



Vacunación antigripal

J. Reina Prieto

Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases.
Facultad de Medicina Universitat Illes Balears. Palma de Mallorca



Resumen

La gripe humana es una enfermedad aguda causada preferentemente por los virus gripales A y B, que se presenta anualmente como brotes epidémicos estacionales en la época invernal, con una duración media de 8-12 semanas, o bien de forma esporádica o como pandemia. Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la población infantil preescolar y escolar es la que presenta las mayores tasas de ataque gripales en todos los países y temporadas epidémicas, oscilando entre el 15-42 % de esta población. Los porcentajes actuales de población infantil vacunada contra la gripe son muy bajos, a pesar del riesgo de hospitalización por complicaciones infecciosas en los niños menores de 5 años. Desde el punto de vista práctico, solo deberían considerarse dos tipos de vacunas: las constituidas por fragmentos antigénicos virales (inactivadas) y las formadas por suspensiones víricas atenuadas (atenuadas). Desde 2012, todas las vacunas de la gripe debían contener, por recomendación de la OMS, dos cepas del virus gripal A (subtipos H3N2 y H1N1) y dos cepas del virus gripal B (linajes Victoria y Yamagata), aunque, desde 2023, la OMS ha vuelto a recomendar solo las vacunas trivalentes sin la presencia del linaje Yamagata por su posible extinción.

Abstract

Human influenza is an acute disease caused mainly by influenza A and B viruses that occurs annually as seasonal epidemic outbreaks in the winter, with an average duration of 8-12 weeks, or sporadically as a pandemic. Various epidemiological studies have shown that preschool and school-aged children have the highest rates of influenza infection in all countries and epidemic seasons, ranging from 15% to 42% of this population. Current vaccination rates for children against influenza are very low, despite the risk of hospitalization due to infectious complications in children under 5 years of age. From a practical standpoint, only two types of vaccines should be considered: those consisting of viral antigenic fragments (inactivated) and those consisting of attenuated viral suspensions (attenuated). Since 2012, all influenza vaccines were required by WHO to contain two strains of influenza A virus (subtypes H3N2 and H1N1) and two strains of influenza B virus (Victoria and Yamagata lineages), although since 2023 the WHO has returned to recommending only trivalent vaccines without the presence of the Yamagata lineage due to its possible extinction.

Palabras clave: Gripe; Virus gripales; Epidemiología; Vacunas.

Key words: Influenza; Influenza viruses; Epidemiology; Vaccines.

OBJETIVOS

- Conocer las características generales de los virus de la gripe y su patogenia respiratoria.
- Aprender cuáles son las principales implicaciones de los virus de la gripe en el desarrollo de la enfermedad.
- Conocer los principales aspectos epidemiológicos y clínicos de la gripe en la población infantil.
- Entender los diferentes tipos de vacunas frente a la gripe y sus aplicaciones.
- Recordar las principales indicaciones de la vacuna antigripal de acuerdo con las recomendaciones internacionales y nacionales.

Introducción

La gripe es una de las principales patologías respiratorias que afecta a la población infantil. Los virus de la gripe presentan una serie de características que los hacen impredecibles.

Desde el punto de vista taxonómico, los virus gripales humanos pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y a los géneros *Influenzavirus A*, B y C. Estos virus presentan un genoma ARN de una sola hebra formada por 8 segmentos genéticos (unos 12-14.000 nucleótidos en total) de distinto tamaño que codifican unas 10-12 proteínas distintas. Entre ellos, el segmento 4 codifica la hemaglutinina (HA) y el segmento 6 la neuraminidasa (NA)⁽¹⁾.

El tropismo tisular (tracto respiratorio) de los virus gripales humanos no viene determinado exclusivamente por la presencia del receptor celular, lo cual parece lógico, dado que el ácido siálico o neuramínico se encuentra en la superficie de

un gran número y tipo de células humanas, sino por la presencia tisular de los enzimas (proteasas) con capacidad para activar a la glicoproteína HA, confiriéndole infecciosidad.

Desde el punto de vista genético, las cepas gripales desarrollan una serie de mutaciones puntuales en el gen de la HA, que son seleccionadas por la presión selectiva del sistema inmunológico humano. Este proceso selecciona variantes con cambios genéticos y antigénicos que se acumulan, dando lugar a la deriva antigénica o "*antigenic drift*". Estas variantes, si se hacen dominantes sobre las otras, son el origen de las epidemias estacionales de gripe y, en parte, las responsables de la necesidad anual de actualizar y cambiar la composición antigénica de las vacunas en cada temporada. Además de ello, los virus de la gripe tipo A pueden experimentar un fenómeno denominado reordenamiento genético (*genetic reassortment*), mediante el cual se intercambian segmentos genómicos entre distintos subtipos animales o humanos que, cuando afectan a la hemaglutinina, condicionan la aparición de un nuevo subtipo con potencial pandémico^(1,2).

