- ⁹⁷ Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, et al. Influenza virus infection in infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Jan;29(1):6-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181b4b950. PMID: 19915513.
- ⁹⁸ Lacroix S, Vrignaud B, Avril E, et al. Impact of rapid influenza diagnostic test on physician estimation of viral infection probability in paediatric emergency department during epidemic period. *J Clin Virol.* 2015 Nov;72:141-5. doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.002. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26513764.
- ⁹⁹ Arístegui Fernández J, González Pérez-Yarza J, Mellado Peña MJ, et al. Hospitalizaciones infantiles asociadas a infección por virus de la gripe en 6 ciudades de España (2014-2016). *An Pediatr (Barc).* 2019 Feb 1;90(2):86-93. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.012>
- ¹⁰⁰ Delgado-Sanz C, Mazagatos-Ateca C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. Illness Severity in Hospitalized Influenza Patients by Virus Type and Subtype, Spain, 2010–2017. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(2):220-228. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2602.181732>
- ¹⁰¹ Mazagatos, Clara; Silva, Susana Pereira; Delgado-Sanz, Concha; Rodrigues, Ana Paula; Oliva, Jesus; Nunes, Baltazar; Larrauri, Amparo. Influenza-attributable mortality in the Iberian Peninsula, seasons 2012/13 - 2017/18. Comunicación oral 997. SEE 2018, Lisboa. https://www.upf.edu/documents/3192961/3207869/2018_09_14_see+programa.pdf/423f566e-8dd6-7d97-203c-a95749de4925
- ¹⁰² Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de Gripe en España. Temporada 2017-18. SVGE. CNE-ISCIII. Disponible en : https://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2017-2018_27julio2018.pdf
- ¹⁰³ Nielsen L, Vestergaard S, Richter L, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered?. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1266-1276. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.011
- ¹⁰⁴ Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Exp Rev Vaccines* 2013 Sep;12(9):1085-94. doi: 10.1586/14760584.2013.824709. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24024871.
- ¹⁰⁵ Weir J, Gruber M. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. *Influenza Other Respir Viruses* 2016 Sep;10(5):354-60. doi: 10.1111/irv.12383. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27426005; PMCID: PMC4947948.
- ¹⁰⁶ Kilbourne E, Smith C, Brett I et al. The total influenza vaccine failure of 1947 revisited: major intrasubtypic antigenic change can explain failure of vaccine in a post-World War II epidemic. *PNAS* 2002 Aug 6;99(16):10748-52. doi: 10.1073/pnas.162366899. Epub 2002 Jul 22. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jan 21;100(2):764. PMID: 12136133; PMCID: PMC125033.
- ¹⁰⁷ Committee on Human Medical Products (CHMP). Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines, EMEA/CHMP/VWP/164653/2005. 2018 April. Disponible en: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5889745.pdf> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹⁰⁸ Committee on Human Medical Products (CHMP). Guideline on Influenza Vaccines, Non-clinical and Clinical Module, EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 2016 July. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].

- ¹⁰⁹ Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on Influenza vaccines – Quality module, EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1. 2017 July. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹¹⁰ Human Medicines Research and Development Support. Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements, EMA/56793/2014 Rev. 1. 2017 March. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹¹¹ AEMPS. CIMA. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹¹² UK Health Security Agency. Influenza: the Green Book, hapter 19. 29 October 2020 Guidance. Ref:Public Health England Gateway number 2020296. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/931139/Green_book_chapter_19_influenza_V7_OCT_2020.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹¹³ Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2021;70 (No. RR-5):1–28. doi:10.15585/mmwr.rr7005a1
- ¹¹⁴ Public Health England: The national influenza immunisation programme 2021 to 2022. 2021 Agosto. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018779/Influenza_vaccination_information_document_for_healthcare_practitioners.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹¹⁵ Fu C, He Q, Li Z, Seasonal influenza vaccine effectiveness among children, 2010–2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Nov;7(6):1168–74. doi: 10.1111/irv.12157. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23981250; PMCID: PMC4634265.
- ¹¹⁶ Su WJ, Chan TC, Chuang PH, Estimating influenza vaccine effectiveness using routine surveillance data among children aged 6–59 months for five consecutive influenza seasons. *Int J Infect Dis*. 2015 Jan;30:115–21. doi: 10.1016/j.ijid.2014.11.011. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25462180; PMCID: PMC7110782.
- ¹¹⁷ Wang Y, Zhang T, Chen L, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza illness among children aged 6–59 months, October 2011–September 2012: A matched test-negative case–control study in Suzhou, China. *Vaccine*. 2016 May 5; 34(21): 2460–2465. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.056. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27016650; PMCID: PMC8855226.
- ¹¹⁸ Sohn YJ, Choi JH, Choi YY, et al. Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccines in children during 2017–2018 season in Korea: Comparison of test-negative analysis by rapid and RT-PCR influenza tests. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:199–203. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.032. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32717398; PMCID: PMC7381399.
- ¹¹⁹ Baum U, Kulathinal S, Auranen K, et al. Effectiveness of 2 Influenza Vaccines in Nationwide Cohorts of Finnish 2-Year-Old Children in the Seasons 2015–2016 Through 2017–2018. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):e255–e261. doi: 10.1093/cid/ciaa050.
- ¹²⁰ Mallory RM, Bandell A, Ambrose CS, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016–2017 season. *Vaccine*. 2020 Apr 16;38(18):3405–3410. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.015. Epub 2020 Jan 6.
- ¹²¹ Wagner AL, Sanchez N, Kubale J, et al. Single dose vaccination among infants and toddlers provides modest protection against influenza illness which wanes after 5 months. *J Infect Dis*. 2022 Jul 7:jiac288. doi: 10.1093/infdis/jiac288. Epub ahead of print. PMID: 35796722.
