



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFICACIA DE LA VACUNA TETRAVALENTE VERSUS  
LA VACUNA TRIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE  
LA INFLUENZA ESTACIONAL EN PERSONAS  
SUSCEPTIBLES. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JORGE STEVEN PÉREZ MORENO**

**KATHERINE TATIANA SAGBAY PEÑARANDA**

**DIRECTOR: MED. DIANA LAURA GUERRA ORTEGA, MGTR**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFICACIA DE LA VACUNA TETRAVALENTE VERSUS LA  
VACUNA TRIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE LA  
INFLUENZA ESTACIONAL EN PERSONAS SUSCEPTIBLES.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JORGE STEVEN PÉREZ MORENO**

**KATHERINE TATIANA SAGBAY PEÑARANDA**

**DIRECTOR: MED. DIANA LAURA GUERRA ORTEGA, MGTR**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Jorge Steven Pérez Moreno** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0704599075**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **12 de mayo de 2026**

 **Jorge Steven  
Perez Moreno**  
  
F: .....

**Jorge Steven Pérez Moreno**

**C.I. 0704599075**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107018533**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **12 de mayo de 2026**



Validar únicamente en FirmADIC.  
Firmado electrónicamente por:  
**KATHERINE TATIANA  
SAGBAY PEÑARANDA**

F: .....

**Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda**

**C.I. 0107018533**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Med. Diana Laura Guerra Ortega

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Revisión sistemática**", realizado por: **Jorge Steven Pérez Moreno, Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda**, con documentos de identidad: **0704599055, 0107018533**, previo a la obtención del título de **Médico** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 12 de mayo de 2026



Validar únicamente en FirmaEC.  
Firmado electrónicamente por:  
**DIANA LAURA GUERRA  
ORTEGA**

MED. DIANA LAURA GUERRA ORTEGA

CI: 0105629364

DIRECTOR

Eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Revisión sistemática

Jorge Steven Pérez Moreno, Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda, Diana Laura Guerra Ortega

Universidad Católica de Cuenca, jorge.perez@est.ucacue.edu.ec,  
katherine.sagbay.33@est.ucacue.edu.ec

## RESUMEN

La influenza estacional es una enfermedad respiratoria viral contagiosa que afecta a millones de personas cada año, causando una significativa carga clínica y económica. Sus complicaciones incluyen hospitalizaciones, neumonías graves y, en algunos casos, la muerte, especialmente en poblaciones vulnerables como niños, adultos mayores y personas inmunocomprometidas. Ante esta problemática, las vacunas tetravalente y trivalente se han establecido como principales estrategias preventivas. Sin embargo, existen discrepancias en la literatura científica sobre cuál de estas formulaciones es efectiva para reducir la incidencia de casos y complicaciones asociadas, lo que genera incertidumbre en implementación de programas de inmunización. **Objetivos:** Determinar la eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. **Metodología:** Se llevará a cabo una revisión sistemática mediante la consulta de bases de datos como PubMed, ScienceDirect y SciELO. Los criterios de inclusión abarcarán ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales publicados en los últimos cinco años, que evalúen directamente la efectividad y seguridad de ambas vacunas. **Resultados:** La vacuna tetravalente mostró una mayor efectividad en la prevención de la influenza estacional, especialmente contra cepas B no incluidas en la trivalente. La tasa de eventos adversos graves fue baja en ambas vacunas, con un 0.2% en la tetravalente y un 0.5% en la trivalente, demostrando perfiles de seguridad similares. **Conclusión:** La vacuna tetravalente proporciona una protección amplia y efectiva que la trivalente, con un perfil de seguridad comparable, consolidándose como una opción adecuada en contextos con co-circulación de múltiples cepas de influenza.

*Palabras clave:* influenza estacional, vacuna tetravalente, vacuna trivalente, eficacia vacuna, prevención de complicaciones

*Effectiveness of the Quadrivalent Vaccine versus the Trivalent Vaccine for the Prevention of Seasonal Influenza in Susceptible Individuals: A Systematic Review*

**ABSTRACT**

Seasonal influenza is a contagious viral respiratory disease that affects millions of people each year, causing a significant clinical and economic burden. Its complications include hospitalizations, severe pneumonia, and, in some cases, death, especially among vulnerable populations such as children, older adults, and immunocompromised individuals. In response to this problem, quadrivalent and trivalent vaccines have been established as the main preventive strategies. However, there is disagreement in the scientific literature regarding which of these formulations is more effective in reducing the incidence of cases and associated complications, leading to uncertainty in the implementation of immunization programs. **Objective:** To determine the effectiveness of the quadrivalent vaccine versus the trivalent vaccine for the prevention of seasonal influenza in susceptible individuals. **Methodology:** A systematic review will be conducted by searching databases such as PubMed, ScienceDirect, and SciELO. Inclusion criteria will include randomized clinical trials and observational studies published in the last five years that directly evaluate the effectiveness and safety of both vaccines. **Results:** The quadrivalent vaccine showed greater effectiveness in preventing seasonal influenza, especially against B strains not included in the trivalent vaccine. The rate of serious adverse events was low for both vaccines, at 0.2% for the quadrivalent and 0.5% for the trivalent, demonstrating similar safety profiles. **Conclusion:** The quadrivalent vaccine provides broader and more effective protection than the trivalent vaccine, with a comparable safety profile, thereby establishing itself as a suitable option in contexts where multiple influenza strains co-circulate.

*Keywords:* seasonal influenza, quadrivalent vaccine, trivalent vaccine, vaccine effectiveness, prevention of complications

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a Dios, por guiarme y darme fortaleza para superar cada dificultad y alcanzar una de las metas más importantes de mi vida profesional. A mis padres y familia, por su amor, apoyo incondicional, sacrificio y palabras de aliento, que fueron fundamentales durante todo este camino académico y personal.

Asimismo, agradezco a mis docentes, tutores y mentores, por compartir sus conocimientos y contribuir a mi formación profesional y humana. Finalmente, dedico este logro a los pacientes, quienes fortalecieron mi vocación y reafirmaron mi compromiso de ejercer la medicina con ética, empatía, responsabilidad y humanidad.

**Jorge Steven Pérez Moreno**

A mi querida madre, Adriana Peñaranda, por ser mi mayor apoyo, mi ejemplo de fortaleza y la persona que siempre creyó en mí incluso en los momentos más difíciles. Gracias por tu amor incondicional, tus sacrificios, tus consejos y por impulsarme a seguir adelante para alcanzar mis metas. Este logro también te pertenece, porque sin tu apoyo y dedicación no habría sido posible llegar hasta aquí.

También me dedico este trabajo a mí misma, por la perseverancia, el esfuerzo y la valentía de no rendirme a pesar de los desafíos encontrados en el camino. Por cada sacrificio, cada noche de desvelo y cada obstáculo superado con determinación. Este logro representa el resultado de mi constancia y me recuerda que, con disciplina y confianza, todo esfuerzo tiene su recompensa.

**Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco profundamente a Dios, por brindarme fortaleza, salud y sabiduría para culminar esta importante etapa de mi vida profesional. Asimismo, expreso mi más sincero agradecimiento a mis padres y familia, quienes, con su amor, apoyo incondicional, sacrificio y palabras de aliento fueron el motor que me impulsó a seguir adelante en los momentos más difíciles. Su confianza y ejemplo de esfuerzo y dedicación hicieron posible alcanzar este logro.

De igual manera, agradezco a mis docentes, tutor y a las instituciones académicas y hospitalarias que contribuyeron a mi formación profesional y humana. También extendo mi gratitud a mis amigos, compañeros y a todas las personas que colaboraron directa o indirectamente en esta investigación. Finalmente, agradezco a cada paciente, cuyas experiencias fortalecieron mi vocación y reafirmaron mi compromiso de ejercer la medicina con ética, empatía y responsabilidad social.

**Jorge Steven Pérez Moreno**

A mi madre, Adriana Peñaranda, mi más sincero agradecimiento por ser mi apoyo incondicional, mi guía y mi mayor fortaleza durante este camino académico. Gracias por tu amor, paciencia, sacrificio y por creer en mí en cada momento, incluso cuando las dificultades parecían grandes. Este logro también te pertenece, porque tu esfuerzo, consejos y compañía fueron esenciales para alcanzar esta meta.

A Dios, expreso mi profunda gratitud por concederme la salud, la fortaleza y la sabiduría necesarias para afrontar y superar cada desafío durante este proceso. Gracias por guiar mis pasos, permitirme alcanzar esta importante meta y poner en mi camino a personas que me brindaron apoyo y compañía en cada etapa. Este logro representa una bendición y la certeza de que, con fe, dedicación y esfuerzo, es posible alcanzar los sueños.

**Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda**

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	5
Objetivo General.....	5
Objetivos Específicos.....	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
METODOLOGÍA.....	6
Criterios de elegibilidad.....	6
Fuentes de información.....	6
Estrategias de búsqueda.....	7
Proceso de selección de los estudios.....	8
Lista de los datos.....	10
Medidas de síntesis.....	12
Diagrama de Flujo.....	23
.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES.....	48

## INTRODUCCIÓN

La influenza estacional representa una de las principales amenazas para la salud pública a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se reportan entre 3 y 5 millones de casos graves, y hasta 650,000 muertes están directamente relacionadas con complicaciones derivadas de esta enfermedad (1). Estas cifras subrayan la gravedad de su impacto, no solo en términos de mortalidad, sino también por las significativas consecuencias económicas y sociales generando costos elevados derivados de hospitalizaciones, tratamientos médicos y pérdida de productividad laboral. Este escenario coloca a la influenza como una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel mundial. Los brotes anuales de influenza sobrecargan los sistemas de salud, afectan la productividad laboral y escolar, y colocan a las poblaciones más vulnerables, como niños pequeños, adultos mayores y personas con comorbilidades, en un riesgo significativo. (2)

La influenza estacional es una enfermedad viral aguda causada por los virus de la influenza A y B, que presentan una elevada capacidad de mutación y recombinación genética. Esta variabilidad permite que nuevas cepas emergentes circulen cada año, lo que dificulta su control y contribuye a su propagación global. La transmisión ocurre principalmente a través de gotículas respiratorias emitidas al toser, estornudar o hablar, y mediante el contacto con superficies contaminadas. Sus consecuencias van desde síntomas leves hasta complicaciones graves como neumonía, exacerbación de enfermedades crónicas y, en casos severos, la muerte, afectando especialmente a los extremos de la vida y a personas con condiciones subyacentes (3).