Desde el punto de vista epidemiológico, debe considerarse a la gripe A como una antropozoonosis, es decir, con un reservorio animal, mientras que la gripe B es una antroponosis, el ser humano es su único reservorio. La gripe C, con escaso impacto en humanos, posee, como reservorios, tanto a estos como a los cerdos. De este modo, frente a la gripe A solo podremos protegernos mediante el proceso de vacunación o el tratamiento de las personas enfermas; es decir, es una infección no erradicable, ya que no podemos acabar con el reservorio. Por el contrario, la gripe B podría ser eliminada del ser humano a través de un programa universal de vacunación con una vacuna de alta eficiencia^(1,2).

La gripe humana es una enfermedad aguda causada preferentemente por los virus gripales A y B, que se presenta anualmente como brotes epidémicos estacionales en la época invernal, con una duración media de 8-12 semanas. La gripe A es la única que puede producir pandemias con una periodicidad desconocida. La gripe es una enfermedad considerada como benigna y autolimitada, con un período de incu-

bación de 2-3 días y sintomático de unos 5-7 días, caracterizado por: aparición brusca, fiebre, faringitis, malestar general, mialgias y síntomas respiratorios. Su principal impacto en salud pública es su elevado índice de ataque (cerca al 50 % de la población expuesta) y de morbilidad, especialmente en las edades extremas de la vida, aunque generalmente se asocia a una baja mortalidad (entre el 0-1 % global y el 10 % de los casos graves hospitalizados).

Tal y como se ha mencionado, la gripe es una zoonosis; por ello, la única y mejor forma de prevenirla, especialmente en los grupos de riesgo, es a través de los programas de vacunación anuales. A pesar de estas recomendaciones, las tasas de vacunación en los mayores de 65 años no superan en España el 45 %, cuando la OMS recomienda tasas del 75 %. Con esta tasa vacunal tan baja, solo se consigue una protección individual frente a la gripe, disminución de las complicaciones y hospitalizaciones, y no una inmunidad de grupo, que sería lo deseable para interrumpir la circulación viral.

En términos generales, en la población infantil, la gripe solo ha sido considerada como una enfermedad grave en los pacientes con enfermedades crónicas de base, representando cerca del 10 % de la población, en los que se puede determinar un incremento en el riesgo de complicaciones. A pesar de ello, la mayoría de estudios epidemiológicos demuestra que es la población infantil la responsable de la introducción, difusión y, muy probablemente, del mantenimiento de la gripe en la comunidad⁽³⁾.

El impacto sociosanitario de la gripe en la población infantil, así como en la población general, varía ampliamente en cada temporada y depende, entre otros factores, de la virulencia de la cepa gripal circulante, el grado de inmunidad previo de la población y la capacidad de difusión de la cepa entre la misma, aunque sigue siendo este grupo etario el más afectado, siendo especialmente importante el acúmulo de casos en un corto período de tiempo⁽⁴⁾.

Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la población infantil preescolar y escolar es la que presenta las mayores tasas de ataque gripales en todos los países y temporadas epidémicas, oscilando entre el 15-42 % de esta población. En los estudios realizados en

diferentes temporadas gripales, las tasas anuales de niños que acuden a las consultas médicas, atribuibles a la infección gripal, oscilan entre el 6-29 %. Así mismo, la infección gripal y sus complicaciones determinan un incremento del 10-30 % en el número de tratamientos antibióticos que se prescriben a la población infantil durante la temporada gripal. También se ha observado que, durante las primeras fases de las epidemias gripales, se produce un predominio de casos en la población infantil y que el absentismo escolar es un parámetro que antecede a la extensión comunitaria de la gripe. Una de las principales causas de este fenómeno es la mayor susceptibilidad de la población infantil a las nuevas variedades antigénicas del virus y al hecho de que los niños infectados excretan en mayor cantidad (carga viral) y durante más tiempo el virus gripal en las secreciones respiratorias⁽⁵⁾.

A pesar de que la mortalidad asociada a la gripe es mucho menor en la población infantil (0,2-0,8/100.000) que en los ancianos (>65 años), la infección gripal facilita las complicaciones bacterianas en los niños sanos y puede manifestarse como otras infecciones más allá del tracto respiratorio. Las complicaciones más graves de la infección gripal, tales como las encefalopatías y el fallecimiento o muerte súbita, no han sido del todo estudiadas, aunque en la temporada gripal (2023-2024) se han presentado los primeros datos sobre estas entidades y se ha estimado una mortalidad en los menores de 2 años de 3,8/100.000. Una de las principales complicaciones de la gripe infantil es la otitis media aguda, la cual se presenta en cerca del 20 % de los casos confirmados; la bronquiolitis y las sinusitis tampoco son complicaciones raras y podrían beneficiarse de un programa de vacunación antigripal. Debe recordarse que el 70 % de los niños de entre 0-5 años hospitalizados por gripe grave y el 56 % de los ingresos en la UCI no presentan ningún factor de riesgo, mientras que el 80 % de los hospitalizados fallecidos presentan uno o más factores⁽⁵⁾.