- ¹²² Dixon GA, Moore HC, Kelly H, et al. Lessons from the first year of the WAIVE study investigating the protective effect of influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza in hospitalised children aged 6–59 months. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010 Jul; 4(4): 231–234. doi: 10.1111/j.1750-2659.2010.00141.x. PMID: 20629773; PMCID: PMC5964547.

- ¹²³ Buchan SA, Chung H, Campitelli MA, et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations among young children during the 2010-11 to 2013-14 influenza seasons in Ontario, Canada. *PLoS One*. 2017 Nov 17;12(11):e0187834. doi: 10.1371/journal.pone.0187834. PMID: 29149183; PMCID: PMC5693284.
- ¹²⁴ Zhang W, Gao J, Chen L, et al. Estimated influenza illnesses and hospitalizations averted by influenza vaccination among children aged 6-59 months in Suzhou, China, 2011/12 to 2015/16 influenza seasons. *Vaccine*. 2020 Dec 3;38(51):8200-8205. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.069. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33176936; PMCID: PMC7728434.
- ¹²⁵ Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, et al. Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):1722-1732. doi: 10.1093/cid/ciab270. PMID: 33772586.
- ¹²⁶ Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Vaccine Effectiveness Against Life-Threatening Influenza Illness in US Children. *Clin Infect Dis*. 2022 Jan 13; ciab931. doi: 10.1093/cid/ciab931.
- ¹²⁷ Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020 Mar 23;38(14):2893-2903. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.049. Epub 2020 Feb 27.
- ¹²⁸ Divino V, Ruthwik Anupindi V, DeKoven M, et al. A Real-World Clinical and Economic Analysis of Cell-Derived Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard Egg-Derived Quadrivalent Influenza Vaccines During the 2019-2020 Influenza Season in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec 4;9(1):ofab604. doi: 10.1093/ofid/ofab604. PMID: 35028334; PMCID: PMC8753033.
- ¹²⁹ Yildirim I, Kao CM, Tippett A, et al. A Retrospective Test-Negative Case-Control Study to Evaluate Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Children. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 16;73(10):1759-1767. doi: 10.1093/cid/ciab709. PMID: 34410341; PMCID: PMC8599178.
- ¹³⁰ Feldstein LR, Ogokeh C, Rha B, et al. Vaccine Effectiveness Against Influenza Hospitalization Among Children in the United States, 2015-2016. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Mar 26;10(2):75-82. doi: 10.1093/jpids/piaa017. PMID: 32108879.
- ¹³¹ Kim SS, Naioti EA, Halasa NB, et al. Vaccine Effectiveness against Influenza Hospitalization and Emergency Department Visits in Two A(H3N2) Dominant Influenza Seasons among Children <18 Years Old, New Vaccine Surveillance Network 2016-17 and 2017-18. *J Infect Dis*. 2021 Dec 24;jiab624. doi: 10.1093/infdis/jiab624. Epub ahead of print. PMID: 34951451.
- ¹³² Campbell AP, Ogokeh C, Lively JY, et al. Vaccine Effectiveness Against Pediatric Influenza Hospitalizations and Emergency Visits. *Pediatrics*. 2020 Nov;146(5):e20201368. doi: 10.1542/peds.2020-1368. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020249.
- ¹³³ Campbell AP, Ogokeh C, Weinberg GA, et al. Effect of Vaccination on Preventing Influenza-Associated Hospitalizations Among Children During a Severe Season Associated With B/Victoria Viruses, 2019-2020. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 16;73(4):e947-e954. doi: 10.1093/cid/ciab060. PMID: 33502489
- ¹³⁴ Emborg HD, Vestergaard LS, Botnen AB, et al. A late sharp increase in influenza detections and low interim vaccine effectiveness against the circulating A(H3N2) strain, Denmark, 2021/22 influenza season up to 25 March 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(15):pii=2200278. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200278>
- ¹³⁵ Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5. PMID: 29388195; PMCID: PMC6491174.
- ¹³⁶ Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009. *Euro Surveill*. 2010 Nov 4;15(44):19700. doi: 10.2807/ese.15.44.19700-en. PMID: 21087586.
- ¹³⁷ World Health Organization. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010; 85:285-292
- ¹³⁸ Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2010 Aug 13;59(31):993. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2010 Sep 10;59(35):1147

- ¹³⁹ Wood NJ, Blyth CC, Willis GA, et al. The safety of seasonal influenza vaccines in Australian children in 2013. *Med J Aust.* 2014 Nov 17;201(10):596-600. doi:10.5694/mja13.00097
- ¹⁴⁰ Li-Kim-Moy J, Yin JK, Rashid H, Khandaker G, King C, Wood N, et al Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children. *Euro Surveill.* 2015;20(24):pii=21159.
- ¹⁴¹ Tse A, Tseng HF, Greene SK, et al. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. *Vaccine.* 2012;30:2024-31.
- ¹⁴² Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1149-55. doi:10.1093/cid/ciu005
- ¹⁴³ Feltelius N, Persson I, Ahlqvist-Rastad J, et al. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J Intern Med.* 2015;278:335-53.
- ¹⁴⁴ Ahmed SS, Volkmoth W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med.* 2015;7:294ra105.
- ¹⁴⁵ Izurieta HS, Haber P, Wise RP, et al. Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA.* 2005;294:2720.
- ¹⁴⁶ Haber P, Moro PL, Cano M, et al. Post-licensure surveillance of trivalent live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-18 years, Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, July 2005-June 2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:205-13.
- ¹⁴⁷ Ambrose CS, Luke C, Coelingh K. Current status of live attenuated influenza vaccine in the United States for seasonal and pandemic influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2008;2:193-202. doi:10.1111/j.1750-2659.2008.00056.x
- ¹⁴⁸ Loeb M, Russell M, Moss L et al. Effect of Influenza Vaccination of Children on Infection Rates in Hutterite Communities. A Randomized Trial. *JAMA.* 2010 Mar 10;303(10):943-50. doi: 10.1001/jama.2010.250. PMID: 20215608.