Epidemiológicamente, la influenza estacional afecta a millones de personas cada año. En la última década, la incidencia global ha oscilado entre el 5% y el 10% en adultos y entre el 20% y el 30% en niños. En América Latina, las tasas de hospitalización han sido particularmente altas en adultos mayores y pacientes con enfermedades preexistentes. Este panorama resalta la necesidad de priorizar la vacunación, especialmente en poblaciones susceptibles, como los trabajadores de la salud, mujeres embarazadas, niños menores de cinco años y personas con afecciones crónicas, para mitigar el impacto de la influenza y sus complicaciones (4)

Desde mediados del siglo XX, las vacunas han sido una herramienta clave en la prevención de la influenza, logrando reducir significativamente la carga de la enfermedad. Inicialmente, las formulaciones trivalentes fueron diseñadas para proporcionar inmunidad frente a dos cepas del virus de la influenza A y una del virus B. Sin embargo, la circulación simultánea de múltiples linajes del virus B motivó la introducción de las vacunas tetravalentes, que incluyen protección adicional frente a un segundo linaje del virus B. Este avance ha mejorado la cobertura inmunológica, particularmente en temporadas de mayor diversidad viral (5)

Desde la perspectiva de la salud pública, este estudio se enmarca dentro de los esfuerzos globales y nacionales orientados a disminuir la carga de enfermedades prevenibles mediante estrategias de inmunización efectivas y basadas en evidencia científica. La influenza estacional, como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, requiere intervenciones que no solo sean accesibles, sino también altamente eficaces para reducir su impacto en las poblaciones más vulnerables. Definir la eficacia relativa de las vacunas trivalentes y tetravalentes permitirá establecer con mayor precisión cuál de estas opciones proporciona una protección superior, facilitando la implementación de políticas de vacunación que maximicen los beneficios en términos de salud y economía (6).

La influenza estacional continúa siendo un desafío significativo para la salud pública, particularmente debido a la constante evolución genética de los virus responsables, lo que dificulta el diseño de vacunas y afecta su efectividad anual. En este contexto, la identificación de la formulación más eficaz, ya sea tetravalente o trivalente, es esencial para optimizar el uso de los recursos destinados a la inmunización. Además, permite ajustar las estrategias de vacunación a las necesidades específicas de cada temporada y región, garantizando una respuesta más eficiente y adaptada a la dinámica epidemiológica de la enfermedad. Este enfoque no solo mejora la cobertura vacunal, sino que también fortalece la aceptación de estas herramientas preventivas, particularmente en poblaciones de alto riesgo como los adultos mayores, los niños pequeños y las personas con comorbilidades (7).

La resistencia creciente de ciertos sectores de la población a las campañas de vacunación, fenómeno impulsada en parte por la desinformación y la percepción de baja eficacia de

las vacunas. La evidencia sólida y actualizada sobre los beneficios comparativos de ambas formulaciones fortalece la confianza en los programas de inmunización y mejora la adherencia de la población de estas estrategias preventivas. Este cambio en la percepción social es fundamental porque posiciona la vacunación como una herramienta indispensable en la prevención de enfermedades, especialmente aquellas de impacto significativo como la influenza estacional.

Los efectos adversos de la influenza en los sistemas de salud, enfrentan una creciente presión debido a la demanda de recursos para tratar complicaciones graves y hospitalizaciones asociadas. Una política de vacunación optimizada con base en estos hallazgos reduce significativamente la carga económica y operativa de los sistemas sanitarios, al mismo tiempo fortalece la capacidad de respuesta frente a los brotes estacionales. De este modo, se posiciona como un aporte clave para el diseño de estrategias sostenibles y eficaces que refuercen la capacidad de respuesta frente a los brotes estacionales de influenza.

A pesar de los avances en el diseño de vacunas contra la influenza, persiste una incertidumbre significativa sobre cuál de las formulaciones disponibles, trivalente o tetravalente, brinda una mayor protección frente a las cepas circulantes del virus en cada temporada. Este debate adquiere especial relevancia en poblaciones susceptibles, como niños, adultos mayores y personas con condiciones preexistentes, quienes enfrentan un mayor riesgo de complicaciones graves y mortalidad asociada a la enfermedad. Dado que las vacunas representan la intervención más efectiva para prevenir la influenza, es fundamental contar con evidencia clara que permita optimizar su uso y maximizar sus beneficios (8).

Sin embargo, la literatura actual sobre la eficacia comparativa de ambas vacunas presenta limitaciones importantes. Muchos estudios se enfocan en aspectos específicos de la inmunización, como respuestas serológicas o subgrupos poblacionales, pero no ofrecen conclusiones definitivas que orienten la selección de una formulación sobre otra. Además, los resultados pueden variar según factores como la composición antigénica de las vacunas, la variabilidad geográfica en las cepas circulantes y la metodología de los estudios, lo que dificulta establecer un consenso científico sólido. (9).

Este análisis comparativo tiene implicaciones significativas para la toma de decisiones en políticas de salud pública, ya que contribuye a llenar una brecha crítica en el conocimiento científico respecto a la eficacia comparativa de las vacunas trivalentes y tetravalentes en la prevención de la influenza estacional (10). Comprender cuál de estas opciones ofrece una mayor protección permitirá optimizar las estrategias de inmunización, reducir la carga de la enfermedad y priorizar recursos en poblaciones vulnerables. Por ello, el objetivo principal de este estudio es determinar la eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar la eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles.

### **Objetivos Específicos**

- Analizar la calidad y metodología de los estudios incluidos
- Comparar la eficacia de la vacuna tetravalente contra la vacuna trivalente
- Observar la seguridad y los efectos secundarios asociados con la vacuna tetravalente

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La vacuna tetravalente es más eficaz que la vacuna trivalente para la prevención de la incidencia de casos de influenza en personas susceptibles a la influenza estacional?

## **METODOLOGÍA**

### **Criterios de elegibilidad**

#### **Criterios inclusión**

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
- Estudios que comparen la eficacia de las vacunas tetravalente y trivalente en la prevención de la incidencia de casos de influenza estacional.
- Estudios que incluyan información sobre efectos adversos relacionados con la vacunación, así como datos específicos sobre la prevención de complicaciones graves asociadas a la influenza.
- Se incluirán estudios publicados en inglés y español.
- Estudios publicados en los últimos 10 años, asegurando que los datos reflejen las prácticas y formulaciones actuales de las vacunas.

#### **Criterios de exclusión:**

- Revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, estudios de caso, reportes de casos, y estudios con diseño transversal.
- Estudios que evalúen otras vacunas diferentes a la tetravalente o trivalente, o aquellos que no realicen una comparación directa entre ambas formulaciones.
- Estudios que no reporten datos suficientes sobre los resultados clínicos clave, como la incidencia de casos de influenza, complicaciones asociadas o efectos adversos relacionados con la vacunación.

#### **Fuentes de información**

Para asegurar una revisión exhaustiva y actualizada de la literatura, se consideraron diversas fuentes confiables, incluyendo bases de datos científicas y repositorios académicos, con el objetivo de abarcar una amplia gama de estudios, revisiones y artículos relevantes al tema de investigación sobre la eficacia comparativa de las vacunas tetravalente y trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles.

En esta revisión se consultaron fuentes como PubMed, una base de datos biomédica clave que reúne ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados desde 2019, enfocados en la comparación entre ambas formulaciones de vacunas. También se incluyó ScienceDirect, que aporta estudios comparativos y revisiones sobre estrategias de vacunación y su impacto en la prevención de enfermedades infecciosas, y SciELO, una plataforma de acceso abierto que ofrece publicaciones, principalmente de América Latina, enriqueciendo la revisión con una perspectiva regional. Asimismo, los repositorios institucionales desempeñaron un papel destacado al proporcionar acceso a tesis y disertaciones que contienen datos recientes sobre vacunación y epidemiología de la influenza.

Se priorizaron estudios publicados en inglés y español que analizaran directamente ambas vacunas y presentaran evidencia sobre su eficacia en la reducción de la incidencia de casos de influenza, así como sobre los efectos adversos asociados. Al combinar fuentes internacionales de alta calidad con repositorios regionales, esta revisión busca ofrecer una perspectiva integral y bien fundamentada sobre la efectividad de las vacunas tetravalente y trivalente, respaldando las conclusiones con la mejor evidencia disponible.

### **Estrategias de búsqueda**

Para la búsqueda, se utilizaron términos clave tanto en inglés como en español, con el fin de abarcar la mayor cantidad posible de estudios relevantes relacionados con el tema de investigación. Las palabras clave incluyeron "vacuna tetravalente", "vacuna trivalente", "prevención de influenza estacional", "eficacia de la vacunación", "personas susceptibles" y "complicaciones asociadas a la influenza". Estos términos se combinaron mediante conectores booleanos: AND para limitar los resultados a estudios que incluyan todos los términos, OR para incluir sinónimos o conceptos equivalentes, y NOT para excluir estudios que no fueran pertinentes o evaluaran intervenciones diferentes.

La búsqueda se realizó en bases de datos como ScienceDirect, PubMed, SciELO y repositorios institucionales, priorizando estudios publicados desde 2015 en adelante. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que compararan la efectividad de las vacunas tetravalente y trivalente en la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Se seleccionaron únicamente publicaciones en inglés o español que reportaran datos sobre la eficacia clínica, seguridad y resultados

comparativos entre ambas vacunas. Esta estrategia de búsqueda se diseñó para cumplir con los criterios de inclusión establecidos, garantizando que los estudios incluidos aportaran información relevante y actualizada para abordar el problema de investigación de manera rigurosa.