Los porcentajes actuales de población infantil vacunada de la gripe son muy bajos, a pesar de que el riesgo de hospitalización por complicaciones infecciosas en los niños menores de 5 años es, al menos, tan alto como el

Tabla I. Principales características de las vacunas frente a la gripe

Tipo	Composición	Propiedades
Inactivadas	Virus completos (todos antígenos)	– Muy reactogénicas – Espectro antigénico amplio
	Virus fraccionados (HA, NA, NP, M)	– Menos reactogénicas – Espectro antigénico medio
	Subunidades virales (solo HA)	– Muy purificadas – Espectro antigénico reducido – Algunas con adyuvante
Virosomales	Virus-like particles (HA y NA)	– Estructura tipo virión – Espectro antigénico medio
Recombinantes	Subunidades virales (solo HA)	– Muy purificadas – Espectro antigénico reducido – Siempre con adyuvante
Genéticas	ARN mensajero (HA y otras)	– Elevada identidad antigénica – Vacuna proteica – No requieren adyuvante
Atenuadas	Virus completos atenuados	– Espectro antigénico amplio – Evitan infección – Administración intranasal

observado en las personas mayores de 65 años, diferenciándose claramente de ellos en que menos del 30 % de esta población infantil presenta patologías crónicas de base predisponentes.

Los motivos por los cuales se produce esta baja cobertura vacunal no están definidos, pero podría deberse a múltiples factores que conforman una cierta resistencia histórica y resignada sobre la relevancia de la gripe pediátrica. Entre los que se podrían incluir, especialmente, la necesidad de una vacunación anual dentro de un complejo esquema vacunal en los primeros 2 años de vida. Otros factores también favorecedores son: la escasa información existente sobre la morbilidad y mortalidad de la gripe en la población infantil; la dificultad epidemiológica existente para evaluar el impacto real de la vacunación (efectividad vacunal); la existencia de solo algunas indicaciones oficiales reconocidas y basadas, exclusivamente, en los estudios realizados sobre adultos; la menor eficacia demostrada de la vacuna gripal en comparación con otras vacunas sistemáticas; la existencia de algunos conceptos erróneos sobre las contraindicaciones verdaderas de las vacunas en general; y la existencia de temores, generalmente infundados, sobre las reacciones adversas de las vacunas⁽⁵⁻⁷⁾.

Desde el punto de vista práctico, solo deberían considerarse dos tipos de

vacunas: las constituidas por fragmentos antigénicos virales (vacunas inactivadas) y las formadas por suspensiones de virus atenuados (vacunas atenuadas o vivas), aunque existen algunos otros tipos (Tabla I).

Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas, sin capacidad infectiva, son las más utilizadas. Están formadas exclusivamente por la hemaglutinina (HA) gripal de cada una de las cepas.

De las vacunas inactivadas, sin capacidad de infección viral, existen básicamente tres tipos: a) vacunas con virus completos, formadas por suspensiones purificadas de virus completos inactivados con compuestos químicos; b) vacunas con virus fraccionados, formadas por suspensiones purificadas de viriones que han sido fraccionados mediante sustancias de tipo detergente y que contienen fundamentalmente las glicoproteínas HA y NA y, parcialmente, la nucleoproteína NP y la proteína M; y c) vacunas constituidas exclusivamente por las glicoproteínas de superficie purificadas del tipo HA (vacunas de subunidades). Estas últimas son las más ampliamente utilizadas en la mayoría de los programas vacunales. La vacuna contiene 15 µg de HA de cada una de las cepas vacunales (total 45 µg); además, existen vacunas inactivadas de alta carga que contienen 60 µg de cada una de ellas y que solo se recomiendan en la población adulta. Las vacunas inactivadas pueden obtenerse en huevos embrionados o cultivos celulares (aprobada para >6 meses) y requieren de un proceso muy complejo de extracción del antígeno, de modo que cada huevo solo aporta una dosis vacunal (Fig. 1). Estas vacunas inactivadas proteicas pueden subdividirse en las adyuvadas y no adyuvadas; solo las primeras están indicadas para adultos. El adyuvante es un compuesto lipídico complejo que estimula, de forma inespecífica, el sistema inmune y determina

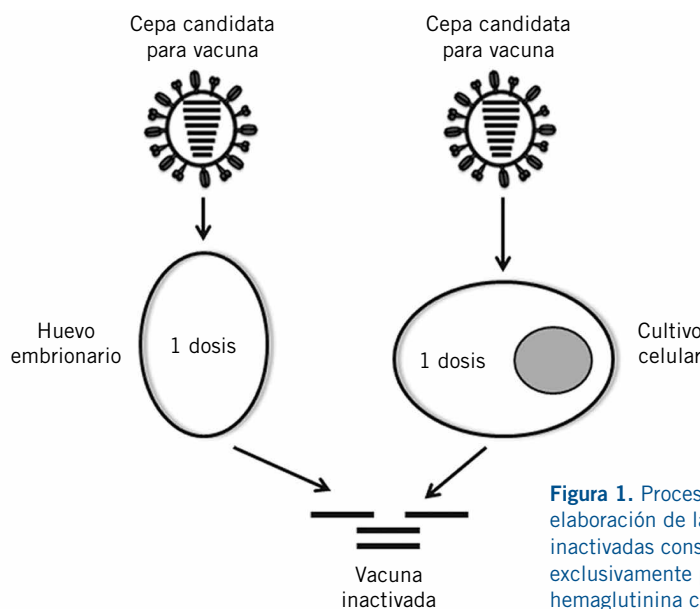


Figura 1. Proceso de elaboración de las vacunas inactivadas constituidas exclusivamente por la hemaglutinina como antígeno.

una mayor respuesta frente al antígeno asociado^(5,8,9).

