

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

Serie Revisiones Rápidas N° 04-2024

**Eficacia y seguridad de los  
dispositivos intradérmicos para la  
realización de inmunizaciones**

Abril 2024





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



D Dr. Víctor Javier Suárez Moreno  
Presidente Ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Responsable  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Subdirección de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias Centro de Evaluación de Tecnologías en  
Salud Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268  
Chorrillos Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de Inmunizaciones (DMUNI), Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DIGIESP) del Ministerio de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud es el órgano de línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.*

## Equipo metodológico

José Alfredo Zavala Loayza<sup>1</sup>

## Revisores

Sergio André Goicochea Lugo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud

## Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/215-revisiones-rapidas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Eficacia y seguridad de los dispositivos intradérmicos para la realización de inmunizaciones.** Elaborado por José Alfredo Zavala Loayza. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, abril de 2024. Serie Revisiones rápidas N° 04-2024.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO.....	13
III. METODOLOGÍA.....	13
IV. RESULTADOS .....	14
<b>4.1. Características de los estudios incluidos .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1.1. Administración intradérmica con NFJI vs intradérmica con jeringa y aguja</b>	<b>15</b>
<b>4.1.2. Administración intradérmica con NFJI vs intramuscular con jeringa y aguja</b>	<b>16</b>
V. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA ....	23
VI. CONCLUSIONES.....	25
VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	25
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	26
IX. FINANCIAMIENTO.....	26
X. REFERENCIAS.....	27
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	30
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios.....	32
Anexo 03. Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados mediante el riskof bias (ROB).....	33

## MENSAJES CLAVES

- La vacunación es una medida eficiente para la prevención de enfermedades potencialmente mortales o limitantes antes de entrar en contacto con ellas.
- Los dispositivos inyectoros libres de aguja (NFJI, por sus siglas en inglés) se perciben como una ventaja para aquellos pacientes que presenten rechazo a las agujas (eg. Población pediátrica); también supondría otros beneficios, tales como: ahorro en el volumen de las dosis del fármaco, permitir la administración precisa de la dosis del fármaco, disminución del riesgo de accidente con las agujas o contaminación cruzada, ser menos dolorosa para los pacientes, no requerir de depósitos de objetos punzantes para su eliminación, y supondría una menor cantidad de entrenamiento para que el personal de salud efectúe una administración confiable y reproducible.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, P: Población general; I: Vacunación con dispositivos intradérmicos; C: Vacunación sin dispositivos intradérmicos; O: Reducción de casos de enfermedad, inmunogenicidad, incidencia de eventos adversos locales y sistémicos, costos relacionados al número de dosis, mantenimiento de la cadena de frío.
- La búsqueda de evidencia permitió identificar 11 estudios relevantes para la presente revisión rápida de la evidencia.
- Se encontraron potenciales riesgos de sesgos para todos los desenlaces que contaron con evidencia; sin embargo, todos ellos son desenlaces intermedios; y al no contar con algún desenlace final relevante desde la perspectiva del paciente no es posible estimar el impacto real en la salud de la población.
- La evidencia sobre la comparación de la administración intradérmica con NFJI vs intradérmica con jeringa y aguja no muestra diferencias en relación a la respuesta inmune y ni al desenlace de seguridad. Respecto a la comparación entre la vacunación intradérmica con dosis fraccional y la vacunación intramuscular con dosis completa, la evidencia sugiere que la respuesta

inmune es menor con la dosis fraccionada; sin embargo, esta diferencia tiende a desaparecer con el tiempo. No se identificó evidencia sobre desenlaces finales (eg. Mortalidad, incidencia de enfermedad, u hospitalizaciones).

- Además, se debe tener en cuenta que el cambio de brindar una dosis completa a brindar una dosis fraccionada a través de los dispositivos intradérmicos podría no ofrecer un beneficio tangible para la población.
- Es importante considerar que las acciones de vacunación deben estar orientadas al cierre de brechas e incremento de coberturas de vacunas trazadoras. En el país, el calendario nacional de inmunizaciones cuenta solo con la vacuna BCG que se administra por vía intradérmica a todo recién nacido y por otro lado, como parte del programa de vigilancia, prevención y control de la rabia en el Perú se cuenta con la vacuna antirrábica para humanos que se administra por vía intradérmica o intramuscular en situación post exposición.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

La vacunación es una medida eficiente para la prevención de enfermedades potencialmente mortales o limitantes antes de entrar en contacto con ellas. La vacunación ayuda a prevenir la muerte de entre 3.5 y 5 millones de personas por enfermedades infecciosas como: difteria, tétanos, tos ferina, gripe y sarampión. Este efecto no solo permite controlar los brotes de enfermedades infecciosas; también asegura la seguridad sanitaria y es un medio para evitar la resistencia a los antimicrobianos.

Los dispositivos inyectores libres de aguja (NFJI, por sus siglas en inglés) se perciben como una ventaja para aquellos pacientes que presenten rechazo a las agujas (eg. Población pediátrica); también supondría otros beneficios, tales como: ahorro en el volumen de las dosis del fármaco, permitir la administración precisa de la dosis del fármaco, disminución del riesgo de accidente con las agujas o contaminación cruzada, ser menos dolorosa para los pacientes, no requerir de depósitos de objetos punzantes para su eliminación, y supondría una menor cantidad de entrenamiento para que el personal de salud efectúe una administración confiable y reproducible.