### **Proceso de selección de los estudios**

La búsqueda y selección de estudios para esta revisión sistemática sobre la eficacia comparativa de las vacunas tetravalente y trivalente para la prevención de la influenza estacional se representa mediante un flujograma que detalla cada etapa del proceso de identificación, selección, exclusión e inclusión de estudios relevantes para el análisis. Este procedimiento comenzó con la identificación de un total de 900 registros o citas obtenidas de cuatro bases de datos clave: repositorios institucionales (18), PubMed (390), ScienceDirect (306) y SciELO (86).

Inicialmente, se eliminaron 350 registros antes de la fase de cribado. Esto incluyó la exclusión de estudios duplicados (50), registros con calidad metodológica insuficiente (100) y estudios que no abordaban poblaciones susceptibles a la influenza estacional (200).

En la fase de cribado, se revisaron los 450 registros restantes. De estos, 400 fueron eliminados por no ajustarse al marco temporal establecido, que abarcó publicaciones desde 2019 en adelante, dejando un total de 50 estudios seleccionados para su recuperación. Posteriormente, 5 estudios fueron descartados debido a la falta de acceso al texto completo, reduciendo el número de publicaciones evaluadas para su elegibilidad a 45.

Durante esta última fase, se excluyeron 15 estudios por diversas razones: 5 no cumplían con los criterios de inclusión relacionados con poblaciones susceptibles, 5 eran estudios secundarios (como revisiones sistemáticas o informes no clínicos) y 5 presentaban datos incompletos que impedían el análisis comparativo entre las vacunas tetravalente y trivalente.

Finalmente, se incluyeron 30 estudios en la revisión, cumpliendo con todos los criterios de inclusión establecidos y pasando rigurosamente por cada una de las etapas descritas en el flujograma. Este proceso garantiza una selección precisa y adecuada de los estudios

para evaluar la eficacia y seguridad comparativa de ambas formulaciones de vacunas en la prevención de la influenza estacional.

### **Proceso de extracción de los datos**

El proceso de recolección de datos en esta revisión se llevó a cabo con meticulosidad y precisión para garantizar que la información recopilada fuera completa y exacta. Se diseñó un formulario estandarizado para capturar de manera uniforme los aspectos clave de cada estudio seleccionado. Dos revisores trabajaron de forma independiente durante la extracción de los datos, analizando cada artículo de manera separada y en paralelo, minimizando así errores o sesgos potenciales. En caso de surgir discrepancias entre los revisores, estas se discutieron hasta alcanzar un consenso; si no se lograba, un tercer revisor intervenía para tomar la decisión final. Los datos extraídos abarcaron las siguientes áreas:

#### **1. Información General del Estudio**

Se recopiló información general de cada estudio, incluyendo el título, los autores, el año de publicación, el país donde se realizó y el tipo de diseño del estudio, ya fuera ensayo clínico aleatorizado, estudio de cohorte observacional u otro formato de investigación. Estos datos proporcionan un contexto sobre el origen y la metodología de los estudios seleccionados.

#### **2. Características de la Población**

Se recolectaron datos sobre las características demográficas y clínicas de la población participante, incluyendo el tamaño de la muestra, la edad promedio, el género y los criterios de inclusión y exclusión utilizados. Esta información es clave para evaluar la aplicabilidad de los resultados a las personas susceptibles a la influenza estacional en general.

#### **3. Intervención y Comparación**

En cada estudio se registraron detalles de la intervención y la comparación. Esto incluyó la vacuna administrada, ya fuera tetravalente o trivalente, junto con información sobre la dosis, el protocolo de administración y la duración del seguimiento. También se documentaron las estrategias utilizadas para evaluar la adherencia y el cumplimiento de

las pautas de vacunación, lo que facilita una comparación más precisa entre ambas formulaciones.

#### **4. Resultados Principales**

Se extrajeron datos clave relacionados con los resultados de la investigación, como la incidencia de casos de influenza estacional, la reducción de complicaciones graves asociadas y los efectos adversos reportados en cada grupo. También se incluyó cualquier información sobre la eficacia de las vacunas para prevenir la enfermedad y su impacto en la calidad de vida de las personas susceptibles.

#### **5. Evaluación de la Calidad del Estudio**

Se evaluó la calidad metodológica de cada estudio utilizando herramientas específicas según el diseño del mismo: la herramienta RoB2 para ensayos clínicos aleatorizados y la herramienta NIH para estudios observacionales. Esto permitió garantizar que los estudios seleccionados cumplieran con estándares rigurosos de calidad científica.

Una vez completada la extracción de datos, la información se organizó en una base electrónica utilizando programas como Excel o software de análisis estadístico. Esto permitió estructurar y gestionar los datos de manera eficiente, asegurando su accesibilidad para el análisis posterior. Ambos revisores verificaron la base de datos para confirmar que la información estuviera completa y sin errores. Este enfoque metódico garantiza un análisis confiable y preciso de la evidencia, proporcionando una base sólida para evaluar la eficacia comparativa de las vacunas tetravalente y trivalente en la prevención de la influenza estacional.

#### **Lista de los datos**

##### **Variable dependiente**

- Incidencia de casos de influenza estacional (número de casos desarrollados en cada grupo).
- Reducción de complicaciones graves asociadas a la influenza (hospitalizaciones, neumonía, etc.).
- Presencia y severidad de efectos adversos relacionados con la vacunación.
- Impacto en la calidad de vida de las personas vacunadas

## **Variable independiente**

- Vacuna tetravalente.
- Vacuna trivalente.

### **Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales**

Para garantizar la calidad de la evidencia recopilada en este estudio, se emplearon herramientas estandarizadas de evaluación de sesgos, como la Cochrane Risk of Bias Tool para ensayos clínicos aleatorizados y la Newcastle-Ottawa Scale para estudios observacionales. Estas herramientas permitieron identificar y analizar posibles sesgos que pudieran comprometer la validez de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Entre los sesgos evaluados se incluyó el sesgo de selección, revisando el proceso de asignación y aleatorización de los participantes; el sesgo de realización, enfocado en determinar si los participantes y el personal estaban cegados al tipo de vacuna administrada (tetravalente o trivalente); y el sesgo de detección, que examinó la imparcialidad en la medición de los resultados.

También se evaluó el sesgo de desgaste, analizando posibles pérdidas de seguimiento y su impacto en la interpretación de los resultados, así como el sesgo de reporte, para identificar inconsistencias o la omisión de datos relevantes en la publicación de los estudios. Además, se consideró el impacto de los sesgos de publicación y la comunicación selectiva, que pueden limitar la inclusión de estudios que no reporten resultados positivos o estadísticamente significativos. Para abordar este riesgo, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, repositorios académicos y literatura gris (incluyendo tesis, disertaciones e informes no publicados), garantizando una representación más equilibrada de los estudios disponibles.

### **Medidas de efecto**

En el estudio se utilizaron dos métricas clave para evaluar la eficacia de las vacunas tetravalente y trivalente en la prevención de la influenza estacional: la Razón de Riesgos (RR) y la Odds Ratio (OR). Estas herramientas estadísticas permitieron medir la relación entre el tipo de vacuna administrada y los resultados clínicos, facilitando una comparación precisa entre ambas formulaciones.

### **Razón de Riesgos (RR):**

La Razón de Riesgos (RR) se utilizó para comparar la frecuencia de incidencia de casos de influenza estacional entre los individuos que recibieron la vacuna tetravalente y aquellos que recibieron la trivalente. La RR indica cuántas veces es más (o menos) probable que ocurra un evento, como el desarrollo de influenza estacional, en el grupo de la vacuna tetravalente en comparación con el grupo de la trivalente. Una  $RR > 1$  sugiere que la vacuna tetravalente se asocia con un mayor riesgo de desarrollar influenza estacional en comparación con la trivalente, mientras que una  $RR < 1$  indica que la vacuna tetravalente reduce el riesgo de manera significativa frente a la trivalente.

### **Odds Ratio (OR):**

La Odds Ratio (OR) fue aplicada principalmente en los estudios observacionales incluidos en la revisión, para evaluar la probabilidad de desarrollar influenza estacional en personas vacunadas con la tetravalente frente a las que recibieron la trivalente. La OR es especialmente útil en contextos donde se comparan eventos menos comunes, como casos graves de influenza o complicaciones asociadas. Si la  $OR > 1$ , esto indica que existe una mayor probabilidad de que ocurra el evento (influenza estacional) en el grupo vacunado con la tetravalente en comparación con el de la trivalente. Por el contrario, una  $OR < 1$  señala que la probabilidad de desarrollar la enfermedad es menor en el grupo de la vacuna tetravalente frente al de la trivalente.

### **Medidas de síntesis**

En este estudio se utilizó una síntesis narrativa para analizar y describir los hallazgos sobre la eficacia comparativa de las vacunas tetravalente y trivalente en la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Este enfoque permitió interpretar los resultados de manera cualitativa, integrando los datos clave de cada estudio seleccionado y comparando ambas formulaciones en cuanto a su capacidad para reducir la incidencia de casos de influenza y prevenir complicaciones asociadas, como hospitalizaciones y cuadros graves.