Desde 2012, todas las vacunas de la gripe debían contener, por recomendación de la OMS, dos cepas del virus gripal A (subtipos H3N2 y H1N1) y dos cepas del virus gripal B (linajes Victoria y Yamagata), aunque, desde 2023, la OMS ha vuelto a recomendar solo las vacunas trivalentes sin la presencia del linaje Yamagata, extinguida oficialmente. La selección antigénica de cada una de las cepas se realiza anualmente de acuerdo con los estudios de vigilancia y control realizados en los laboratorios mundiales de referencia⁽¹⁰⁾.

La mayoría de los estudios epidemiológicos de seguimiento postvacunal han demostrado cómo la mayoría de personas sanas responden a la vacuna con una elevada tasa de anticuerpos neutralizantes capaces de prevenir la infección gripal. Estas vacunas tan solo inducen una respuesta sistémica en anticuerpos del tipo IgG que se concentran a nivel del parénquima pulmonar; debido a ello, las personas vacunadas pueden seguir infectándose y transmitiendo la gripe, pero están protegidas de la enfermedad y de sus complicaciones. Sin embargo, la eficacia vacunal dependerá básicamente del grado de homología antigénica entre la cepa vacunal y la cepa epidémica, de la edad de la persona (mayor eficacia en jóvenes y adultos) y de la presencia o ausencia de patologías de base, tanto inmunológicas como de otra índole. En la vacunación gripal, no solo se pretende evitar el riesgo de infección, que sería lo deseable, sino que, en general, es suficiente con evitar o disminuir al máximo el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones graves y hospitalización^(2,10).

Uno de los principales inconvenientes de las vacunas fraccionadas inactivadas actuales es su administración mediante inyección, lo cual obliga al empleo de agujas y a una forma de administración poco aceptable por el personal vacunado. Los efectos adversos más frecuentes de las vacunas antigripales inactivadas son el dolor en la zona de administración, fiebre, mialgias y cansancio (5-20 %). No se ha demostrado que esta vacuna determine un riesgo para el desarrollo del síndrome de Guillain-Barré, siendo el riesgo superior en la infección natural por gripe.

Vacunas atenuadas

Las vacunas atenuadas están formadas por suspensiones de virus vivos, pero con replicación disminuida. Se pueden administrar por vía nasal.

Las vacunas atenuadas están formadas por suspensiones de virus vivos y son más difíciles de obtener, producir y estandarizar⁽¹¹⁾. El desarrollo de cepas gripales capaces de replicarse a unas temperaturas no fisiológicas (30°C) ha permitido la obtención de las vacunas vivas, pero atenuadas, designadas como “adaptadas al frío” (*cold-adapted o ca+*); además, poseen una capacidad disminuida para crecer a 38-39°C (fenotipo temperatura-sensible; *ts+*) y una replicación restringida en el tracto respiratorio (*att+*). Estas vacunas se obtienen utilizando una cepa máster donante, que se hace crecer junto a la cepa vacunal candidata. Como consecuencia de los procesos de intercambio genético durante el proceso de replicación viral, se formarán cepas híbridas nuevas que están constituidas por 6 genes de la cepa donante y los 2 de la cepa vacunal (cepa 6+2) correspondientes a los genes de la HA y la NA. Una de las ventajas de estas vacunas es que de cada huevo embrionado se puede obtener hasta 15 dosis vacunales, ya que la replicación y la progenie son muy elevadas (Fig. 2).

Los ensayos clínicos realizados con este tipo de vacunas han demostrado su elevada eficacia inmunológica y de protección, tanto frente al proceso gripal propiamente dicho como contra una de las principales complicaciones, la otitis media febril. En general, se considera

que protegen de media al 80 % frente a la gripe confirmada en comparación con placebo, siendo mayor que la inactivada. Estas vacunas, al aplicarse a nivel nasal, inducen una potente respuesta inmunológica en anticuerpos tipo IgA, y menor en IgG, que evitarán la infección gripal a nivel orofaríngeo (“esterilizantes”) y su posterior paso al pulmón; de este modo, los vacunados no son contagiantes y no transmiten la enfermedad, rompiendo la cadena de transmisión epidemiológica. Además de ello y como ventaja añadida, este tipo de vacunas se aplican una sola vez y por vía intranasal, lo cual elimina completamente la necesidad del empleo de jeringas y aumenta la aceptación de las mismas. Estas vacunas, al igual que las inactivadas, se reactualizan anualmente con las cepas antigénicas predominantes tras su atenuación en frío. Algunos autores postulan que el empleo de los virus completos aportaría un conjunto más amplio de determinantes antigénicos (amplio espectro); de modo que, frente a una posible disparidad entre la cepa vacunal y la epidémica, los anticuerpos dirigidos contra otros antígenos aportarían una mayor protección frente a la nueva cepa⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