### OBJETIVO

Sintetizar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de dispositivos NFJI como herramienta para la vacunación por vía intradérmica, comparada con el uso de jeringas y agujas.

### METODOLOGÍA

La búsqueda de evidencia se realizó en las bases de datos Medline (vía PubMed), The Cochrane Library, y LILACS. La última fecha de búsqueda fue el 03 de marzo de 2024. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales comparativos, y revisiones sistemáticas (RS) de ECA o estudios observacionales comparativos, publicados en inglés o español, que evaluaran la comparación de interés para aquellas vacunas incluidas en el esquema regular de vacunación por etapas de vida en el Perú. Se excluyeron las cartas al editor, los reportes y series de casos, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. También se excluyeron los estudios realizados en animales o con muestras in vitro. No hubo restricción por fecha de publicación.

La calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas fue evaluada utilizando la herramienta AMSTAR-II (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews, segunda edición) y los potenciales sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados mediante la herramienta Risk of Bias (ROB 1.0) de Cochrane.

## RESULTADOS

Se identificaron 647 artículos procedentes de tres bases de datos. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos, se seleccionaron 11 artículos.

Para responder a la pregunta PICO el análisis se estratificó según el comparador. Así la comparación entre la administración intradérmica con NFJI versus la administración intradérmica con jeringa y aguja, permite evaluar la eficacia y seguridad que puede ser causalmente atribuible a los dispositivos NFJI. Por otro lado, la comparación de la administración intradérmica con NFJI versus la administración intramuscular con jeringa y aguja, permite evaluar si el uso de una menor dosis (lo que se traduciría en un ahorro) con los dispositivos NFJI es similar en eficacia y seguridad a otras vías de administración.

Respecto a la respuesta inmune, los estudios de Geldenhuys et al. 2015 (15), Bashorun et al. 2022 (16), Ledgerwood et al. 2012 (17), Resik et al. 2010 (18), Mohammed et al. 2010 (19), Soonawala et al. 2013 (21), Resik et al. 2015 (22), y Clarke et al. 2016 (23) han reportado resultados de diversas formas de evaluar la respuesta inmune. Los resultados han sido consistentes en mostrar que ante la misma dosis, la respuesta inmune esperada con la vacunación realizada con algún dispositivo NFJI será similar a la esperada con la vacunación realizada con el método tradicional con aguja y jeringa. Por otro lado, los estudios que evaluaron la administración intradérmica, en lugar de otras vías de administración (ie. intramuscular), mostraron una menor respuesta en el grupo que recibió la dosis reducida. No se disponen estudios que hayan evaluado cómo esta diferencia en la magnitud de la respuesta inmune se traduce en otros desenlaces finales relevantes desde el punto de vista de los pacientes (ie. mortalidad, incidencia de enfermedad grave o no grave, incidencia de complicaciones, u otras manifestaciones de morbilidad).

Los resultados de la seguridad fueron reportados en los artículos científicos de Geldenhuys et al. 2015 (15), Bashorun et al. 2022 (16), Ledgerwood et al. 2012

(17),

Mohammed et al. 2010 (19), Tejeda et al. 2011 (20), Resik et al. 2015 (22), y Clarke et al. 2016 (23). Al respecto, todos los estudios señalan que no hay diferencia en la incidencia de eventos adversos con el uso del NFJI y la jeringa y aguja, o que no hay problemas en la seguridad de la vacunación.

Solo se identificó un estudio de costos (Griffiths et al. 2011). El contexto de los países en que se realizó este estudio (Brasil, India y Sudáfrica) los resultados reportados en este estudio deben ser solo referenciales y su potencial aplicabilidad en el contexto peruano debe evaluarse con sumo cuidado.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia sobre la comparación de la administración intradérmica con NFJI vs intradérmica con jeringa y aguja no muestra diferencias en relación a la respuesta inmune y ni al desenlace de seguridad. Respecto a la comparación entre la vacunación intradérmica con dosis fraccional y la vacunación intramuscular con dosis completa, la evidencia sugiere que la respuesta inmune es menor con la dosis fraccionada; sin embargo, esta diferencia tiende a desaparecer con el tiempo. No se identificó evidencia sobre desenlaces finales (eg. Mortalidad, incidencia de enfermedad, u hospitalizaciones).

Además, se debe tener en cuenta que el cambio de brindar una dosis completa a brindar una dosis fraccionada a través de los dispositivos intradérmicos podría no ofrecer un beneficio tangible para la población.

Es importante considerar que las acciones de vacunación deben estar orientadas al cierre de brechas e incremento de coberturas de vacunas trazadoras. En el país, el calendario nacional de inmunizaciones cuenta solo con la vacuna BCG que se administra por vía intradérmica a todo recién nacido y por otro lado, como parte del programa de vigilancia, prevención y control de la rabia en el Perú se cuenta con la vacuna antirrábica para humanos que se administra por vía intradérmica o intramuscular en situación postexposición.