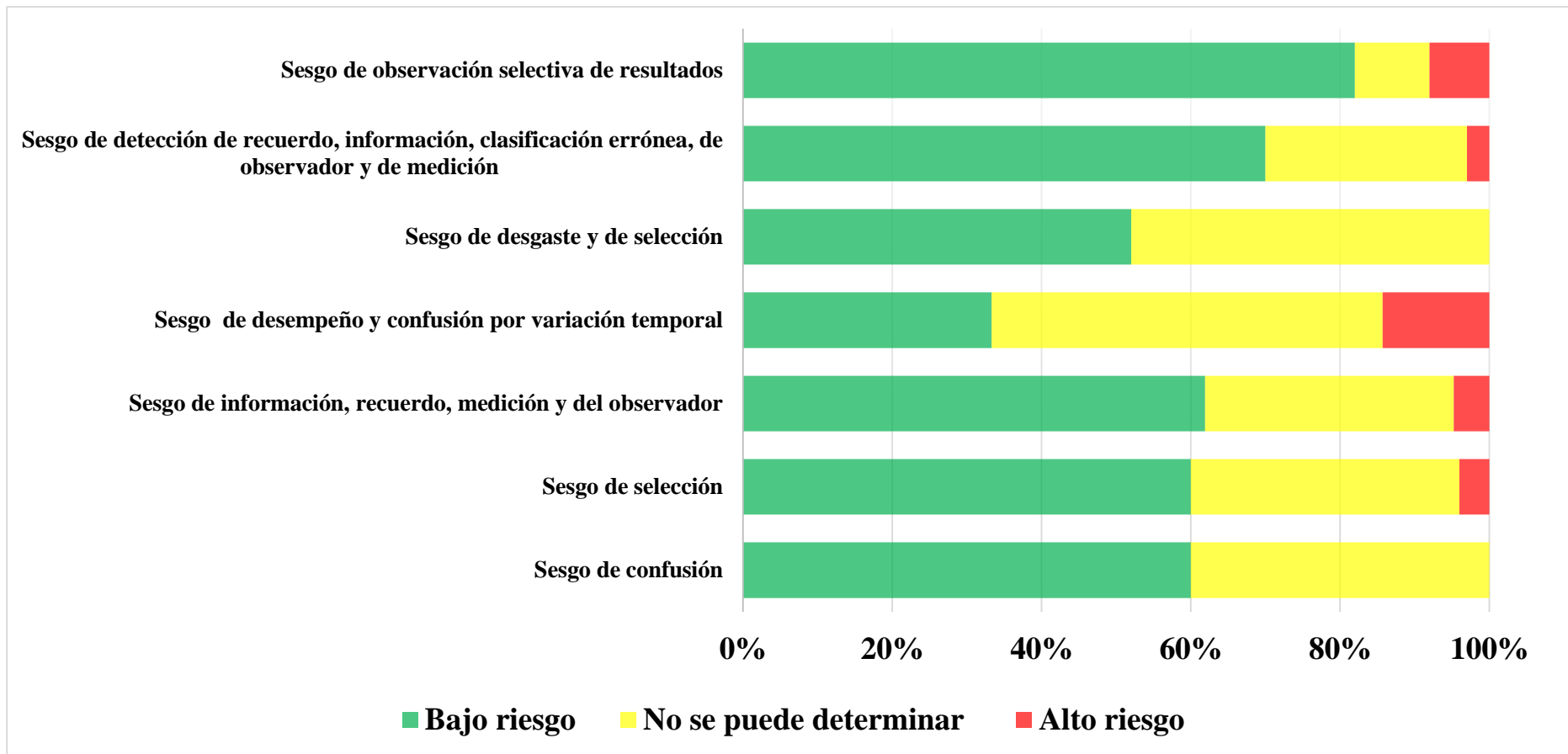
La síntesis narrativa incluyó aspectos relevantes de cada estudio, como el diseño metodológico, el tamaño de la muestra, la duración del seguimiento y los resultados

específicos relacionados con cada vacuna. Se resaltaron tanto las similitudes como las diferencias en los resultados clínicos obtenidos, considerando factores que podrían influir en la variabilidad, tales como la composición antigénica de las vacunas, el contexto epidemiológico, las características demográficas de las poblaciones estudiadas y las estrategias de vacunación empleadas. Este enfoque descriptivo permitió contextualizar los hallazgos dentro de un marco clínico, proporcionando una visión integral que no depende exclusivamente de análisis estadísticos.

- Evaluación del sesgo en la publicación

**Herramienta ROB-1**

<b>Evaluación de Sesgo</b>		<b>Sesgo de confusión</b>	<b>Sesgo de selección</b>	<b>Sesgo de información, recuerdo, medición y del observador</b>	<b>Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal</b>	<b>Sesgo de desgaste y de selección</b>	<b>Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición</b>	<b>Sesgo de observación selectiva de resultados</b>
APLICA	<b>Bajo riesgo</b>	60	60	65.00	35.00	52.00	70.00	82.00
No se puede determinar	<b>No se puede determinar</b>	40	36	35.00	55.00	48.00	27.00	10.00
No aplica	<b>Alto riesgo</b>	0	4	5.00	15	0.00	3.00	8.00



## **Interpretación:**



































































































La imagen presenta un análisis del riesgo de sesgo utilizando la herramienta ROB-1, donde se evaluaron diferentes tipos de sesgo en los estudios incluidos. En la tabla se exponen los datos en porcentajes para cada categoría de sesgo: sesgo de confusión, sesgo de selección, sesgo de información (recuerdo, medición y del observador), sesgo de desempeño y confusión por variación temporal, sesgo de desgaste y selección, sesgo de detección (recuerdo, información, clasificación errónea, observador y medición) y sesgo de observación selectiva de resultados. Cada categoría presenta porcentajes de estudios clasificados como de bajo riesgo (en verde), riesgo no determinable (en amarillo) y alto riesgo (en rojo).



































































































Se muestra, en el sesgo de confusión, un 60% de los estudios tienen bajo riesgo, mientras que el 40% no pudo ser determinado. En contraste, el sesgo de información muestra un 65% de bajo riesgo, un 35% no determinable, y un 5% de alto riesgo. El sesgo de selección tiene el 100% de bajo riesgo, y el sesgo de observación selectiva de resultados presenta un 82% de bajo riesgo, un 10% no determinable y un 8% de alto riesgo. Estos resultados son visualizados en una gráfica de barras, que proporciona una representación clara de la distribución de los diferentes tipos de riesgo entre los estudios.















- Evaluación de la certeza de la evidencia

**Quality Assessment of Controlled Intervention Studies**

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	Puntos	Calidad
Sanchez et al, 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Hu et al, 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Essink et al, 2019 x	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Loeb et al 2021 x	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media
Esposito et al, 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media
Palmu et al, 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6	Media
Hollingsworth et al, 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6	Media


Johansen et al, 2024															7	Media
Pepin et al, 2019															7	Media
Vardeny et al, 2021															11	Alta
Ward et al, 2020															8	Media
Evans et al, 2022															10	Media
Sarkar et al, 2021															9	Media
Vesikari et al, 2020															7	Media

Mallory et al, 2018															7	Media
Cannon et al, 2023															8	Media
Diaz et al, 2014															9	Media
Schmader et al, 2021															8	Media
Falsey et al, 2009															8	Media
Sullender et al, 2019															9	Media
Rolfes et al, 2017															9	Media

Mcbride et al, 2016															8	Media
------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-------

Si: 

No: 

Otro (CD, Na, NR): 

\*CD, no se puede determinar; NA, no aplicable; NR, no reportado.

### Calidad de estudio

Alta: 11-14

Media: 6-10

Baja: 0-5

## **Criterios**

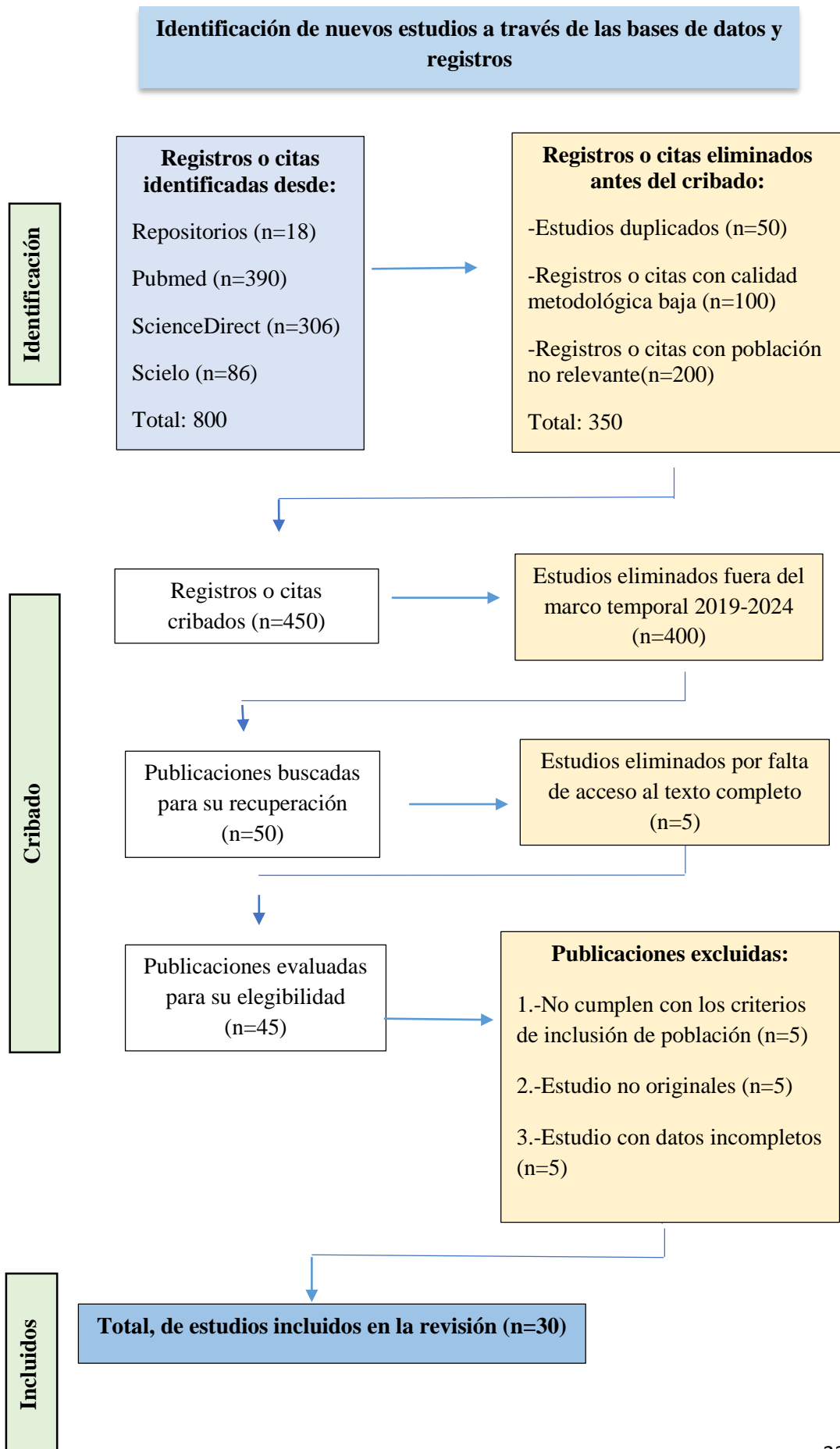
1. ¿El estudio fue descrito como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un ECA?
2. ¿El método de aleatorización fue adecuado (es decir, uso de asignación aleatoria generada al azar)?
3. ¿La asignación del tratamiento fue ocultada (de modo que no se pudiera predecir a qué grupo sería asignado cada participante)?
4. ¿Los participantes y los proveedores del estudio fueron cegados a la asignación del grupo de tratamiento?
5. ¿Las personas que evaluaron los resultados fueron cegadas a la asignación de los grupos de los participantes?
6. ¿Los grupos eran similares al inicio en características importantes que pudieran afectar los resultados (por ejemplo, demografía, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?
7. ¿La tasa de abandono global del estudio al final fue del 20% o menor de la cantidad asignada al tratamiento?
8. ¿La tasa diferencial de abandono (entre los grupos de tratamiento) al final fue 15 puntos porcentuales o menor?
9. ¿Hubo alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?
10. ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares entre los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)?

11. ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente en todos los participantes del estudio?
12. ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra era lo suficientemente grande como para detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de potencia?
13. ¿Los resultados informados o los subgrupos fueron analizados según lo especificado previamente (es decir, identificados antes de que se realizaran los análisis)?
14. ¿Todos los participantes aleatorizados fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, utilizaron un análisis por intención de tratar?

### **Interpretación**

La evaluación de la calidad de los estudios se llevó a cabo mediante un sistema de puntuación que considera diversos aspectos metodológicos clave. En este análisis se emplearon 14 criterios que permiten medir la robustez del diseño de los estudios controlados de intervención, tales como la adecuada aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de los participantes y de los evaluadores, así como la validez y consistencia de las medidas utilizadas. En función del puntaje total obtenido, los estudios se clasificaron en tres niveles: calidad alta (11-14 puntos), calidad media (6-10 puntos) y calidad baja (0-5 puntos). Por ejemplo, el estudio de Sánchez et al. (2023) obtuvo una puntuación de 11, lo que lo posiciona en el rango de calidad alta. En contraste, estudios como el de Essink et al. (2019), que alcanzó un puntaje de 8, fueron clasificados como de calidad media. Esta clasificación permite identificar fortalezas y debilidades en los diseños metodológicos utilizados en los estudios evaluados

## Diagrama de Flujo



## RESULTADOS

### Matriz de datos de artículos científicos sobre la Eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles.

Autor/año	Título	Tipo de estudio	Población	Tipo de tratamiento y dosis	Efectividad	Seguridad	Odds Ratio (OR) o Riesgo Relativo (RR)	P- valor
L. Sanchez et al., 2023. (11)	Inmunogenicidad superior de la vacuna inactivada cuadrivalente de alta dosis frente a la vacuna de dosis estándar en adultos japoneses $\geq 60$ años:	Fase III, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego modificado	2100 adultos $\geq 60$ años, Japón	IIV4-HD: 60 $\mu\text{g}$ de HA/cepa, IM vs. IIV4-SD: 15 $\mu\text{g}$ de HA/cepa, SC	IIV4-HD demostró superioridad inmunogénica (GMT y tasas de seroconversión mayores en todas las cepas)	Perfil de seguridad similar; 0.2% SAE en IIV4-HD, 0.5% SAE en IIV4-SD	RR = 0.4 (IIV4-HD vs. IIV4-SD). Esto refleja el riesgo relativo calculado para los eventos adversos graves entre ambas formulaciones.	P < 0.025 para todas las comparaciones de superioridad

	Resultados de un ensayo clínico aleatorizado de fase III							
Y. Hua et al., 2020. (12)	Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna inactivada cuadrivalente contra la influenza: Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, controlado en	Fase III, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado	2146 niños de 6-35 meses, China	Dos dosis de QIV (7.5 µg HA/cepa) vs. dos dosis de TIV con cepas B/Victoria o B/Yamagata	QIV mostró inferioridad a TIV para H1N1, H3N2 y BY (ratios GMT: 0.98, 0.95, 0.89); inferioridad para BV (ratio GMT: 0.87)	No hubo preocupaciones de seguridad significativas; eventos adversos graves (SAE) relacionados con la vacuna: 0.17%.	Ratios GMT: H1N1 (0.98), H3N2 (0.95), BY (0.89); BV no alcanzó inferioridad	P < 0.05 para comparaciones significativas

	niños de 6 a 35 meses en China							
B. Essink et al., 2020. (13)	Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna inactivada cuadrivalente con adyuvante MF59 versus vacunas trivalentes estándar y de cepa B alternativa con adyuvante MF59 en adultos mayores	Fase III, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado o por comparador	1778 adultos $\geq 65$ años, 20 centros en EE.UU.	aQIV: 15 $\mu$ g HA/cepa x4 aTIV-1: 15 $\mu$ g HA/cepa x3 (B Victoria) aTIV-2: 15 $\mu$ g HA/cepa x3 (B Yamagata)	aQIV mostró no inferioridad en todas las cepas A y B comunes, y superioridad inmunológica para las cepas B adicionales no presentes en aTIV	No hubo problemas de seguridad significativos; SAE (eventos adversos graves) similares entre grupos: aQIV: 4.2%; aTIV-1: 6.3%; aTIV-2: 4.1%	No inferioridad: -Para A/H1N1: Razón GMT = 1.16 (IC 95%: 1.05–1.27) Para A/H3N2: Razón GMT = 0.99 (IC 95%: 0.90–1.09) Superioridad (Específico para cepas alternas B):  Superioridad (Específico para cepas alternas B):	El estudio mostró que aQIV cumplió con la no inferioridad en todas las cepas comunes con valores $P < 0.05$ y demostró superioridad inmunológica significativa ( $P < 0.001$ ) frente a las cepas B adicionales no incluidas en las vacunas trivalentes.

							<p>B Yamagata (comparando aQIV vs. aTIV-1): Razón GMT = 1.64 (IC 95%: 1.58–1.70)</p> <p>B Victoria (comparando aQIV vs. aTIV-2): Razón GMT = 1.71 (IC 95%: 1.64–1.78)</p>	
M. Loeb et al., 2021. (14)	Vacuna trivalente con adyuvante MF59 versus vacuna cuadrivalente	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico,	424 niños Hutteritas de 6 meses a 6 años y 1246 miembros	aTIV (0.25 ml para niños <36 meses, 0.5 ml para niños ≥36	aTIV mostró un 80% de eficacia relativa contra influenza A	Eventos adversos comunes más frecuentes con aTIV	Influenza A: HR 0.20 (IC 95% 0.06-0.66); Influenza B: HR 1.02 (IC 95% 0.14-7.23)	ara influenza A, aTIV mostró un HR de 0.20 (P = 0.006), mientras que para influenza B el HR

	inactivada contra la influenza en niños Hutteritas: ensayo clínico aleatorizado	ciego por conglomerados	familiares en Canadá	meses) vs. QIV (0.5 ml IM)	en niños vacunados (HR 0.20, IC 95% 0.06-0.66); similar eficacia a QIV para influenza B	(hasta 63.4% vs. 27.5% en QIV); no se reportaron eventos adversos graves		fue 1.02 (no significativo).
S. Esposito et al., 2022. (15)	Eficacia y seguridad de una vacuna inactivada cuadrivalente contra la influenza en niños de 6-35 meses: Estudio global,	Fase III, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado por	2000 niños de 6-35 meses en 56 centros de Europa y Asia	QIV (0.5 mL/dosis, IM, 2 dosis separadas por 28 días) vs. vacuna de control no influenza	Eficacia absoluta: 54% (IC 95%: 37%-66%) contra cualquier cepa; 68% (IC 95%: 45%-81%) contra cepas	Perfil de seguridad comparable entre grupos; SAE (eventos adversos graves): QIV 3.7%, control	Influenza A/B: HR 0.46 (IC 95% 0.34-0.63); Cepas coincidentes: HR 0.32 (IC 95% 0.19-0.55)	Influenza A/B: P = 0.001; Cepas coincidentes: P < 0.001

	multitemporal, fase III controlado y aleatorizado	comparador			antigénicamente coincidentes	5.4%; sin muertes reportadas		
A. Palmu et al., 2024. (16)	Vacuna cuadrivalente de alta dosis para la prevención de hospitalizaciones respiratorias y cardiovasculares en adultos mayores: ensayo pragmático	Fase 3b/4, ensayo clínico aleatorizado, pragmático, doble ciego modificado	33,093 adultos ≥65 años, Finlandia	QIV-HD (60 µg HA/cepa, IM) vs. QIV-SD (15 µg HA/cepa, IM)	rVE: 5.5% (IC 95% -12.4 a 20.7) para hospitalizaciones respiratorias/cardiovasculares; rVE: 24.0% (IC 95% -4.2 a 44.7) para eventos cardiovasculares	Eventos adversos graves <0.01% en ambos grupos; perfil de seguridad comparable	Hospitalizaciones respiratorias/cardiovasculares: rVE 5.5%; eventos MACE: rVE 24.0%	Hospitalizaciones respiratorias/cardiovasculares: no significativo; MACE: P < 0.05