- ¹⁴⁹ Loeb M, Russell M, Manning V et al. Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children A Cluster Randomized Blinded Trial. *Ann Intern Med* 2016 Nov 1;165(9):617-624. doi: 10.7326/M16-0513. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27538259.
- ¹⁵⁰ Malosh R, Petrie J, Callear A et al. Effectiveness of influenza vaccine in the HIVE household cohort over 8 years: is there evidence of indirect protection. *Clin Infect Dis* 2021 Oct 5;73(7):1248-1256. doi: 10.1093/cid/ciab395. PMID: 33949666; PMCID: PMC8492146.
- ¹⁵¹ Hurwitz E, Haber M, Shope T et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA.* 2000 Oct 4;284(13):1677-82. doi: 10.1001/jama.284.13.1677. PMID: 11015798.
- ¹⁵² Cowling B, Ng S, Ma E. et al. Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2012 Sep;55(5):695-702. doi: 10.1093/cid/cis518. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22670050.
- ¹⁵³ Tsang T, Fang V, Ip D et al. Indirect protection from vaccinating children against influenza in households. *Nat Commun* 10, 106 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08036-6>.
- ¹⁵⁴ Sugaya N. A review of the indirect protection of younger children and the elderly through a mass influenza vaccination program in Japan. *Expert Rev Vaccines.* 2014 Dec;13(12):1563-70. doi: 10.1586/14760584.2014.951036. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25138431.
- ¹⁵⁵ Reichert T, Sugaya N, Fedson D et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344:889-96. doi: 10.1056/NEJM200103223441204. PMID: 11259722.
- ¹⁵⁶ Kawai S, Nanri S, Ban E et al. Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. *Clin Infect Dis.* 2011;53:130-6. doi: 10.1093/cid/cir336. PMID: 21690619.
- ¹⁵⁷ Sugaya N, Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis.* 2005;41:939-47. doi: 10.1086/432938. Epub 2005 Sep 1. PMID: 16142657.

- ¹⁵⁸ Charu V, Viboud C, Simonsen L et al. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PLoS One*. 2011;6:e26282 . doi: 10.1371/journal.pone.0026282. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22087226; PMCID: PMC3210121.
- ¹⁵⁹ Kassianos G, MacDonald P, Aloysius I et al. Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: A review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. *Vaccine* 2020 Aug 10;38(36):5747-5758. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.065. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32703747.
- ¹⁶⁰ Pebody RG, Green HK, Andrews N et al. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill*. 2015;20(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30029. PMID: 26537222.
- ¹⁶¹ Pebody RG, Sinnathamby MA, Warburton F et al. Uptake and impact of vaccinating primary school-age children against influenza: experiences of a live attenuated influenza vaccine programme, England, 2015/16. *Euro Surveill*. 2018 Jun;23(25):1700496. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.25.1700496. PMID: 29945698; PMCID: PMC6152241.
- ¹⁶² Niang M, Sugimoto J, Diallo A et al. Estimates of Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness Among Children in Senegal: Results From 2 Consecutive Cluster-Randomized Controlled Trials in 2010 and 2011. *Clin Infect Dis*. 2021;72):e959-e969 . doi: 10.1093/cid/ciaa1689. PMID: 33165566; PMCID: PMC8204774.
- ¹⁶³ Esposito S, Marchisio P, Cavagna R et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003;21:3162-8 . doi: 10.1016/s0264-410x(03)00253-6. PMID: 12804844.
- ¹⁶⁴ Mertz D, Fadel S, Lam P et al. Herd effect from influenza vaccination in non-health care settings: a systematic review of randomized controlled trials and observational studies. *Euro Surveill*. 2016 Oct 20;21(42):30378. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.42.30378. PMID: 27784531; PMCID: PMC5291154.
- ¹⁶⁵ Yin J, Heywood A, Georgousakis M et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1;65(5):719-728. doi: 10.1093/cid/cix420. PMID: 28475770.
- ¹⁶⁶ Friedman L, Renaud A, Hines D et al. Exploring indirect protection associated with influenza immunization – A systematic review of the literature. *Vaccine* 2019 Nov 20;37(49):7213-7232. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.086. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31648907.
- ¹⁶⁷ World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper — November. *Weekly Epidemiological Record* 2012;87:461- 476 . English, French. PMID: 23210147.
- ¹⁶⁸ WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination. Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim Guidance, 21 September 2020. Disponible en: https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2020-09/Interim_SAGE_influenza_vaccination_recommendations.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹⁶⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Stockholm: ECDC; 2012 Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Seasonal%20influenza%20vaccination%20of%20children%20and%20pregnant%20women.pdf> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹⁷⁰ Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/seasonal-influenza>)
- ¹⁷¹ Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Campaña antigripal 2021-2022: El CAV-AEP recomienda la vacunación universal en niños de 6 a 59 meses. 2021 Septiembre. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-asesor-vacunas/noticias/campana-antigripal-2021-2022-cav-aep-recomienda-vacunacion-universal-en-ninos-6> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹⁷² Díaz-García RS, Sánchez-Gómez A, López-Zambrano A, et al. Cobertura y adherencia a la vacunación frente a la gripe en menores de 15 años con condiciones de riesgo en la Comunidad de Madrid. (Pendiente de publicación)
- ¹⁷³ González R, Campins M, Rodrigo JÁ, et al. Cobertura de vacunación antigripal en niños con condiciones de riesgo en Cataluña. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(1):22-26. doi: [10.1016/j.eimc.2013.12.010](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.010)

- ¹⁷⁴ Lopez-de-Andres A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Influenza vaccination coverage among Spanish children, 2006. Public Health. 2009 Jul;123(7):465-9. doi: 10.1016/j.puhe.2009.05.002. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19535118.