## **PALABRAS CLAVES**

Vacuna, dispositivos de inyección libres de agujas, intradérmicos.

## I. INTRODUCCIÓN

La vacunación es una medida eficiente para la prevención de enfermedades potencialmente mortales o limitantes antes de entrar en contacto con ellas. La vacunación consiste en la exposición de los individuos a virus o bacterias muertas o debilitadas; de manera que no puedan causar enfermedad o complicaciones; pero que sí puedan estimular el sistema inmunitario para producir anticuerpos (1). La vacunación contribuye a prevenir la muerte de entre 3.5 y 5 millones de personas por enfermedades infecciosas como: difteria, tétanos, tos ferina, gripe y sarampión. Este efecto no solo permite controlar los brotes de enfermedades infecciosas; sino también resguarda la seguridad sanitaria y es un medio para evitar la resistencia a los antimicrobianos (2).

Comparada con las vías de administración subcutánea e intramuscular, la vía de administración intradérmica requiere menor consumo de recursos; pero el proceso de administración es más complicado. Así, la técnica Mantoux (eg. BCG, rabia), requiere de capacitación y entrenamiento para asegurar que la administración se realizó de manera correcta. Por otro lado, la escarificación (eg. Viruela) puede resultar en una administración variable e ineficiente de la vacuna (3). Es por ello que nuevas formas de administración intradérmica están en constante desarrollo.

Los dispositivos para vacunación intradérmica han evolucionado con el tiempo; pasando del uso de microagujas al uso de inyectores libres de aguja (NFJI, por sus siglas en inglés) (3). Estos últimos utilizan sistemas de alta presión para realizar punciones dentro de la piel sin necesidad de agujas. Esto se percibe como una ventaja para aquellos pacientes que presenten rechazo a las agujas (eg. Población pediátrica); también supondría otros beneficios, tales como: ahorro en el volumen de las dosis del fármaco, disminución del riesgo de accidente con las agujas o contaminación cruzada (4), ser menos dolorosa para los pacientes, no requerir de depósitos de objetos punzantes para su eliminación, supondría una menor cantidad de entrenamiento para que el personal de salud efectúe una administración confiable y reproducible, y permitir la administración precisa de medicamentos (5). Alrededor del mundo, estos dispositivos se han evaluado mediante estudios de vacunas para las siguientes patologías: influenza, polio, paperas-sarampión- rubeola, difteria-tétanos-pertrusis-hepatitis B-influenza, virus del papiloma humano, BCG (4).

Por lo anteriormente expuesto, representantes de la Dirección de Inmunizaciones (DMUNI) solicitan la evaluación de los dispositivos intradérmicos con la finalidad de determinar si estos dispositivos podrían ser una mejor alternativa, que las actualmente disponibles en el Ministerio de Salud de Perú, para la realización de las vacunaciones.

## II. OBJETIVO

Sintetizar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de dispositivos NFJI como herramienta para la vacunación por vía intradérmica, comparada con el uso de jeringas y agujas.

## III. METODOLOGÍA

### 1. Pregunta PICO validada

En la población general ¿la vacunación con el uso de dispositivos intradérmicos NFJI será más eficaz, segura y/o eficiente que la vacunación sin el uso de estos dispositivos?

**Tabla 1.** Pregunta PICO validada con los especialistas

<b>Población</b>	Población general
<b>Intervención</b>	Vacunación con uso de dispositivos intradérmicos.
<b>Comparador</b>	Vacunación sin uso de dispositivos intradérmicos.
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eficacia de la vacunación: Reducción de casos de enfermedad, inmunogenicidad.</li><li>• Incidencia de eventos adversos locales y sistémicos.</li><li>• Costos relacionados al número de dosis.</li><li>• Mantenimiento de la cadena de frío.</li></ul>

### 2. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre el efecto de vacunar a la población general haciendo uso de dispositivos intradérmicos NFJI, se construyeron estrategias de búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline (vía PubMed), The Cochrane Library y LILACS. La última fecha de búsqueda fue el 03 de marzo de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas pueden ser consultadas en el anexo 01.

### 3. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales comparativos, y revisiones sistemáticas (RS) de ECA o estudios observacionales comparativos, publicados en inglés o español, que evaluaran

la comparación de interés para aquellas vacunas incluidas en el esquema regular de vacunación por etapas de vida en el Perú (6). Se excluyeron las cartas al editor, los reportes y series de casos, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. También se excluyeron los estudios realizados en animales o con muestras *in vitro*. No hubo restricción por fecha de publicación.

#### **4. Selección de evidencia y extracción de datos**

El proceso de selección de estudios en las diferentes bases de datos fue realizado por un solo evaluador utilizando la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) (7). Primero, se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados. Luego, se procedió a la selección de estudios; la cual consistió en dos pasos. En el primer paso, se seleccionaron aquellos estudios relevantes mediante la lectura de los títulos y resúmenes. En el segundo paso, la selección se realizó a partir de la lectura a texto completo de los estudios seleccionados en la primera fase. Finalmente, la extracción de datos de los estudios seleccionados también fue realizada por un solo evaluador.