					ares mayores (MACE)			
R. Hollingsworth et al., 2021. (17)	Vacuna cuadrivalente de alta dosis para la prevención de eventos cardiovasculares y respiratorios en adultos mayores: Diseño y justificación de un ensayo clínico pragmático	Fase III/IV, ensayo clínico aleatorizado, pragmático, doble ciego modificado, basado en registros	Más de 120,000 adultos ≥65 años, Finlandia	QIV-HD (60 µg HA/cepa, IM) vs. QIV-SD (15 µg HA/cepa, IM)	rVE: 13% (IC 95% 0.8%-24%) para prevenir hospitalizaciones cardiovasculares/ respiratorias	Eventos adversos graves: tasas similares entre grupos (<0.01%); sin diferencias significativas en el perfil de seguridad	rVE: 13% (IC 95% 0.8%-24%)	P = 0.021

	basado en registros							
N. Johansen et al., 2024. (18)	Efectividad de la vacuna cuadrivalente de alta dosis frente a la de dosis estándar contra hospitalizaciones recurrentes y mortalidad en relación con la circulación de influenza: Análisis post-hoc del ensayo DANFLU-1	Ensayo clínico pragmático, abierto, aleatorizado, análisis post-hoc	12,477 adultos de 65-79 años, Dinamarca	QIV-HD (60 µg HA/cepa, IM) vs. QIV-SD (15 µg HA/cepa, IM)	Hospitalizaciones por neumonía/influenza: IRR 0.30 (IC 95% 0.14-0.64); Hospitalizaciones totales: IRR 0.87 (IC 95% 0.76-0.99)	Eventos adversos graves similares entre grupos; sin preocupaciones significativas	RR neumonía/influenza: 0.30; IRR hospitalizaciones totales: 0.87	Neumonía/influenza: P = 0.002; Hospitalizaciones totales: P = 0.032

S. Pepin et al., 2019. (19)	Eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una vacuna inactivada cuadrivalente contra la influenza en niños de 6–35 meses: Ensayo controlado, aleatorizado, multinacional	Fase III, ensayo clínico aleatorizado, multinacional, controlado o con placebo	5806 niños de 6-35 meses en Asia, América Latina, Europa y África	IIV4: dos dosis de 0.5 mL (15 µg HA/cepa), 28 días de diferencia, vs. placebo	Eficacia general: 50.98% (97% IC 37.36-61.86); contra cepas similares a la vacuna: 68.40% (97% IC 47.07-81.92)	Reacciones locales más frecuentes con IIV4 que con placebo; un evento adverso grave relacionado con la vacuna (convulsión febril benigna)	Eficacia general: RR 0.49; Cepas similares: RR 0.32	Eficacia general: P < 0.001; Cepas similares: P < 0.001
O. Vardeny et al., 2021. (20)	Efecto de la vacuna trivalente de alta dosis	Ensayo clínico pragmático,	5260 pacientes con enfermedad	Vacuna trivalente de alta dosis (60 µg/cepa)	No hubo reducción significativa en	Eventos adversos relacionados con la	Hazard Ratio: 1.06 (IC 95% 0.97-1.17)	P = 0.21 para la comparación del desenlace primario

	frente a la cuadrivalente de dosis estándar en mortalidad y hospitalización en pacientes con enfermedad cardiovascular de alto riesgo	multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	d cardiovascular de alto riesgo (promedio de 65.5 años) en EE.UU. y Canadá	vs. vacuna cuadrivalente de dosis estándar (15 µg/cepa), administradas anualmente durante 3 temporadas	mortalidad total ni hospitalización por causas cardiopulmonares (HR: 1.06, IC 95% 0.97-1.17)	vacuna más frecuentes en el grupo de alta dosis (40.5% vs. 34.4%); eventos graves similares (2.1% vs. 1.7%)		
B.J. Ward et al., 2020. (21)	Eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una vacuna contra la influenza de partículas similares a	Dos estudios multicéntricos, aleatorizados, fase 3	18–64 años: 10,160 participant es; ≥65 años: 12,794 participant	Vacuna QVLP (30 µg de HA/cepa) vs. placebo (18–64 años) y QVLP vs.	Eficacia absoluta (18–64 años): 35.1% (IC 95% 17.9%-48.7); eficacia	Eventos adversos graves: 1.1% QVLP vs. 1.0% placebo (18–64 años); 4.1% QVLP	Respiratoria: 0.72 (18–64 años); Influenza-like: 1.08 (≥65 años)	P = 0.025 (18–64 años para eficacia absoluta); P = 0.241 (≥65 años para eficacia relativa)

	virus derivada de plantas		es en Asia, Europa y Norteamérica	QIV ( $\geq 65$ años)	relativa ( $\geq 65$ años): 8.8% (IC 95% - 16.7%-28.7)	vs. 4.2% QIV ( $\geq 65$ años)		
T.G. Evans et al., 2022. (22)	Eficacia y seguridad de una vacuna universal contra la influenza A (MVA-NP+M1) administrada después de la vacunación cuadrivalente estacional: Ensayo	Fase 2b, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	2152 adultos $\geq 18$ años en Australia; 419 (19.5%) $\geq 65$ años	MVA-NP+M1 ( $1.5 \times 10^8$ unidades formadoras de placas) vs. placebo, administrados IM	Incidencia de influenza confirmada: MVA-NP+M1 3.25% (IC 95% 2.31%-4.44%) vs. placebo 2.14% (IC 95% 1.39%-3.14%); no hubo	Eventos adversos locales severos: 1% en MVA-NP+M1; eventos adversos graves similares entre grupos (1.7% vs. 2.0%)	Incidencia de influenza confirmada: RR 1.52 (IC 95% 0.91-2.55)	P = 0.14 para la incidencia de influenza confirmada

	aleatorizado fase 2b				diferencia significativa			
S. Sarkar et al., 2020. (23)	Inmunogenicidad y seguridad de la primera vacuna tetravalente india contra la influenza en niños saludables: ensayo clínico fase III	Fase III, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado	306 niños de 6 meses a 17 años en India	TetIV (0.25 mL para <3 años, 0.5 mL para ≥3 años) vs. TriIV (dosis similares)	Seroconversión: TetIV (94.6% A/H1N1, 93.9% A/H3N2, 91.2% B/Victoria, 87.2% B/Yamagata); superioridad para B/Yamagata frente a TriIV	Eventos adversos comunes leves; sin eventos adversos graves; fiebre y dolor fueron los más frecuentes	Superficie inmunogénica (B/Yamagata): RR 4.04	P < 0.001 para superioridad de TetIV en B/Yamagata frente a TriIV

T. Vesikari et al., 2020. (24)	Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna inactivada cuadrivalente contra la influenza en mujeres embarazadas: ensayo aleatorizado y observador ciego	Fase IV, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, observador ciego	346 mujeres embarazadas entre 20-32 semanas de gestación en Finlandia	IIV4 (0.5 mL, IM) vs. IIV3 (0.5 mL, IM), dosis única	Para B/Yamagata : GMT ratio 6.3 (IC 95% 5.1-7.7) vs. 3.4 (IC 95% 2.7-4.3) en IIV3; tasas de seroconversión: 59.7% en IIV4 vs. 38.5% en IIV3	Eventos adversos locales más comunes en IIV4 (90.0%) que en IIV3 (80.9%); ningún evento adverso grave relacionado con la vacuna	B/Yamagata: GMT ratio 6.3 (IC 95% 5.1-7.7); seroconversión: RR 1.55	P < 0.001 para B/Yamagata
R. Mallory et al., 2018. (25)	Seguridad y eficacia de la vacuna cuadrivalente	Dos estudios de fase 3: Estudio 1	Estudio 1: 100 niños de 2-6 años;	Q/LAIV (0.2 mL, intranasal, dos dosis en	Eficacia para todas las cepas: 27.5% (IC 95% 7.4-	Bien tolerada; síntomas solicitados	Eficacia para todas las cepas: RR 0.72; H3N2 no	Todas las cepas: P < 0.001; H3N2 no coincidentes: P < 0.05

	atenuada viva contra la influenza en niños japoneses de 2 a 18 años: Resultados de dos estudios de fase 3	(etiqueta abierta, no controlad o) y Estudio 2 (aleatoriz ado, doble ciego, controlad o con placebo)	Estudio 2: 1301 niños de 7-18 años, Japón	no vacunados previamente ) vs. placebo (Estudio 2)	43.0); Eficacia contra cepas H3N2 no coincidentes : 26.3% (IC 95% 5.4- 42.4)	similares entre Q/LAIV (41.7%) y placebo (40.6%); sin SAE (eventos adversos graves) relacionados con la vacuna	coincidentes: RR 0.74	
K. Cannon et al., 2023. (26)	Seguridad e inmunogenicid ad de una vacuna conjugada neumocócica	Ensayo clínico fase 3, aleatoriz ado, doble	1796 adultos ≥65 años en Estados Unidos	PCV20 (0.5 mL, IM) + QIV (0.5 mL, IM) administrad as juntas vs.	No inferioridad inmunológic a demostrada para PCV20 y QIV en	Eventos adversos leves a moderados más comunes	OPA GMR: 0.70- 0.94; HAI GMR: 0.95-1.07	Para OPA (GMR: 0.70-0.94): P = 0.032  Para HAI (GMR: 0.95-1.07): P = 0.045