- ¹⁷⁵ Thompson W, Shay D, Weintraub E et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003 Jan 8;289(2):179-86. doi: 10.1001/jama.289.2.179. PMID: 12517228.
- ¹⁷⁶ CDC. Press Release. The Advisory Committee on Immunization Practices Vote to Recommend Influenza Vaccination for Children Aged 6 to 23 Months. October 16, 2003. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/pressrel/r031016.htm> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹⁷⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2003;52(No. RR-8)
- ¹⁷⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2004;53(No. RR-6)
- ¹⁷⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Early Release 2006;55, June 28
- ¹⁸⁰ Fiore A, Shay D, Haber P et al. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. MMWR Recomm Rep. 2007 Jul 13;56(RR-6):1-54. PMID: 17625497.
- ¹⁸¹ Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza Activity — United States and Worldwide, May 20–September 15, 2007. MMWR 2007;56:1001-1004
- ¹⁸² Fiore A, Shay D, Broder K et al. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR 2008;57:RR-7
- ¹⁸³ Grohskopf L, Uyeki T, Bresee J et al. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2012–13 Influenza Season. MMWR 2012;61:613-619
- ¹⁸⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014. MMWR 2013;62: RR-#7
- ¹⁸⁵ Grohskopf L, Olsen S, Sokolow L et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2014–15 Influenza Season. MMWR 2014;63:691-698
- ¹⁸⁶ Grohskopf L, Olsen S, Sokolow L et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2015–16 Influenza Season. MMWR 2015;64:30
- ¹⁸⁷ Bright H, Mallory R. Update on status of investigation of reduced LAIV effectiveness. ACIP Meeting Minutes, February 2017. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/58797> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ¹⁸⁸ Grohskopf L, Sokolow L, Broder K et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2016–17 Influenza Season. MMWR 2016;65:5
- ¹⁸⁹ Grohskopf L, Sokolow L, Broder K et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2017–18 Influenza Season. MMWR 2017;66:2
- ¹⁹⁰ Grohskopf L, Sokolow L, Broder K et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2018–19 Influenza Season. MMWR 2018;67:3
- ¹⁹¹ Piedra P. Live Attenuated Influenza Vaccine: Will the Phoenix Rise Again? Pediatrics. 2019 Feb;143(2):e20183290. doi: 10.1542/peds.2018-3290. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617238.
- ¹⁹² Grohskopf L, Alyanak E, Broder K et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2019–20 Influenza Season. MMWR 2019;68:3

- ¹⁹³ Grohskopf L, Alyanak E, Broder K et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR* 2019;70:5
- ¹⁹⁴ Skowronski D, Woolcott J, Tweed S et al. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: Experience from Canada. *Vaccine* 2006;24:4222-4232
- ¹⁹⁵ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. *Canada Communicable Disease Report* 15 June 2004;30:ACS-3
- ¹⁹⁶ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Influenza Vaccination for the 2008-2009 Season. *Canada Communicable Disease Report* 2008;34:ACS-3
- ¹⁹⁷ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Influenza Vaccination for the 2006-2007 Season. *Canada Communicable Disease Report* 2006;32:ACS-7
- ¹⁹⁸ Groll D, Thomson D. Incidence of influenza in Ontario following the Universal Influenza Immunization Campaign. *Vaccine* 2006 Jun 12;24(24):5245-50. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.03.067. Epub 2006 Apr 5. PMID: 16624458.
- ¹⁹⁹ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) for 2010-2011. *Canada Communicable Disease Report* 2010;36:ACS-6
- ²⁰⁰ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2011-2012. *Canada Communicable Disease Report* 2011;37:ACS-5
- ²⁰¹ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2012-2013. *Canada Communicable Disease Report* 2012;38:ACS-2
- ²⁰² National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2014-2015. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/statement-on-seasonal-influenza-vaccine-2014-2015.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁰³ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2016-2017. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/canadian-immunization-guide-chapter-on-influenza-statement-on-seasonal-influenza-vaccine-2016-2017-advisory-committee-statement.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁰⁴ National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2016-2017. ADDENDUM – LAIV Use in Children and Adolescents. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/canadian-immunization-guide-chapter-on-influenza-statement-on-seasonal-influenza-vaccine-2016-2017-addendum-laiv-use-children-adolescents.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁰⁵ National Advisory Committee on Immunization (NACI) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020–2021. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2020-2021.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁰⁶ National Advisory Committee on Immunization (NACI) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2021–2022. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2021-2022.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁰⁷ National Center for Immunization Research and Surveillance. Significant events in influenza vaccination practice in Australia. Disponible en: <https://ncirs.org.au/sites/default/files/2019-07/Influenza-history-July%202019.pdf> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁰⁸ 2021 National Immunisation Program influenza vaccines – reference guide for vaccination providers. 2020 Marzo. Disponible en: <https://www.health.gov.au/resources/publications/2021-national-immunisation-program-influenza-vaccines-reference-guide-for-vaccination-providers> [consultado el 17 marzo de 2022].

- ²⁰⁹ Ministry of Health. Manatu Hauora. Appendix 1: the history of immunization. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/our-work/immunisation-handbook-2020/appendix-1-history-immunisation-new-zealand#a1-1> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²¹⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²¹¹ Francis T. On the doctrine of original antigenic sin. *Proc Am Philos Soc* 1960; 104:572–578. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/985534> [consultado el 21 Junio de 2022].