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA en el anexo 02.

#### **5. Evaluación de la calidad de evidencia**

Las RS identificadas fueron sometidas a una evaluación crítica utilizando la herramienta AMSTAR-II (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews, segunda edición). Este instrumento se compone de 16 ítems que evalúan aspectos críticos, como la exhaustividad de la estrategia de búsqueda, la justificación de la exclusión de estudios individuales, la validez de los métodos para sintetizar los hallazgos y el riesgo de sesgo, entre otros (8).

Los ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron mediante la herramienta del Risk of Bias (ROB 1.0) (9). Esta herramienta evalúa siete dominios: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, cegamiento de los participantes y del personal, datos de desenlace incompleto, cegamiento de los evaluadores del desenlace, reporte selectivo de los resultados y otras fuentes de sesgo.

Los resultados de la evaluación de la calidad o sesgos se presentan en el anexo 03.

## IV. RESULTADOS

Se identificaron 647 artículos procedentes de tres bases de datos. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos, se seleccionaron 11 artículos. Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y los motivos de exclusión de estos, consultar el anexo 02.

### 4.1. Características de los estudios incluidos

Para responder a la pregunta PICO el análisis se estratificó según el comparador. Así la comparación entre la administración intradérmica con NFJI versus la administración intradérmica con jeringa y aguja permite evaluar la eficacia y seguridad que puede causalmente atribuirse a los dispositivos NFJI. Por otro lado, la comparación de la administración intradérmica con NFJI versus la administración intramuscular con jeringa y aguja permite evaluar si el uso de una menor dosis (lo que se traduciría en un ahorro) con los dispositivos NFJI es similar en eficacia y seguridad a otras vías de administración.

#### 4.1.1. Administración intradérmica con NFJI vs intradérmica con jeringa y aguja Vacuna BCG

Resik et al. 2015 (14) realizaron un ECA cuyo objetivo principal fue comparar la calidad de la inyección (ie. diámetro de la ampolla y pérdida de la vacuna) de la vacuna BCG con jeringa y aguja, y tres NFJI (Bioject Biojector 2000® [B2000], Bioject ID Pen® [ID Pen], y PharmaJet Tropis® [Tropis]); así como las características ergonómicas de los inyectoras. El estudio incluyó 729 niños de entre 12 y 20 meses de edad. La vacunación con jeringa y aguja, y el dispositivo Tropis presentaron la mayor cantidad de participantes con calidad de inyección deseable. Los trabajadores calificaron los dispositivos Biojector 2000 y Tropis como los que tuvieron mejores características ergonómicas.

Geldenhuis et al. 2015 (15) realizaron un ensayo clínico cuyo objetivo fue comparar la seguridad e inmunogenicidad de la administración de la vacuna BCG con “jet injector” con jeringa desechable versus la administración de la vacuna con jeringa y aguja en adultos y recién nacidos en Sudáfrica. La proporción de células T CD4 y CD8 que co-expresaron IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, y/o IL-17 fue similar con ambos métodos de

administración. La incidencia de eventos adversos también fue similar con ambos métodos de administración de la vacuna.

Bashorun et al. 2022 (16) realizaron un estudio de no-inferioridad de etiqueta abierta en el que compararon la administración intradérmica de vacunas BCG con tres métodos: jeringa y aguja, un adaptador intradérmico, y un “jet injector” con jeringa desechable. El 90.1% (IC 95%: 86.1%-92.9%; 281/312) de los niños vacunados con el “jet injector” tuvieron respuesta inmune tipo 2; la cual fue comparable al 93.8% (IC 95%: 90.6%-95.8%; 331/353) observado en el grupo vacunado con jeringa y aguja. No se reportaron problemas de seguridad.

#### **4.1.2. Administración intradérmica con NFJI vs intramuscular con jeringa y aguja Vacuna contra la influenza**

Ledgerwood et al. 2012 (17) publicaron los resultados de dos estudios (VRC 304 y VRC 305). El estudio relevante para esta revisión rápida es el VRC 305; el cual es un ECA de etiqueta abierta que comparó la inmunogenicidad producida por una vacuna contra la influenza entre 4 grupos (0.5 mg intradérmica con jeringa y aguja o bioinyector, 1 mg dividido en dos en distintos hombros y 1 mg dividido en dos dosis en el mismo hombro). No se reportaron eventos adversos serios relacionados con la vacunación y la vacuna fue bien tolerada. Al comparar la dosis de 0.5 mg entre las vías de administración intradérmica e intramuscular, no se observaron diferencias en la formación de anticuerpos, células T CD4, ni células T CD8.