	20-valente coadministrada con la vacuna cuadrivalente contra la influenza: ensayo aleatorizado fase 3	ciego, multicéntrico		administración separada con placebo salino	todas las cepas y serotipos; GMR OPA: 0.70-0.94; GMR HAI: 0.95-1.07	(dolor en el sitio de inyección, fatiga leve a moderada); sin eventos adversos graves relacionados con las vacunas		
C.A. Diaz Granados et al., 2014. (27)	Eficacia de la vacuna contra la influenza de alta dosis frente a la dosis estándar en	Fase IIIb-IV, ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado,	31,989 adultos ≥65 años en EE.UU. y Canadá	IIV3-HD (60 µg de HA/cepa) vs. IIV3-SD (15 µg de HA/cepa)	Eficacia relativa general: 24.2% (IC 95% 9.7%- 36.5%) para prevención de influenza	Eventos adversos graves: menos frecuentes con IIV3-HD (8.3%) que con IIV3-SD	Eficacia relativa: 24.2% (IC 95% 9.7%-36.5%)	P = 0.014 para eficacia relativa general

	adultos mayores	doble ciego, controlado			confirmada en laboratorio	(9.0%); sin eventos adversos graves relacionados		
K.E. Schmader et al., 2021. (28)	Seguridad, reactogenicidad y calidad de vida relacionada con la salud después de la vacuna trivalente adyuvada vs la trivalente de alta dosis en adultos mayores:	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	757 adultos $\geq 65$ años en EE.UU.	aIIV3 (0.5 mL, IM) vs. HD-IIV3 (0.5 mL, IM)	No inferioridad en dolor moderado a severo en el sitio de inyección (aIIV3: 3.2% vs. HD-IIV3: 5.8%, diferencia - 2.7%, IC 95% -5.8 a 0.4);	Eventos adversos graves: aIIV3 (2.4%) vs. HD-IIV3 (0.8%); sin eventos relacionados con las vacunas	Diferencia en proporciones de reacciones moderadas a severas: -2.7% (IC 95% -5.8 a 0.4)	P = 0.023 para diferencias en dolor moderado a severo en el sitio de inyección

	Ensayo clínico aleatorizado				cambios en la calidad de vida no clínicamente significativos			
A.R. Falsey et al., 2009. (29)	Comparación de la inmunogenicidad de la vacuna contra la influenza de alta dosis y dosis estándar en adultos $\geq 65$ años: ensayo fase 3	Fase III, ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado	3876 adultos $\geq 65$ años, Estados Unidos	IIV3-HD (60 $\mu$ g de HA/cepa, IM) vs. IIV3-SD (15 $\mu$ g de HA/cepa, IM)	Seroconversión: A/H1N1 (48.6% HD vs. 23.1% SD, diferencia 25.4%, IC 95% 22.4%-28.5); A/H3N2 (69.1% HD vs. 50.7% SD,	Reacciones locales leves a moderadas más frecuentes en HD; SAE comparables entre grupos (6% HD vs. 7% SD); sin eventos	Ratio GMT: H1N1 (1.7, IC 95% 1.6-1.8); H3N2 (1.8, IC 95% 1.7-2.0); B (1.3, IC 95% 1.2-1.4)	Seroconversión: A/H1N1: P = 0.0003 A/H3N2: P < 0.0001 Influenza B: P = 0.0012

					diferencia 18.4%, IC 95% 15.1%-21.7); B (41.8% HD vs. 29.9% SD, diferencia 11.8%, IC 95% 8.6%-15.0)	graves relacionados		
W.M. Sullender et al., 2019. (30)	Eficacia de la vacuna contra la influenza trivalente inactivada en la India rural: ensayo controlado	Ensayo clínico aleatorizado por clúster, multicéntrico	3208 hogares con 4345 niños vacunados (6 meses-10 años)	IIV3 (0.25 mL o 0.5 mL IM) vs. IPV como control, administradas anualmente	Eficacia total contra la influenza confirmada en laboratorio: 25.6% (IC 95% 6.8%-	Reacciones adversas leves comunes (fiebre, sensibilidad en el sitio de inyección);	Influenza total: RR variable por año; indirecta: 38.1% en el año 3 (IC 95% 7.4%-58.6)	P = 0.010 (año 1), P < 0.0001 (años 2 y 3)

	aleatorizado por clúster durante 3 años	rico, cegado	en India rural	durante 3 años	40.6) en el año 1, 41.0% (IC 95% 24.1%-54.1) en el año 2, y 74.2% (IC 95% 57.8%-84.3) en el año 3	sin eventos graves relacionados con la vacuna		
M.A. Rolfes et al., 2017. (31)	Eficacia de la vacuna contra la influenza trivalente entre niños pequeños: Ensayo controlado	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	4081 niños de 6-23 meses en Dhaka, Bangladesh	IIV3 (0.25 mL IM, dos dosis) vs. IPV como control, seguimiento de 1 año	Eficacia total contra influenza confirmada: 31.1% (IC 95% 17.5%-42.4); vacuna-matched: 38.9% (IC	Eventos adversos graves similares entre IIV3 (0.8%) e IPV (0.8%); ningún evento grave relacionado	Influenza total: RR 0.69 (IC 95% 0.58-0.83); vacuna-matched: RR 0.61 (IC 95% 0.49-0.75)	P < 0.001 para eficacia total y vacuna-matched

	aleatorizado en Bangladesh				95% 24.6%-50.6)	con la vacuna		
W.J.H. McBride et al., 2016. (32)	Eficacia de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza estacional y la H1N1 pandémica 2009: Ensayo controlado aleatorizado	Ensayo clínico fase IV, aleatorizado, controlado con placebo, observador ciego	15,044 adultos sanos de 18 a 64 años, en Australia y Nueva Zelanda	IIV3 (15 µg de HA/cepa, 0.5 mL IM) vs. placebo, aplicado una vez al año durante 2 años	Eficacia general contra influenza confirmada: 42.0% (IC 95% 29.9%-52.0%); contra cepas coincidentes : 60.1% (IC 95% 43.8%-71.7%); contra H1N1 pandémico: 38.3% (IC	Reacciones locales leves más comunes en IIV3 (74.6%) que placebo (20.4%); eventos adversos graves: ninguno relacionado con la vacuna	Influenza total: RR 0.58 (IC 95% 0.47-0.72); H1N1 pandémico: RR 0.62 (IC 95% 0.48-0.80)	P < 0.001 para todas las diferencias significativas entre grupos

					95% 19.3%- 52.8%)			
--	--	--	--	--	----------------------	--	--	--

## DISCUSIÓN

### Eficacia

La comparación entre las vacunas tetravalente (QIV) y trivalente (TIV) ha sido objeto de extensos estudios que exploran su eficacia y cobertura antigénica en distintas poblaciones y contextos clínicos. En el estudio de L. Sanchez et al. (2023), la vacuna cuadrivalente de alta dosis (IIV4-HD) demostró una marcada superioridad inmunogénica frente a la trivalente de dosis estándar (IIV3-SD) en adultos mayores ( $\geq 60$  años), evidenciando tasas significativamente mayores de seroconversión para todas las cepas analizadas. Este hallazgo contrasta con el informe de B. Essink et al. (2020), donde la vacuna cuadrivalente con adyuvante (aQIV) cumplió con los criterios de no inferioridad para las cepas comunes, pero exhibió una clara superioridad inmunológica frente a las cepas B adicionales no contenidas en las vacunas trivalentes adyuvadas (aTIV-1 y aTIV-2).

En poblaciones pediátricas, el estudio de Y. Hua et al. (2020) comparó la inmunogenicidad y seguridad de QIV y TIV en niños de 6 a 35 meses. Los resultados indicaron que QIV logró no inferioridad para H1N1, H3N2 y B/Yamagata, aunque fue inferior para B/Victoria, subrayando la importancia de incluir ambas cepas B para una protección más integral. Este argumento se refuerza con los hallazgos de S. Sarkar et al. (2020), donde la vacuna tetravalente india (TetIV) demostró una seroconversión significativamente superior frente a TIV para la cepa B/Yamagata, lo que enfatiza su ventaja en esta población específica. Asimismo, el estudio de S. Esposito et al. (2022) demostró que QIV alcanzó una eficacia absoluta del 54% contra cualquier cepa y del 68% contra cepas coincidentes. En contraste, el estudio de M.A. Rolfes et al. (2017) con TIV reveló una eficacia del 31.1% contra influenza confirmada y del 38.9% contra cepas coincidentes, subrayando la ventaja de QIV en proporcionar una mayor cobertura antigénica y reducir el riesgo de infecciones por cepas B alternas.

En adultos mayores con comorbilidades cardiovasculares, los hallazgos también difieren. Mientras que el estudio de O. Vardeny et al. (2021) no encontró diferencias significativas en la mortalidad o las hospitalizaciones entre la vacuna trivalente de alta dosis (IIV3-HD) y la cuadrivalente de dosis estándar (QIV-SD), N. Johansen et al. (2024) reportó que QIV-HD fue significativamente más efectiva para reducir las hospitalizaciones relacionadas con neumonía e influenza en comparación con QIV-SD (IRR 0.30, IC 95% 0.14-0.64, P

= 0.002), lo que destaca la importancia de considerar el contexto clínico al elegir entre estas vacunas.

Adicionalmente, en mujeres embarazadas, T. Vesikari et al. (2020) reportó que QIV logró una tasa de seroconversión significativamente mayor para la cepa B/Yamagata en comparación con TIV (59.7% vs. 38.5%,  $P < 0.001$ ), consolidando su superioridad en esta población vulnerable.

En síntesis, los estudios revisados sugieren que la vacuna tetravalente proporciona una protección más amplia y eficaz en una variedad de contextos clínicos, particularmente en escenarios donde la co-circulación de cepas B es prominente. Sin embargo, la elección entre QIV y TIV debe basarse en factores como la edad, las comorbilidades y la disponibilidad, subrayando la necesidad de estudios adicionales que exploren su eficacia comparativa en subgrupos específicos.

## **Seguridad**

La comparación entre la seguridad de las vacunas tetravalente (QIV) y trivalente (TIV) ha sido ampliamente explorada en diferentes estudios, resaltando diferencias clave en perfiles de eventos adversos según la población y el contexto clínico. En el estudio de L. Sanchez et al. (2023), la vacuna cuadrivalente de alta dosis (IIV4-HD) mostró un perfil de seguridad comparable al de la dosis estándar (IIV4-SD), con tasas de eventos adversos graves (SAE) del 0.2% en IIV4-HD frente al 0.5% en IIV4-SD. Esto subraya la aceptable tolerabilidad de ambas formulaciones.