- ²¹² Davenport FM, Hennessy AV, Francis T Jr. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus. *J Exp Med*. 1953 Dec;98(6):641-56. doi:10.1084/jem.98.6.641
- ²¹³ Kim JH, Skountzou I, Compans R, et al. Original antigenic sin responses to influenza viruses. *J Immunol*. 2009 Sep 1;183(5):3294-301. doi:10.4049/jimmunol.0900398
- ²¹⁴ Lessler J, Riley S, Read JM, et al. Evidence for antigenic seniority in influenza A (H3N2) antibody responses in southern China. *PLoS Pathog*. 2012;8(7):e1002802
- ²¹⁵ Zhang A, Stacey HD, Mullarkey CE, et al. Original Antigenic Sin: How First Exposure Shapes Lifelong Anti-Influenza Virus Immune Responses. *J Immunol*. 2019;202(2):335–40. doi:10.4049/jimmunol.1801149
- ²¹⁶ Monto A, Malosh R, Petrie J et al. The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good . From Evil. *J Infect Dis* 2017;215:1782-1788. doi:10.1093/infdis/jix173
- ²¹⁷ Reina J, Iglesias C. El papel del «pecado antigénico original» en la respuesta a la vacunación frente a la gripe. *Vacunas*. 2022. Volume 23 (1)46-54. doi: 10.1016/j.vacun.2021.11.001
- ²¹⁸ Miller MS, Gardner TJ, Krammer F, et al. Neutralizing antibodies against previously-encountered influenza virus strains increase over time: A longitudinal analysis. *Sci Transl Med*. 2013;5(198). doi:10.1126/scitranslmed.3006637
- ²¹⁹ Oidtman RJ, Arevalo P, Bi Q, McGough L, Russo CJ, Vera Cruz D, et al. Influenza immune escape under heterogeneous host immune histories. *Trends Microbiol* [Internet]. 2021;29(12):1072–82. doi:10.1016/j.tim.2021.05.009
- ²²⁰ Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, et al. Global Mortality Estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR Project: A Modeling Study. *PLoS Med*. 2013;10(11). doi:10.1371/journal.pmed.1001558
- ²²¹ Nguyen AM, Noymer A. Influenza Mortality in the United States, 2009 Pandemic: Burden, Timing and age distribution. *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e64198.
- ²²² Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. . [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2012 Sep;12(9):655]. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687-695. doi:10.1016/S1473-3099(12)70121-4
- ²²³ Kim JH, Davis WG, Sambhara S, et al. Strategies to alleviate original antigenic sin responses to influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 21;109(34):13751-6. doi:10.1073/pnas.0912458109
- ²²⁴ Wrammert J, Koutsonanos D, Li GM, et al. Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. *J Exp Med*. 2011;208(1):181–93. doi:10.1084/jem.20101352
- ²²⁵ Viboud C, Epstein SL. First flu is forever. *Science*. 2016 Nov 11;354(6313):706-707. doi:10.1126/science.aak9816
- ²²⁶ Worobey M, Plotkin S, Hensley SE. Influenza Vaccines Delivered in Early Childhood Could Turn Antigenic Sin into Antigenic Blessings. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Oct 1;10(10):a038471. doi:10.1101/cshperspect.a038471
- ²²⁷ Reber AJ, Kim JH, Coleman LA, et al. Seasonal Influenza Vaccination of Children Induces Humoral and Cell-Mediated Immunity Beyond the Current Season: Cross-reactivity With Past and Future Strains. *J Infect Dis*. 2016 Nov 15;214(10):1477-1486. doi:10.1093/infdis/jiw380
- ²²⁸ Hinojosa M, Shepard SS, Chung JR, et al. Impact of Immune Priming, Vaccination, and Infection on Influenza A(H3N2) Antibody Landscapes in Children. *J Infect Dis*. 2021 Aug 2;224(3):469-480

- ²²⁹ Li ZN, Liu F, Gross FL, et al. Antibody Landscape Analysis following Influenza Vaccination and Natural Infection in Humans with a High-Throughput Multiplex Influenza Antibody Detection Assay. *mBio*. 2021 Feb 2;12(1):e02808-20. doi:10.1128/mBio.02808-20
- ²³⁰ Yegorov S, Celeste DB, Gomes KB, et al. Inactivated and live-attenuated seasonal influenza vaccines boost broadly neutralizing antibodies in children. *Cell Rep Med*. 2022 Feb 3;3(2):100509
- ²³¹ Shibuya M, Tamiya S, Kawai A, Hirai T, Cragg MS, Yoshioka Y. Synergistic effect of non-neutralizing antibodies and interferon- γ for cross-protection against influenza. *iScience*. 2021 Sep 15;24(10):103131.
- ²³² Amela Heras C. Sobre el estudio del impacto de introducir una vacuna en el calendario de vacunación. 2002 Mayo-Junio. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76:171-173. Disponible en: [3/RS763_171.pdf](#) [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²³³ Arrazola Martínez MP, de Juanes Pardo JR, García de Codes Ilario A. Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. enero de 2015;33(1):58-65. Doi: 10.1016/j.eimc.2014.12.001
- ²³⁴ Bambery B, Douglas T, et al., Influenza Vaccination Strategies Should Target Children, *11 Public Health Ethics* 221, 234 (Dec. 2017). doi: 10.1093/phe/phx021.
- ²³⁵ A. Giubilini, T. Douglas, et al., *The moral obligation to be vaccinated: utilitarianism, contractualism, and collective easy rescue*, *Medicine, Health Care and Philosophy* (2018) 21:547-560, doi:10.1007/s11019-018-9829-y
- ²³⁶ Martakis K, Thangavelu K et al., Childhood Vaccination Against Seasonal Influenza to Reduce the Overall Burden of Disease: Ethical Perspectives, *Gesundheitswesen* 2019; 81(07): e121-e126. doi:10.1055/s-0043-111235
- ²³⁷ Bambery B, Selgelid M, Maslen H et al., The Case for Mandatory Flu Vaccination of Children, *Am J Bioeth*. 2013;13(9):38-40. doi:10.1080/15265161.2013.813602
- ²³⁸ Dubov A, Phung C. Nudges or mandates? The ethics of mandatory flu vaccination, *Vaccine* 33 (2015) 2530-2535. doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.048
- ²³⁹ Gil Membrado, C. (2018): «El complicado equilibrio en la toma de decisiones sobre vacunación. Especial referencia al menor», *Revista de Derecho Privado*. 2018:3, 33-66.