El “pecado antigénico original” es un fenómeno inmunológico que establece que la primera exposición al virus gripal en la infancia produce una impronta inmune que va a condicionar la respuesta futura contra otras cepas gripales antigénicamente relacionadas. Debido al predominio de esta impronta, las respuestas posteriores pueden interferir negativamente contra las nuevas cepas vacunales. Sin embargo, la vacunación en la primera infancia con una vacuna formada por virus completos (atenuada

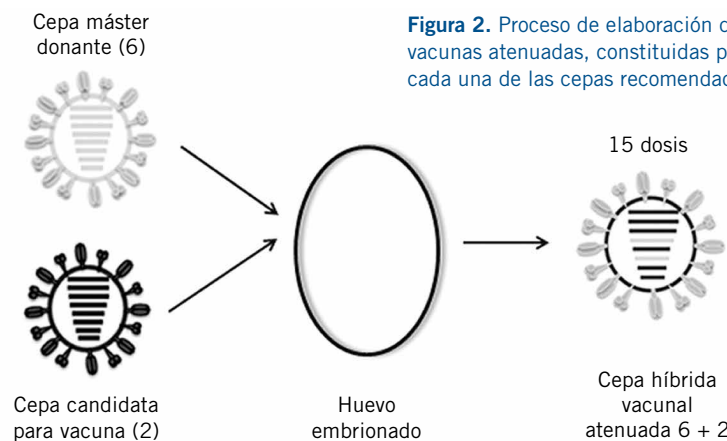


Figura 2. Proceso de elaboración de las vacunas atenuadas, constituidas por cada una de las cepas recomendadas.

intranasal) puede ser favorable, al producir una impronta antigénica mucho más amplia (cuatro cepas) que una infección natural (una sola cepa); por ello, su aplicación podría considerarse “una bendición antigénica” que reforzaría la respuesta inmune frente a la gripe⁽¹⁵⁾.

Numerosos estudios han demostrado la seguridad de la vacuna intranasal, de modo que los pocos efectos adversos descritos han sido la congestión nasal y la fiebre. Sin embargo, debe tenerse precaución en niños con asma grave o sibilancias activas. Por su carácter atenuado, no deben administrarse a niños inmunodeprimidos. Aunque durante su administración se puede producir un aerosol, este no es capaz de infectar a las personas del entorno, ya que la vacuna es absorbida rápidamente por la mucosa nasal. Los vacunados excretan los virus gripales por las fosas nasales durante 2-3 días, pero su atenuación hace que su transmisión sea difícil y, si se produce, no cause enfermedad en los contagiados. Desde la utilización de estas vacunas, se han detectado por PCR algunos virus vacunales en las fosas nasales en niños con otro cuadro respiratorio viral. Estos virus y, en especial, los de tipo B, deben ser caracterizados genéticamente para diferenciarlos de los virus salvajes, en particular el linaje Yamagata de la gripe B, aparentemente extinguido y ya eliminado recientemente de estas vacunas⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Otras vacunas

Existen múltiples plataformas vacunales que intentan mejorar la inmunogenicidad. Las de ARN mensajero aportan ventajas adicionales.

Además de las anteriores vacunas, deben mencionarse las vacunas virosomales, que están elaboradas utilizando compuestos fosfolípidicos para formar vesículas (*virus-like particle* o VLP), en las que en su exterior se disponen la HA y la NA del virus gripal. Esta presentación permite obtener vacunas que imitan la estructura y disposición de los virus enteros sin el componente reactógeno de las proteínas internas, pero simulando viriones completos, lo que modifica la vía de procesamiento del antígeno y se traduce en una inmunogenicidad reforzada⁽¹⁶⁾.

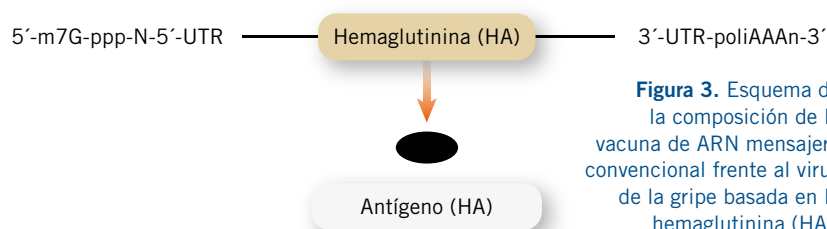


Figura 3. Esquema de la composición de la vacuna de ARN mensajero convencional frente al virus de la gripe basada en la hemaglutinina (HA).

Las vacunas recombinantes se obtienen insertando el gen de la HA gripal en el genoma de un virus de insectos (baculovirus) y posterior cultivo en células también de insectos, para posteriormente realizar la extracción y purificación de la HA vacunal. Este tipo de vacunas son las denominadas vacunas proteicas recombinantes y presentan una concentración de cada una de las HA de 45 µg. Por su naturaleza proteica, deben ir asociadas a un adyuvante que incremente su respuesta; en estos momentos solo están indicadas para población adulta^(17,18).