#### **Vacuna antipolio inactivada**

Resik et al. 2010 (18) realizaron un ECA cuyo objetivo principal fue comparar la inmunogenicidad y Reactogenicidad de la dosis fraccional de la vacuna antipolio inactivada (IPV) vía intradérmica usando un NFJI versus la dosis completa vía intramuscular usando una jeringa y aguja precargada. De los 471 sujetos aleatorizados en el estudio, 30 días después de completar el esquema de vacunación, 52.9%, 85.0%, y 69.0% del grupo que recibió la dosis fraccional desarrolló seroconversión tipo 1, 2 y 3, respectivamente. Por otro lado, el porcentaje de seroconversión tipo 1, 2, y 3 en el grupo que recibió la dosis completa fue 89.3%, 95.5%, y 98.9%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Mohammed et al. 2010 (19) compararon la inmunogenicidad y Reactogenicidad de la dosis fraccional de vacuna IPV administrada vía intradérmica usando NFJI versus la dosis completa vía intramuscular

usando una jeringa y aguja. De los 400 infantes aleatorizados en el estudio, 30 días después de completar el esquema de vacunación, 97.3%, 95.7%, y 97.9% del grupo que recibió la dosis fraccional desarrolló seroconversión a los tipos 1, 2 y 3, respectivamente. Por otro lado, el porcentaje de seroconversión en el grupo que recibió la dosis completa fue 100% para todos los serotipos. La diferencia solo fue estadísticamente significativa para el serotipo 2 ( $p=0.01$ ). Por otro lado, la mediana de titulación fue menor en el grupo fraccional ( $p<0.001$  para todos los serotipos). Entre el nacimiento y los 7 meses de edad, se reportaron 42 hospitalizaciones; sin diferencia significativa entre los grupos de vacunación.

Tejeda et al. 2011 (20) realizaron un ensayo clínico fase I-II en el que participaron 471 lactantes y cuyo objetivo principal fue evaluar la reactogenicidad de la IVP. La incidencia de eventos adversos en el grupo que recibió la dosis reducida vía intradérmica durante las 3 dosis fue 52.1%, 32%, y 26%, respectivamente; y en el grupo que recibió la dosis completa por vía intramuscular fue 53%, 28%, y 16%. Solo la diferencia en la tercera dosis fue estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ).

Soonawala et al. 2013 (21) realizaron un ECA cuyo objetivo principal fue comparar la inmunogenicidad y la tolerabilidad de la dosis fraccional de la vacuna IPV administrada por vía intradérmica con NFJI (PharmaJet) versus la dosis completa y fraccionada administrada por vía intramuscular con jeringa y aguja. El estudio incluyó 125 adultos voluntarios daneses. Después de 28 días, la media geométrica de la concentración de cuerpos neutralizantes (GMC, por las siglas en inglés de geometric mean concentration) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió la vacuna vía intradérmica con NFJI y el grupo que recibió la vacuna vía intramuscular con jeringa y aguja; aunque se aprecia una ligera diferencia entre las GMC. Luego de un año de la vacunación, la diferencia en la GMC ya no era evidente.

Resik et al. 2015 (22) realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el desempeño de dos "jet injectors" intradérmicos y compararon la respuesta inmune inducida por la dosis fraccional intradérmica versus la dosis completa intramuscular de la IVP. La dosis fraccional intradérmica indujo una respuesta inmune significativamente menor que la dosis completa intramuscular. No se identificaron problemas de seguridad.

Clarke et al. 2016 (23) realizaron un ensayo clínico aleatorizado de fase IV, de no- inferioridad. Durante el estudio, 1504 infantes entre 9-10 meses

de edad que ya habían recibido la vacuna contra la polio vía oral, fueron asignados aleatoriamente a recibir las vacunas IPV, sarampión-rubeola, y fiebre amarilla de forma individual o en combinación. La seroprevalencia de poliovirus fue mayor al 97% en la muestra estudiada, luego de la vacunación. No obstante, el grupo de infantes que recibió la dosis fraccional no alcanzó el límite de no-inferioridad en el título de anticuerpos, en comparación con los que recibieron la dosis completa. De forma similar, el número de infantes que seroconvirtieron o presentaron incremento del título mayor al cuádruple fue menor en el grupo que recibió la dosis fraccional. No hubo problema con la seguridad.

### **Hepatitis B y fiebre amarilla**

Griffiths et al. 2011 (24) realizaron un estudio económico con el fin de estimar el costo incremental de introducir la tecnología “jet injector” para la vacunación infantil rutinaria en Brasil, India y Sudáfrica. Así, el análisis económico estableció dos escenarios. En el primero, se estimó el costo incremental de introducir la tecnología “jet injector”, pero manteniendo la dosis y la vía de administración. En el segundo escenario se consideró un cambio a la vía intradérmica para las vacunas contra la hepatitis B y la fiebre amarilla. El costo incremental por paciente en el primer escenario fue US\$ 0.57 en Brasil, US\$ 0.65 en India y US\$ 1.24 en Sudáfrica. En el segundo escenario, solo se observó ahorro en Brasil (US\$ 0.11 por niño vacunado). En contraste, el costo incremental por niño vacunado ascendió a US\$ 0.45 y US\$ 0.76 en India y Sudáfrica, respectivamente.