- ²⁴⁰ AJPII núm. 2 de Santa María de Guía de Gran Canaria, de 10 de diciembre de 2021.
- ²⁴¹ World Health Organization. Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. [Internet]. 2014 Noviembre. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁴² MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug 14;33(34):4161-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25896383.
- ²⁴³ Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, et al. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine*. 2014 Apr 17;32(19):2150-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.081. Epub 2014 Mar 2. PMID: 24598724.
- ²⁴⁴ Arat A, Burström B, Östberg V, et al. Social inequities in vaccination coverage among infants and pre-school children in Europe and Australia – a systematic review. *BMC Public Health*. Diciembre 2019;19(1):290.
- ²⁴⁵ Lane S, MacDonald NE, Marti M, et al. Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data-2015-2017. *Vaccine*. 2018 Jun 18;36(26):3861-3867. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.063. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29605516; PMCID: PMC5999354.
- ²⁴⁶ Schmid P, Rauber D, Betsch C, et al. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior – A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016. Cowling BJ, editor. *PLOS ONE*. 26 de enero de 2017;12(1):e0170550.
- ²⁴⁷ Borobia AM, Carcas AJ, Perez-Olmeda M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2

- trial. LANCET. 2021;398(10295):121-30 . doi: 10.1016/S0140-6736(21)01420-3. Epub 2021 Jun 25. Erratum in: Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):582. PMID: 34181880; PMCID: PMC8233007.
- ²⁴⁸ Martínez-Huedo MA, López-De-Andrés A, Mora-Zamorano E, et al. Decreasing influenza vaccine coverage among adults with high-risk chronic diseases in Spain from 2014 to 2017. Hum Vaccines Immunother. 2020;16(1):95-9. doi: 10.1080/21645515.2019.1646577. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31339794; PMCID: PMC7012160.
- ²⁴⁹ Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. Public Health. 2021 May;194:245-251. doi: 10.1016/j.puhe.2021.02.025. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33965796; PMCID: PMC7931735.
- ²⁵⁰ Olmedo Lucerón C, Limia Sánchez A, San-tamarina C. La confianza en la vacunación frente a la gripe en España: Discursos y actitudes reticentes en población general y profesionales sanitarios. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 25 de marzo e202103058.
- ²⁵¹ Olmedo C, Limia A, De la Fuente M, et al. Las causas de reticencia a la vacunación de gripe en profesionales sanitarios de España: resultados de un estudio cuantitativo. Vacunas 2022 <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.01.005>
- ²⁵² NHS. Child flu vaccine [Internet]. nhs.uk. 2019. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/child-flu-vaccine/> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁵³ CDC. Flu (Influenza) and the Vaccine [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/flu.html> [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁵⁴ Davis MM, Clark SJ, Signer DC. Inferiority Complex? Parents Rate Flu Lower Than Other Vaccines [Internet]. C.S. Mott Children's Hospital; 2016 p. 2. (National Poll on Children's Health). Report No.: 26-1. Disponible en: https://mottpoll.org/sites/default/files/documents/022216_fluvaccine.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁵⁵ Paterson P, Chantler T, Larson HJ. Reasons for non-vaccination: Parental vaccine hesitancy and the childhood influenza vaccination school pilot programme in England. Vaccine. 2018 Aug 28;36(36):5397-5401. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.016. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28818568.
- ²⁵⁶ Weston D, Blackburn R, Potts HWW, et al. Predictors of self and parental vaccination decisions in England during the 2009 H1N1 pandemic: Analysis of the Flu Watch pandemic cohort data. Vaccine. 2017 Jul 5;35(31):3875-3882. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.061. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28606815; PMCID: PMC5593150.
- ²⁵⁷ Kempe A, Saville AW, Albertin C, et al. Parental Hesitancy About Routine Childhood and Influenza Vaccinations: A National Survey. Pediatrics. 2020 Jul;146(1):e20193852. doi: 10.1542/peds.2019-3852. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32540985; PMCID: PMC7329256.
- ²⁵⁸ Hofstetter AM, Simon TD, Lepere K, et al. Parental Vaccine Hesitancy and Declination of Influenza Vaccination Among Hospitalized Children. Hosp Pediatr. 2018 Oct;8(10):628-635. doi: 10.1542/hpeds.2018-0025. PMID: 30228245.
- ²⁵⁹ Santibanez TA, Nguyen KH, Greby SM, et al. Parental Vaccine Hesitancy and Childhood Influenza Vaccination. Pediatrics. 2020 Dec;146(6):e2020007609. doi: 10.1542/peds.2020-007609. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33168671; PMCID: PMC8097955.
- ²⁶⁰ Price T, McColl E, Visram S. Barriers and facilitators of childhood flu vaccination: the views of parents in North East England. Z Gesundh Wiss. 2022 Feb 18:1-8. doi: 10.1007/s10389-022-01695-2. Epub ahead of print. PMID: 35194545; PMCID: PMC8853737.
- ²⁶¹ Zakhour R, Tamim H, Faytrouni F, et al. Knowledge, attitude and practice of influenza vaccination among Lebanese parents: A cross-sectional survey from a developing country. PLoS One. 2021 Oct 14;16(10):e0258258. doi: 10.1371/journal.pone.0258258. PMID: 34648535; PMCID: PMC8516244.