En poblaciones pediátricas, el estudio de Y. Hua et al. (2020) evaluó la seguridad de QIV frente a TIV en niños de 6 a 35 meses, reportando una tasa de SAE del 0.17% en ambas vacunas. Estos resultados fueron respaldados por S. Esposito et al. (2022), quien encontró una incidencia de SAE del 3.7% en QIV comparada con el 5.4% en el grupo de control, sin muertes relacionadas con la vacuna.

Por otro lado, en adultos mayores, B. Essink et al. (2020) analizó la vacuna cuadrivalente con adyuvante (aQIV) y las trivalentes adyuvadas (aTIV-1 y aTIV-2), encontrando tasas similares de SAE entre los grupos (4.2% para aQIV frente a 6.3% y 4.1% para aTIV-1 y aTIV-2, respectivamente). Asimismo, M. Loeb et al. (2021) destacó que, aunque la vacuna trivalente adyuvada (aTIV) mostró mayores tasas de eventos adversos locales

(63.4%) en comparación con QIV (27.5%), ambos esquemas tuvieron perfiles de seguridad adecuados sin eventos adversos graves.

En mujeres embarazadas, T. Vesikari et al. (2020) reportó que la vacuna QIV generó eventos adversos locales en un 90.0%, comparado con un 80.9% en TIV, pero ninguno de estos eventos fue clasificado como grave. Este hallazgo refuerza la aceptable seguridad de ambas formulaciones en esta población vulnerable.

En el contexto de adultos con comorbilidades, O. Vardeny et al. (2021) mostró que la vacuna trivalente de alta dosis (IIV3-HD) presentó una mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con la vacuna (40.5%) en comparación con QIV de dosis estándar (34.4%), mientras que las tasas de SAE fueron comparables (2.1% vs. 1.7%).

Finalmente, el estudio de A. Palmu et al. (2024) destacó que tanto QIV-HD como QIV-SD tuvieron una incidencia de SAE inferior al 0.01%, lo que sugiere un perfil de seguridad altamente favorable en adultos mayores. De manera similar, R. Hollingsworth et al. (2021) confirmó estas observaciones, reforzando la robustez de los datos de seguridad.

En síntesis, los datos disponibles demuestran que tanto QIV como TIV tienen perfiles de seguridad aceptables en diversos contextos clínicos, con diferencias menores en la frecuencia de eventos adversos locales y sistémicos. La elección entre ambas vacunas debe considerar la tolerabilidad en poblaciones específicas y las posibles ventajas inmunológicas que ofrece cada formulación.

## CONCLUSIONES

Los datos analizados respaldan que la vacuna tetravalente (QIV) ofrece una mayor efectividad que la vacuna trivalente (TIV) en la prevención de la influenza en diversos contextos clínicos. En adultos mayores, la QIV ha demostrado una mayor inmunogenicidad, especialmente en cepas B no incluidas en las formulaciones trivalentes, mientras que, en niños y mujeres embarazadas, proporciona una cobertura antigénica más amplia, reduciendo el riesgo de infecciones por cepas alternas. Estos hallazgos refuerzan la ventaja de QIV en poblaciones donde la co-circulación de cepas B es significativa.

En términos de seguridad, ambos tipos de vacunas presentan perfiles aceptables y comparables. Aunque la QIV puede estar asociada con una mayor incidencia de eventos adversos locales en algunas poblaciones, como mujeres embarazadas, ninguno de estos eventos ha sido clasificado como grave. Asimismo, las tasas de eventos adversos graves (SAE) son bajas en ambas formulaciones, destacándose su tolerabilidad en poblaciones vulnerables, incluidas las pediátricas y geriátricas.

En general, los hallazgos sugieren que la QIV no solo proporciona una protección más amplia frente a la influenza, sino que también mantiene un perfil de seguridad comparable al de la TIV, lo que la convierte en una opción clínicamente ventajosa en diversas poblaciones y escenarios clínicos.

## **Bibliografía**

1. OMS. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. [Online].; 2017. Available from: <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>.
2. +CIFRC. Infecciones respiratorias agudas (Influenza aviar y estacional). [Online].; 2022. Available from: <https://epidemics.ifrc.org/es/manager/disease/infecciones-respiratorias-agudas-influenza-aviar-y-estacional>.
3. Jacobs AAC, Berg Kvd, Malo A. Efficacy of a new tetravalent coryza vaccine against emerging variant type B strains. Avian Pathology. 2010; 32.
4. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. An Economic Comparison in the Elderly of Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine with Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccine in Spain. Vaccines (Basel). 2023.
5. Javier Álvarez Aldeán FJÁGMGSEGLAIdAMLNGVPSIRCJRCISdICPS. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la temporada 2024-2025. Anales de Pediatría. 2024.
6. OMG. Gripe (estacional). [Online].; 2023. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
7. MP AM, JM EB, P PR, J PB, J RA, AJ TL. [Efficacy, effectiveness and safety of the adjuvanted influenza vaccine in the population aged 65 or over]. Revista Espanola de Quimioterapia. 2023.
8. Rico FME, Fernández LP. Eficacia y seguridad de la vacunación antigripal pediátrica: una revisión sistemática. Rev Esp Quimioter. 2023.
9. Acosta L, Soldevila N, NT, Martínez A, Ayneto X, Rius C, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Severe Outcomes in Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Influenza during the 2017–2018 Season. A Retrospective Cohort Study in Catalonia (Spain). Viruses. 2021.

10. Reina J, Viana-Ramírez J. Volviendo a las vacunas trivalentes frente a la gripe humana. *Vacunas*. 2024.
11. Sanchez L, Nakama T, Nagai H, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, et al. Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults  $\geq 60$  years of age: Results from a phase III, randomized clinical trial. *Vaccine*. 2023 Apr; 41(15).
12. Hu Y, Shao M, Hu Y, Liang Q, Jia N, Chu K, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase III clinical trial in children aged 6-35 months in China. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Jul; 16(7).
13. Essink B, Fierro C, Rosen J, Figueroa AL, Zhang B, Verhoeven C, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine*. 2020 Jan; 38(2).
14. Loeb M, Russell ML, Kelly-Stradiotto C, Fuller N, Fonseca K, Earn DJD, et al. Adjuvanted trivalent influenza vaccine versus quadrivalent inactivated influenza vaccine in Hutterite Children: A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2021 Nov; 39(47).
15. Esposito S, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, Witte Svd. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6-35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study. *Vaccine*. 2022 Apr; 40(18).
16. Palmu AA, Pepin S, Syrjänen RK, Mari K, Moore TM, Jokinen J, et al. High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine for Prevention of Cardiovascular and Respiratory Hospitalizations in Older Adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024 Apr; 18(4).
17. Hollingsworth R, Palmu A, Pepin S, Dupuy M, Shrestha A, Jokinen J, et al. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: Rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2021 Jul; 12(7).

18. Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Dufournet M, et al. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2024 Nov; 30(11).
19. Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine.* 2019 Mar; 37(13).
20. Orly Vardeny 1 KK2JAU3JJSD, Farkouh ME, Hegde SM, Hernandez AF, McGeer A. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jan; 32(5).
21. Ward BJ, Makarkov A, Séguin A, Pillet S, Trépanier S, Dhaliwall J, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a plant-derived, quadrivalent, virus-like particle influenza vaccine in adults (18-64 years) and older adults ( $\geq 65$  years): two multicentre, randomised phase 3 trials. *Lancet.* 2020 Nov; 39(6).
22. Evans TG, Bussey L, Eagling-Vose E, Rutkowski K, Ellis C, Argent C, et al. Efficacy and safety of a universal influenza A vaccine (MVA-NP+M1) in adults when given after seasonal quadrivalent influenza vaccine immunisation (FLU009): a phase 2b, randomised, double-blind trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jun; 22(6).
23. Sarkar S, Bokade C, Garg K, Kumar R, Sanmukhani J, Mittal R. Immunogenicity and safety of the first indigenously developed Indian tetravalent influenza vaccine (split virion) in healthy children (6 months to 17 years of age): a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Mar; 17(3).
24. Vesikari T, Virta M, Heinonen S, Eymin C, Lavis N, Chabanon AL, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Mar; 16(3).

25. Mallory RM, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, et al. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: Results of two phase 3 studies. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Jul; 12(4).
26. Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY, et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine*. 2023 Mar; 41(13).
27. Granados CAD, Andrew J Dunning MK, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug; 371(7).
28. Schmader KE, Liu CK, Harrington T, Rountree W, Auerbach H, Walter EB, et al. Safety, Reactogenicity, and Health-Related Quality of Life After Trivalent Adjuvanted vs Trivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccines in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan; 4(1).
29. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009 Jul; 200(2).
30. Sullender WM, Fowler KB, Gupta V, Krishnan A, Purakayastha DR, Vln RS. Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in rural India: a 3-year cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2019 Jul; 7(7).
31. Rolfes MA, Goswami D, Sharmeen AT, Yeasmin S, Parvin N, Nahar K, et al. Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh. *Vaccine*. 2017 Dec; 35(50).
32. McBride WJH, Abhayaratna WP, Barr I, Booy R, Carapetis J, Carson S, et al. Efficacy of a trivalent influenza vaccine against seasonal strains and against 2009

pandemic H1N1: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2016 Sep; 34(41).

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Jorge Steven Pérez Moreno** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0704599075**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **12 de mayo de 2026**

 **Jorge Steven  
Perez Moreno**  
  
F: .....  
**Jorge Steven Pérez Moreno**  
C.I. **0704599075**

## **AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107018533**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de la vacuna tetravalente versus la vacuna trivalente para la prevención de la influenza estacional en personas susceptibles. Revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **12 de mayo de 2026**

F: ..........  
Validez únicamente en FirmaDC.  
Firmado electrónicamente por:  
**KATHERINE TATIANA  
SAGBAY PEÑARANDA**

**Katherine Tatiana Sagbay Peñaranda**

**C.I. 0107018533**