**Tabla 3.** Características de los estudios incluidos.

Autor y año	Diseño / Periodo	Nº de participantes	Características de la población	Intervención	Comparación reportada	Desenlaces de interés	Financiamiento
Resik et al. 2015 (14)	Ensayo clínico aleatorizado	729 niños	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niños de 10 a 20 meses de edad.</li> <li>Previamente recibieron la vacuna oral para poliovirus.</li> </ul>	Vacunación con dispositivos intradérmicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bioject Biojector 2000 (B2000).</li> <li>Bioject ID Pen (ID Pen).</li> <li>PharmaJet Tropis (Tropis).</li> </ul>	Vacunación convencional con jeringa y aguja.	Pérdida de vacuna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Organización Mundial de la Salud.</li> <li>Ministerio de salud, trabajo, y bienestar social de Japón.</li> <li>Sanofi proporcionó la IPV de forma gratuita y sin cargos.</li> </ul>
Geldenhuis et al. 2015 (15)	Ensayo clínico aleatorizado	30 adultos y 66 niños.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos de 18 a 50 años de edad. Se excluyeron sujetos con condiciones médicas mayores, ser VIH positivo, tener un contacto TBC en casa, tener radiografía compatible con TBC</li> <li>Recién nacidos en edad de vacunación, con madres VIH negativas, embarazo y parto no complicados. Al nacer debieron tener APGAR mayor o igual a 7 a los 5min, peso al nacer mayor o igual a 2500 gramos, gestación mayor o igual a 38 semanas, y buen estado general de salud.</li> </ul>	Vacunación con inyector de jeringa desechable	Vacunación con jeringa y aguja (técnica Mantoux).	Incidencia de eventos adversos.  Patrones de coexpresión de citocinas mediante células T CD4y CD8 específicas de BCG.	Bill and Melinda Gates Foundation.  Organización Mundial de la Salud proporcionó financiamiento complementario.  Bioject proporcionó colaboración y proporcionó los dispositivos para el estudio.

<p>Bashorun et al. 2022 (16)</p>	<p>Ensayo de no-inferioridad, de etiqueta abierta.</p>	<p>2720 niños</p>	<p>Niños de 4 a 59 meses de edad.</p>	<p>Vacunación con inyector de jeringa desechable o un adaptador intradérmico</p>	<p>Vacunación estándar con agujay jeringa</p>	<p>Respuesta inmune al poliovirus. Seroprevalencia. Seroconversión. Eventos adversos.</p>	<p>Organización mundial de la salud y Medical Research Council.</p>
<p>Ledgerwood et al. 2012 (17)</p>	<p>Estudio VRC305 : ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>44 adultos</p>	<p>Los criterios de elegibilidad no fueron descritos en el artículo publicado.</p>	<p>Grupo 1. Vacunación con 0.5mg de vacuna administrada vía intradérmica con bioinyector.</p> <p>Grupo 3. Vacunación con 1mg de vacuna administrada vía intradérmica con bioinyector en dos inyecciones de 0.5mg en el mismo deltoides.</p> <p>Grupo 4. Vacunación con 1mg de vacuna administrada vía intradérmica con bioinyector en dos inyecciones de 0.5mg en el mismo deltoides.</p>	<p>Grupo 2. Vacunación con 0.5mg de vacuna administrada vía intradérmica con jeringa y aguja.</p>	<p>Respuesta de anticuerpos . Respuesta decélulas T. Respuesta neutralizante de los anticuerpos . Eventos adversos.</p>	<p>Programa intramural del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas.</p>

Resik et al. 2010 (18)	Ensayo clínico aleatorizado	471 neonatos	Neonatos con APGAR a los 5 min mayor o igual a 9, peso al nacer mayor de 2.5 kilos, buen estado de salud a las 6 semanas, que reciba lactancia materna, y peso para la talla por encima del décimo percentil.	Vacunación con dosis fraccional (0.1 mL, or 1/5) con dispositivo intradérmico (Biojector 2000; Bioject).	Vacunación con dosis completa vía intramuscular con jeringa y aguja.	Eventos adversos. Seroconversión. Seropositividad.	Organización Mundial de la Salud.
Mohammed et al. 2010 (19)	Ensayo clínico aleatorizado	400 niños	Neonatos con APGAR a los 5 min mayor o igual a 9, peso al nacer mayor o igual 2.5 kilos, buen estado de salud, y que la familia no planea mudarse durante la duración del estudio.	Vacunación con dosis fraccional (0.1 mL, or 1/5) con dispositivo intradérmico (Biojector 2000; Bioject)	Vacunación con dosis completa vía intramuscular con jeringa y aguja	Seropositividad. Seroconversión.	Organización mundial de la salud.
Tejeda et al. 2011 (20)	Ensayo clínico fase I-II	471 lactantes	Los criterios de elegibilidad no fueron descritos en el artículo publicado.	Vacunación con dosis fraccional (0.1 mL, or 1/5) con dispositivo intradérmico (Biojector 2000; Bioject)	Vacunación con dosis completa vía intramuscular con jeringa y aguja	Eventos adversos	No reportado.