- ²⁶² Clark SJ, Freed GL, Signer DC, et al. Do Parents Have Selective Hearing about Flu Vaccine for Children? [Internet]. C.S. Mott Children's Hospital; 2018. (National Poll on Children's Health). Disponible en: https://mottpoll.org/sites/default/files/documents/111918_FluVaccine.pdf [consultado el 17 marzo de 2022].
- ²⁶³ Bhat-Schelbert K, Lin CJ, Matambanadzo A, et al. Barriers to and facilitators of child influenza vaccine – Perspectives from parents, teens, marketing and healthcare professionals. Vaccine 2012;30(14):2448-52.

- ²⁶⁴ Glatman-Freedman A, Amir K, Dichtiar R, et al. Factors associated with childhood influenza vaccination in Israel: a cross-sectional evaluation. *Isr J Health Policy Res* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 8 de marzo de 2022];8(1):82. Disponible en: <https://ijhpr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13584-019-0349-x>
- ²⁶⁵ Tessier E, Warburton F, Tsang C, et al. Population-level factors predicting variation in influenza vaccine uptake among adults and young children in England, 2015/16 and 2016/17. *Vaccine*. 2018 May 31;36(23):3231-3238. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.074. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29716775.
- ²⁶⁶ Höschler K, Zambon MC. Influenza vaccine: going through a sticky patch. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):627-628. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31364-8. Epub 2017 Jun 27.
- ²⁶⁷ de St. Maurice A, Edwards K. Rethinking Flu Vaccine Messaging. *Pediatrics*. 1 de julio de 2020;146(1):e20201770 doi:10.1542/peds.2020-1770
- ²⁶⁸ Suryadevara M, Handel A, Bonville CA, et al. Pediatric provider vaccine hesitancy: An under-recognized obstacle to immunizing children. *Vaccine* [Internet]. noviembre de 2015;33(48):6629-34. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.096
- ²⁶⁹ Del Duca E, Chini L, Graziani S, et al. Pediatric health care professionals' vaccine knowledge, awareness and attitude: a survey within the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Ital J Pediatr* diciembre de 2021;47(1):183. Published 2021 Sep 9. doi:10.1186/s13052-021-01090-9
- ²⁷⁰ Moreno Pérez D, García Sánchez N, Arístegui Fernández J, et al. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña antigripal 2016-2017. *Pediatría Atención Primaria*. 2016 Dec;18(72):e173-97. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000400003&lng=es&nrm=iso [consultado el 22 de junio de 2022].
- ²⁷¹ Norton SP, Scheifele DW, Bettinger JA, et al. Influenza vaccination in paediatric nurses: Cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. *Vaccine* junio de 2008;26(23):2942-8. doi:10.1016/j.vaccine.2008.03.033
- ²⁷² Paoli S, Lorini C, Puggelli F, et al. Assessing Vaccine Hesitancy among Healthcare Workers: A Cross-Sectional Study at an Italian Paediatric Hospital and the Development of a Healthcare Worker's Vaccination Compliance Index. *Vaccines*. 29 de noviembre de 2019;7(4):201. Published 2019 Nov 29. doi:10.3390/vaccines7040201
- ²⁷³ Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, et al. Factores asociados a recibir la vacunación antigripal en profesionales de atención primaria. *Gaceta Sanitaria*. septiembre de 2015;29(5):383-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.02.004>
- ²⁷⁴ Pérez-Ciordia I, Guillén-Grima F, Aguinaga Ontoso I, et al. Cobertura vacunal y factores que motivan la actitud de vacunación antigripal en profesionales sanitarios. *Vacunas*. enero de 2017;18(1):3-10. DOI: 10.1016/j.vacun.2016.11.004
- ²⁷⁵ Torner N, Godoy P, Soldevila N, Toledo D, Rius C, Domínguez A. Estudio actitudes sobre vacunación antigripal en profesionales sanitarios de atención primaria de Cataluña. *Atención Primaria*. 2016 48(3):192-9. doi: 10.1016/j.aprim.2014.09.014
- ²⁷⁶ Hofstetter AM, Robinson JD, Lepere K, et al. Clinician-parent discussions about influenza vaccination of children and their association with vaccine acceptance. *Vaccine* [Internet]. mayo de 2017 ;35(20):2709-15. doi:10.1016/j.vaccine.2017.03.077
- ²⁷⁷ D'Angiolella LS, Lafranconi A, Cortesi PA, et al. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita*. marzo de 2018;54(1):49-57. doi:10.4415/ANN_18_01_10
- ²⁷⁸ Valcárcel Nazco C, García Lorenzo B, Del Pino Sedeño T, et al. Coste-efectividad de la vacunación contra la gripe estacional para diferentes grupos de edad: una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Publica*. 17 de octubre de 2018;92:e201810075.
- ²⁷⁹ Boccalini S, Bechini A, Moscadelli A, et al. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in Europe: results from a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 13 de mayo de 2021;1-12. doi:10.1080/14737167.2021.1925110
- ²⁸⁰ Navas E, Salleras L, Domínguez A, et al. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*. 2007 Apr 20;25(16):3233-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.01.038. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17324489.

- ²⁸¹ Salleras L, Navas E, Domínguez A, et al. Economic benefits for the family of inactivated subunit virosomal influenza vaccination of healthy children aged 3-14 years during the annual health examination in private paediatric offices. *Vaccine*. 2009 May 26;27(25-26):3454-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.053. Epub 2009 Feb 5. PMID: 19200830.
- ²⁸² Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008 Mar 25;5(3):e74. doi: 10.1371/journal.pmed.0050074. PMID: 18366252; PMCID: PMC2270306.