Las últimas vacunas en desarrollo son las vacunas de ARN mensajero. Estas vacunas utilizan el ARNm que codifica la HA gripal envuelta en una nanopartícula lipídica que es inyectada en el huésped (Fig. 3). En este caso, son las propias células humanas las que traducen este ARNm en proteína vacunal y la excretan al exterior para ser reconocida por el sistema inmune, tanto humoral como celular. Las vacunas de ARNm frente a la gripe aportan una serie de ventajas en relación con otro tipo de vacunas, tales como: a) un muy favorable perfil de seguridad (el ARN es una molécula no infecciosa, no integrable en el genoma celular y es degradado rápidamente por las ARNs citoplasmáticas); b) un proceso de producción del ARN diana altamente controlable con una elevada identidad antigénica, ya que es producida de forma similar al proceso de replicación viral en la infección natural por la propia célula humana; c) producción rápida y escalable, precisando poco tiempo para su producción inicial o posterior actualización; y d) no precisa el empleo de huevos embrionarios ni cultivos celulares que puedan alterar la antigenicidad de la proteína final⁽¹⁹⁾.

Una de las desventajas es que deben contener elevadas dosis de nanopartículas con los consiguientes efectos locales, pero su gran ventaja es que la identidad antigénica de la HA que sintetizan las

células es cercana al 100 % de la proteína original. En el resto de vacunas, inactivadas y recombinantes, la identidad antigénica es siempre inferior por elaborarse en elementos no humanos (huevos o células de animales).

Las vacunas actuales necesitan reactualizarse cada temporada, debido a la variabilidad del virus de la gripe. Por ello, desde hace años, la OMS ha impulsado el desarrollo de las denominadas vacunas universales, que serían aquellas que protegieran frente a los principales virus gripales, que tuvieran que administrarse una sola vez y comportaran una inmunidad duradera superior a los 5 años. En la actualidad, hay varias plataformas con estos objetivos, destacando una vacuna de ARNm frente a los 20 subtipos gripales conocidos y otra basada en la inmunidad frente a la parte constante de la HA (el tallo) que requiere de varias inmunizaciones secuenciales para la obtención de una buena inmunidad cruzada entre ellas^(20,21).

Indicaciones

Las indicaciones y recomendaciones de la vacuna antigripal las establecen las autoridades sanitarias a nivel mundial. Cada país adopta estas indicaciones a través de sus comités vacunales.

En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que todos los niños de 6 a 59 meses fueran considerados una prioridad para la vacunación antigripal. El Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) en 2008, recomendó la vacunación antigripal en los niños y adolescentes como recomendación individual y, desde 2022, como universal entre los 6 y 59 meses. En 2023, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud español apoyó esta iniciativa, haciéndola extensiva a todo el territorio nacional e incorporándola al calendario vacunal sistemático. La efica-

cia protectora de la vacuna antigripal en la población pediátrica es superior, a la observada en adultos.

El CAV-AEP recomienda, para la campaña antigripal 2025-2026, la vacunación a todos los niños entre 6 y 17 años no incluidos en los grupos de riesgo, ya que proporciona al niño protección individual y favorece la protección familiar y comunitaria. Así mismo, se recomienda utilizar preferentemente la vacuna atenuada intranasal en los mayores de 2 años (si no existen contraindicaciones), por su mayor aceptabilidad (evita el pinchazo), por facilitar y mejorar las coberturas y por su mayor efectividad después de una dosis única. También se incluye, como recomendación individual, a todos los grupos de riesgo a partir de 6 meses y adolescentes en determinadas situaciones o con enfermedades de base que supongan un aumento en el riesgo de padecer las complicaciones de la gripe⁽²²⁾.

La posología (número de dosis) recomendada es: a) de 6 meses a 8 años de edad: una sola dosis, salvo que pertenezcan a un grupo de riesgo, en cuyo caso serán 2 dosis con un intervalo de 4 semanas, si es la primera vez que se vacunan; y b) de 9 años en adelante: una dosis única cada temporada. Las únicas contradicciones aceptadas son poseer una edad inferior a 6 meses; en este caso, debe recomendarse la vacunación antigripal de la embarazada, y una alergia previa grave a la vacuna o a un componente distinto del huevo. La alergia a la proteína del huevo no debe considerarse una contraindicación absoluta frente a la vacuna antigripal.

La administración de las vacunas inactivadas debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda. Para los niños más pequeños que aún no hayan iniciado la marcha, el sitio preferente para la inyección de la vacuna es la zona anterolateral externa del muslo, tercio medio y, para el resto, el deltoides. Las vacunas de la gripe se pueden administrar junto a otras vacunas inactivadas, pero en zonas anatómicas diferentes. La vacuna atenuada intranasal se puede administrar conjuntamente con otras vacunas inactivadas o atenuadas parenterales, no siendo necesario guardar ningún intervalo con estas, si no se coadministran el mismo día.