<p>Soonawalaet al. 2013 (21)</p>	<p>Ensayo controlado, aleatorizado de no-inferioridad</p>	<p>125 adultos</p>	<p>Voluntarios adultos que hayan recibido exactamente 6 vacunaciones combinadas de DPT-IPV de acuerdo al Programa Nacional de Inmunizaciones de Dinamarca.</p> <p>Se excluyeron a los sujetos con cualquier dosis adicional de IPV después de los 10 años de edad o cualquier dosis de poliovirus por vía oral.</p>	<p>Grupo ID-JI-0.1 recibió una dosis fraccional vía intradérmica con un "jet injector"</p>	<p>Grupo IM-NS-0.1 recibió la dosis fraccional vía intramuscular con jeringa y aguja.</p> <p>Grupo IM-JI-0.5 recibió la dosis completa vía intramuscular con un "jet injector"</p>	<p>Títulos de anticuerpos neutralizantes</p>	<p>Ministerio de salud pública, bienestar y deporte.</p>
----------------------------------	---	--------------------	---	--	--	--	--



Resik et al. 2015 (22)	Ensayo clínico aleatorizado	729 niños	Niños que hayan recibido dos dosis de vacuna oral para poliovirus como parte de la política pública de vacunación cubana.	Vacunación con dosis fraccional (0.1 mL, or 1/5) con jeringa y aguja o Biojector 2000, o el prototipo intradermal Pen injector de Medical Technologies Inc., o un el prototipo Tropin de Pharmajet	Vacunación con dosis completa vía intramuscular con jeringa y aguja	Seropositividad d. Seroconversión.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Organización Mundial de la Salud.</li> <li>Ministerio de salud, trabajo, y bienestar social de Japón.</li> </ul>
Clarke et al. 2016 (23)	Ensayo aleatorizado de fase 4, de inferioridad	1504 niños	Niños de 9 a 10 meses de edad, recibieron al menos tres dosis de la vacuna oral contra poliovirus hasta 28 días antes del reclutamiento, no han recibido vacuna contra el sarampión, rubeola, fiebre amarilla o poliovirus inactivada.	Vacunación con dosis fraccional.	Vacunación con dosis completa.	Seroprevalencia. Seroconversión.	Bill & Melinda Gates Foundation
Griffiths et al. 2011 (24)	Estudio observacional de costos	Población vacunada	Data demográfica de 2011 de Brasil, India y Sudáfrica.	Vacunación infantil con inyectores de jeringa descartable y dosis reducida.	Vacunación infantil con inyectores de jeringa descartable y dosis completa.	Costo incremental	Bill & Melinda Gates Foundation.

## V. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA

### a. Riesgo de sesgo

En general, el cuerpo de evidencia presentó limitaciones en alguno de los dominios para la evaluación de riesgo de sesgo de la herramienta de Cochrane. Entre alguna de estas limitaciones se detectó falta de cegamiento, información poco clara sobre algunos procesos de aleatorización u ocultamiento de la asignación, así como información poco clara sobre el manejo de datos de resultados incompletos. En base a ello, se requiere interpretar con precaución los resultados reportados por el cuerpo de evidencia.

### b. Reducción de casos de enfermedad.

Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios incluidos en la presenterevisión rápida.

### c. Inmunogenicidad.

Respecto a la respuesta inmune, los estudios de Geldenhuys et al. 2015 (15), Bashorun et al. 2022 (16), Ledgerwood et al. 2012 (17), Resik et al. 2010 (18),

Mohammed et al. 2010 (19), Soonawala et al. 2013 (21), Resik et al. 2015 (22), y Clarke et al. 2016 (23) han reportado resultados de diversas formas de evaluar la respuesta inmune. Al respecto, a pesar de las diferentes formas de medición, los resultados han sido consistentes en mostrar que, ante la misma dosis, la respuesta inmune esperada con la vacunación realizada con algún dispositivo NFJI será similar a la esperada con la vacunación realizada con el método tradicional con aguja y jeringa. En este sentido, la elección del dispositivo a utilizar (NFJI versus aguja y jeringa) para una vacunación por vía intradérmica tendría que sustentarse por otros motivos adicionales a la respuesta inmune (eg. Incidencia y severidad de eventos adversos locales y/o sistémicos, costo-efectividad del dispositivo para las vacunas intradérmicas, beneficios para el personal de salud, o el sistema de salud).

Por otro lado, los estudios que evaluaron la administración intradérmica, en lugar de otras vías de administración (ie. intramuscular), como un medio para reducir el volumen de vacuna a utilizar por paciente y con el consiguiente ahorro de recursos, mostraron un fenómeno en la gradiente dosis-respuesta (siendo menor en el grupo que recibió la dosis reducida). Al respecto, es importante resaltar que el objetivo final de la vacunación es evitar la aparición de enfermedad, o de sus formas graves y reducir el

contagio. Lamentablemente, no se tienen estudios que hayan evaluado cómo esta diferencia en la magnitud de la respuesta inmune se traduce en otros desenlaces finales relevantes desde el punto de vista de los pacientes (ie. mortalidad, incidencia de enfermedad grave o no grave, incidencia de complicaciones, u otras manifestaciones de morbilidad). En este sentido, no es posible afirmar que una reducción de la dosis se traduciría en un efecto tangible relevante para el paciente; y por lo tanto, no es recomendable realizar la vacunación administrando dosis menores a las recomendadas para cada producto.