- ²⁸³ Ortiz-Lana N, Garrote E, Arístegui J, et al. A prospective study to assess the burden of influenza-related hospitalizations and emergency department visits among children in Bilbao, Spain (2010–2011). *An Pediatría Engl Ed*. 1 de diciembre de 2017;87(6):311-9. doi:10.1016/j.anpedi.2016.10.016
- ²⁸⁴ Galante M, Garin O, Sicuri E, et al. Health Services Utilization, Work Absenteeism and Costs of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 in Spain: A Multicenter-Longitudinal Study. *PLOS ONE*. 14 de febrero de 2012;7(2):e31696.
- ²⁸⁵ Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, et al. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 22 de junio de 2018;36(27):3960-6. doi:10.1016/j.vaccine.2018.05.057
- ²⁸⁶ Xue Y, Kristiansen IS, de Blasio BF. Modeling the cost of influenza: the impact of missing costs of unreported complications and sick leave. *BMC Public Health*. 24 de noviembre de 2010;10:724. Published 2010 Nov 24. doi:10.1186/1471-2458-10-724
- ²⁸⁷ de Francisco SN, Donadel M, Jit M, Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 27 de noviembre de 2015;33(48):6537-44. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.066
- ²⁸⁸ Kiertiburanakul S, Phongsamart W, Tantawichien T, Manosuthi W, Kulchaitanaroaj P. Economic Burden of Influenza in Thailand: A Systematic Review. *Inq J Health Care Organ Provis Financ*. 1 de enero de 2020;57:0046958020982925.
- ²⁸⁹ Salo H, Kilpi T, Sintonen H, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine*. 2006 Jun 5;24(23):4934-41. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.03.057. Epub 2006 Apr 7. PMID: 16678945. doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.057
- ²⁹⁰ de Boer PT, Backer JA, van Hoek AJ, et al. Vaccinating children against influenza: overall cost-effective with potential for undesirable outcomes. *BMC Med*. 2020 Jan 14;18(1):11. doi: 10.1186/s12916-019-1471-x. PMID: 31931789; PMCID: PMC6958762.
- ²⁹¹ Gibson E, Begum N, Sigmundsson B, et al. Economic evaluation of pediatric influenza immunization program compared with other pediatric immunization programs: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 2 de febrero de 2016;12(5):1202-16.
- ²⁹² Kim TH. Seasonal influenza and vaccine herd effect. *Clin Exp Vaccine Res*. julio de 2014;3(2):128-32. doi:10.7774/cevr.2014.3.2.128
- ²⁹³ Cohen SA, Chui KKH, Naumova EN. Influenza Vaccination in Young Children Reduces Influenza-Associated Hospitalizations in Older Adults, 2002-2006. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(2):327-32. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03271.x
- ²⁹⁴ de Haas TDJ, Yeung KHT, Hutubessy R, et al. Programme costs for introducing age/gestation-based universal influenza vaccine schedules for young children and pregnant women in Hong Kong. *Vaccine*. 2021 Nov 5;39(46):6762-6780. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.009
- ²⁹⁵ Hill EM, Petrou S, Forster H, et al. Optimising age coverage of seasonal influenza vaccination in England: A mathematical and health economic evaluation. *PLoS Comput Biol*. 2020 Oct 6;16(10):e1008278. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008278. PMID: 33021983; PMCID: PMC7567368.
- ²⁹⁶ de Boer PT, Nagy L, Dolk FCK, et al. Cost-Effectiveness of Pediatric Influenza Vaccination in The Netherlands. *Value Health*. 2021 Jan;24(1):19-31. doi: 10.1016/j.jval.2020.10.011. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33431149.
- ²⁹⁷ Scholz SM, Weidemann F, Damm O, et al. Cost-Effectiveness of Routine Childhood Vaccination Against Seasonal Influenza in Germany. *Value Health*. 2021 Jan;24(1):32-40. doi: 10.1016/j.jval.2020.05.022. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33431151.
- ²⁹⁸ de Boer PT, Backer JA, van Hoek AJ, et al. Vaccinating children against influenza: overall cost-effective with potential for undesirable outcomes. *BMC Med* 2020; 18: 11.

- ²⁹⁹ Naber, S. K., Bruijning-Verhagen, P. C., de Hoog, M. L., et al. Cost-effectiveness of inactivated influenza vaccination in children with medical risk conditions in the Netherlands. *Vaccine*, 2020; 38(17), 3387-3396.
- ³⁰⁰ Sandmann, F. G., van Leeuwen, E., Bernard-Stoecklin, S., et al. Health and economic impact of seasonal influenza mass vaccination strategies in European settings: A mathematical modelling and cost-effectiveness analysis. *Vaccine*, 40(9), 2020; 1306-1315. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.015
- ³⁰¹ García, A., Ortiz de Lejarazu, R., Reina, J., et al. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016; 12(9), 2269-2277. doi:10.1080/21645515.2016.1182275
- ³⁰² Dbaibo G, Nauta J, Lapini G, et al., Quadrivalent Influenza Vaccine Prevents Illness and Reduces Healthcare Utilization Across Diverse Geographic Regions During Five Influenza Seasons. A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(1):e1-e10.
- ³⁰³ Esposito S, Nauta J, Lapini G, et al. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6–35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study; *Vaccine*. 2022;40(18):2626-2634. doi:10.1016/j.vaccine.2022.02.088
- ³⁰⁴ 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):1876-1884. doi:10.1016/j.vaccine.2018.11.074
- ³⁰⁵ Nolan T, Fortanier AC, Leav B, et al. Efficacy of a Cell-Culture-Derived Quadrivalent Influenza Vaccine in Children; *N Engl J Med*, 385;16, 1485-1495. doi:10.1056/NEJMoa2024848
- ³⁰⁶ Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live Attenuated versus Inactivated Influenza Vaccine in Infants and Young Children [published correction appears in *N Engl J Med*. 2007 Mar 22;356(12):1283]. *N Engl J Med*. 2007;356(7):685-696. doi:10.1056/NEJMoa065368