Finalmente, debe recordarse que la vacuna antigripal posee en general, principalmente en el caso de la vacuna atenuada en niños, por lo menos dos importantes efectos protectores: a) reduce la susceptibilidad a la infección y la enfermedad gripal en las personas vacunadas (eficacia frente a la susceptibilidad); y b) está parcialmente demostrada la disminución de la infección en otras poblaciones pediátricas y no pediátricas no vacunadas, que presentan menores tasas de infección cuando se vacuna a la población adolescente y, sobre todo, a los menores de 5 años. Por lo tanto, la vacunación a un segmento poblacional extiende sus efectos a los colectivos expuestos directamente al contacto de los mismos (inmunidad colectiva o de barrera). A la vista de todos los estudios realizados en los últimos años, parece lógica la indicación vacunal universal de la población infantil entre los 6 y 59 meses, para proteger a esta población de una forma directa, disminuir o eliminar la transmisibilidad de la infección y obtener de forma indirecta un importante impacto dentro de la comunidad, interrumpiendo la cadena de transmisión del virus de la gripe a otros colectivos más vulnerables, incluidos los adultos.

A pesar de ello, el principal motivo de la vacunación antigripal de la población infantil debe ser el interés individual del niño y la reducción de la carga de enfermedad, de manera que los beneficios para la colectividad derivados de la potencial inmunidad colectiva queden en un segundo plano. La decisión de vacunar al niño recae en los padres/madres y la aceptación de la misma estará condicionada por factores esenciales, como la confianza en el pediatra (recomendación activa) y su actitud hacia la vacuna, la efectividad y los tipos de vacunas disponibles, el temor a los efectos secundarios, la percepción del riesgo y la propia actitud de las madres/madres ante la propia vacunación antigripal.

Función del pediatra de Atención Primaria

Las funciones principales de los pediatras, referentes a la vacuna antigripal, son: las de evaluar las necesidades vacunales del niño en función de la

edad, la posible patología de base y el entorno social en el que convive.

Además, tras esa evaluación, indicar el mejor tipo de vacuna antigripal que se ajuste a sus necesidades de protección frente a la gripe.

Tras la vacunación, debe vigilarse la posible aparición de efectos secundarios, que, aunque muy poco frecuentes, deben ser tenidos en cuenta.

Evaluar a lo largo de la epidemia gripal de esa temporada la eficacia de la vacunación antigripal, valorando los posibles cuadros respiratorios que puedan aparecer.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Reina J. La gripe humana. *Rev Esp Virol.* 2018; 21: 43-8.
- 2.*** Ortiz de Lejarazu R. Los virus de la gripe. Pandemias, epidemias y vacunas. *Amazing Books.* 2019.
3. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson S, et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis.* 2002; 185: 147-52.
4. Reina J, Ballesteros F. La vacuna de la gripe en el nuevo milenio: perspectivas e indicaciones pediátricas. *Rev Esp Pediatr.* 1999; 55: 489-96.
- 5.** Ortiz de Lejarazu R, Moraga-Llop F. Carga de gripe en la población pediátrica en España y los beneficios de la vacunación. *Vacunas.* 2023; 24: 95-121.
6. Nair H, Brooks WA, Katz N, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011; 378: 1917-30.
7. Peteranderl C, Herold S, Schmoltdt C. Human influenza virus infections. *Sem Respir Crit Care Med.* 2016; 37: 487-500.
- 8.*** Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33: 480-90.
9. Reina J, Reina N. Vacunación antigripal universal: perspectivas de futuro. *Vacunas.* 2019; 20: 72-81.
10. Reina J. Las vacunas cuatrivalentes frente a la gripe estacional. ¿Son la solución definitiva? *Med Clin.* 2014; 142: 366-7.

11. Reina J. Vacunas atenuadas (cold-adapted) de la gripe. *Vacunas*. 2002; 3: 51-61.
12. Beyer WE, Palache AM, de Jong JC, Osterhaus AD. Cold-adapted influenza vaccine versus inactivated vaccine. Systemic vaccine reactions, local and systemic, antibody response, and vaccine efficacy. *S meta-analysis*. *Vaccine*. 2002; 20: 1340-53.
13. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1405-12.
- 14.** Jacobson RM, Poland CA. Universal vaccination of healthy children against influenza. A role for the cold-adapted intranasal influenza vaccine. *Paediatr Drugs*. 2002; 4: 65-71.
15. Reina J, Iglesias C. El papel del pecado antigénico original en la respuesta a la vacunación frente a la gripe. *Vacunas*. 2022; 23: 46-54.
16. Reina J. Las vacunas de la gripe basadas en las partículas virus-like obtenidas mediante sistemas de expresión génica en células de insectos. *Vacunas*. 2012; 13: 64-8.
17. Lim CM, Komarasamy TV, Adnan NA, Radharkrisnan A, Balasubramaniam V. Recent advances, approaches and challenges in the development of universal influenza vaccines. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024; 18: e13276.
18. Sun W, Luo T, Liu W, Li J. Progress in the development of universal influenza vaccines. *Viruses*. 2020; 12: 1033-43.
- 19.** Reina J. La nueva generación de vacunas de ARN mensajero frente a la gripe. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2023; 41: 301-4.
20. Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage N, Furey C, Muramatsu H, Alameh MG, et al. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*. 2022; 378: 899-904.
- 21.** Gupta D, Mohan S. Influenza vaccine: a review on current scenario and future prospects. *J Gen Enginn Biotech*. 2023; 21: 154-63.
22. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. *Recomendaciones 2025-2026*. AEP (Internet). 2025. Disponible en: <https://vacunas.aep.org/documentos/recomendaciones-de-vacunacion-frente-la-gripe-2025-26>.
23. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunas de gripe. *Pediatr Integral*. 2020; 8: 469-78. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-12/vacunas-de-gripe/>.

Bibliografía recomendada

- Reina J. La gripe humana. *Rev Esp Virol*. 2018; 21: 43-8.
Presenta una revisión clara sobre la epidemiología y clínica de la gripe y las características biológicas de los diferentes virus gripales, con base en su comportamiento biológico.
- Ortiz de Lejarazu R. Los virus de la gripe. *Pandemias, epidemias y vacunas*. Amazing Books. 2019.
Es un libro muy completo que abarca a lo largo de 21 capítulos todas las características generales de la gripe, de los virus gripales, su epidemiología y técnicas de diagnóstico y las terapias actualizadas frente a este virus.
- Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2015; 33: 480-90.
Es una revisión excelente sobre las vacunas antigripales existentes, sus bases virológicas y las perspectivas de futuro.
- Reina J. La nueva generación de vacunas de ARN mensajero frente a la gripe. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2023; 41: 301-4.
Artículo actualizado sobre las vacunas antigripales basadas en las plataformas de ARN mensajero, que complementa el anterior artículo de revisión.

Caso clínico

Paciente de 3 años de edad que acude en el mes de enero a consulta por cuadro agudo de tos, faringitis, malestar general, mialgias y mucosidad nasal de 48 horas de evolución, asociado a fiebre en las últimas 12 horas hasta 38,2°C. La exploración física demuestra buen estado general, sin signos de dificultad respiratoria ni estertores. La faringe está enrojecida y con exudado. No se evidencian adenopatías. Los tímpanos están congestionados, pero no abombados. Se toma un aspirado faríngeo y se realiza la detección antigénica frente a los virus respiratorios, que es positiva a uno de ellos. Existe un entorno familiar con clínica semejante. El pediatra le recomienda que en la próxima temporada se vacune frente a este virus.



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunación antigripal

33. ¿Cuál es la principal causa que determina la necesidad de ACTUALIZAR la composición de la vacuna de la gripe cada temporada?

- a. El proceso de fabricación.
- b. El proceso de intercambio genético entre cepas (*antigenic shift*).
- c. El proceso mutacional continuo del virus (*antigenic drift*).
- d. El subtipo predominante.
- e. Solo se actualiza la vacuna atenuada.

34. ¿Cuál de las siguientes causas NO justificaría las bajas coberturas vacunales frente a la gripe?

- a. Que sea una vacunación anual.
- b. Escasa información sobre la vacuna.
- c. La existencia de solo algunas indicaciones oficiales.
- d. El coste de la vacuna para los padres.
- e. La baja percepción del riesgo de padecer gripe.

35. En relación con las vacunas inactivadas frente a la gripe, ¿cuál de las siguientes respuestas es CORRECTA?

- a. La mayoría solo contienen la nucleoproteína como antígeno.

b. Todas las vacunas inactivadas son adyuvadas.

c. La vacuna contiene 100 µg de cada uno de los antígenos.

d. No se pueden administrar a menores de 15 años.

e. Solo contienen la hemaglutinina como antígeno.

36. En relación con las vacunas atenuadas frente a la gripe, ¿cuál de las siguientes respuestas es INCORRECTA?

a. También se pueden denominar "cold-adapted".

b. Su capacidad de replicación es idéntica a las cepas salvajes.

c. Tienen menor capacidad para replicarse a temperaturas fisiológicas.

d. Se obtienen a partir de una cepa donante atenuada.

e. Las cepas atenuadas se designan como 6+2.

37. En referencia al "pecado antigénico original" del virus de la gripe, ¿cuál de las siguientes respuestas es CORRECTA?

a. Implica que la primera exposición determina las respuestas futuras.

b. Determina la falta de respuesta a los linajes de la gripe B.

c. No tiene ninguna trascendencia inmunológica.

d. Solo se produce en los >65 años polivacunados.

e. Implica que las respuestas inmunes futuras son siempre superiores.

Caso clínico

38. Frente al cuadro clínico del paciente, ¿qué DIAGNÓSTICO es el de mayor probabilidad?

- a. Parotiditis.
- b. Mononucleosis infecciosa.
- c. Gingivostomatitis.
- d. Infección respiratoria vírica.
- e. Tosferina.

39. ¿Qué virus es más PROBABLE que sea positivo en la detección antigénica?

- a. Virus respiratorio sincitial.
- b. Virus de la gripe.
- c. SARS-CoV-2.
- d. Metapneumovirus.
- e. Rinovirus.

40. ¿Qué tipo de vacuna debería RECOMENDARLE el pediatra para la próxima temporada?

- a. Gripe inactivada.
- b. Virus respiratorio sincitial.
- c. SARS-CoV-2.
- d. Nirsevimab.
- e. Gripe atenuada.



Questionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".