**d. Incidencia de eventos adversos locales y sistémicos.**

Los resultados de la seguridad fueron reportados en los artículos científicos de Geldenhuys et al. 2015 (15), Bashorun et al. 2022 (16), Ledgerwood et al. 2012 (17),

Mohammed et al. 2010 (19), Tejeda et al. 2011 (20), Resik et al. 2015 (22), y Clarke et al. 2016 (23). Al respecto, todos los estudios señalan que no hay diferencia en la incidencia de eventos adversos con el uso del NFJI y la jeringa y aguja, o que no hay problemas en la seguridad de la vacunación. Dado que el volumen administrado con el dispositivo NFJI es igual o menor al recomendado/utilizado regularmente es de esperarse que la incidencia de eventos adversos sea similar o ligeramente menor. Al poner en una balanza la eficacia y seguridad comparativa entre la vacunación intradérmica con dispositivos NFJI y la vacunación intradérmica con jeringa y aguja, se concluye que ambos son muy similares entre sí; por lo que se requeriría la evaluación de otros desenlaces para tomar una decisión sobre cuál preferir.

**e. Costos relacionados al número de dosis.**

Solo se identificó un estudio de costos (24) que cumplió con los criterios de elegibilidad establecidos para esta revisión. No obstante, el contexto de los países en que se realizó este estudio (Brasil, India y Sudáfrica) es diferente al peruano por lo que resulta difícil extrapolar estos resultados al contexto peruano. En consecuencia, los resultados reportados en este estudio deben ser solo referenciales y su potencial aplicabilidad en el contexto peruano debe evaluarse con sumo cuidado.

**f. Mantenimiento de la cadena de frío.**

Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios incluidos en la presente revisión rápida.

**g. Otros desenlaces.**

Entre otros desenlaces que podrían resultar relevantes, se tienen la calidad

de las inyecciones y las ventajas ergonómicas. Ambos desenlaces fueron evaluados por el estudio de Resik et al (14). No obstante, la valoración de la calidad de la inyección solo en términos del diámetro de la ampolla o la pérdida de la vacuna; dejando de lado la efectividad para evitar la enfermedad o reducir la incidencia de formas graves de la enfermedad podría conducir a error. Por otro lado, la valoración de las características ergonómicas de los métodos de vacunación intradérmica serían relevantes para una decisión, esta solo fue evaluada en los pacientes vacunados con alguno de los NFJI; por lo que no se puede concluir sobre su superioridad con respecto a la vacunación con jeringa y aguja.

## VI. CONCLUSIONES

- Respecto a la comparación entre la vacunación intradérmica con los dispositivos NFJI, versus la administración intradérmica con jeringa y aguja, solo se identificaron estudios con la vacuna BCG.
- Los estudios identificados no mostraron diferencia en la reacción inmune y tampoco mostraron problemas de seguridad relevantes. En consecuencia, desde el punto de vista de desenlaces relevantes para el paciente, la incorporación de los dispositivos NFJI no ofrecería un beneficio adicional relevante.
- Respecto a la comparación entre la vacunación intradérmica con dosis fraccional y la vacunación intramuscular con dosis completa, la evidencia sugiere que la respuesta inmune es menor con la dosis fraccionada; sin embargo, esta diferencia tiende a desaparecer con el tiempo. No obstante, no se tiene evidencia sobre desenlaces finales relevantes desde la perspectiva del paciente (eg. Mortalidad, incidencia de enfermedad, u hospitalizaciones).
- Además, se debe tener en cuenta que el cambio de brindar una dosis completa a brindar una dosis fraccionada a través de los dispositivos intradérmicos podría no ofrecer un beneficio tangible para la población.
- Es importante considerar que las acciones de vacunación deben estar orientadas al cierre de brechas e incremento de coberturas de vacunas trazadoras. En el país, el calendario nacional de inmunizaciones cuenta solo con la vacuna BCG que se administra por vía intradérmica a todo recién nacido y por otro lado, como parte del programa de vigilancia, prevención y control de la rabia en el Perú se cuenta con la vacuna antirrábica para humanos que se administra por vía intradérmica o intramuscular en situación post exposición.

## VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

JAZL formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. SGL supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y

revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

## **IX. FINANCIAMIENTO**

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

## X. REFERENCIAS

1. Vacunas e inmunización: ¿qué es la vacunación? [Internet]. [citado el 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
2. Vacunas e inmunización [Internet]. [citado el 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/vaccines-and-immunization>
3. Kim YC, Jarrahan C, Zehrung D, Mitragotri S, Prausnitz MR. Delivery systems for intradermal vaccination. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2012;351:77–112.
4. Yu C, Walter M. Needleless Injectors for the Administration of Vaccines: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [citado el 8 de abril de 2024]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565248/>
5. Logomasini MA, Stout RR, Marcinkoski R. Jet injection devices for the needle-free administration of compounds, vaccines, and other agents. *Int J Pharm Compd*. 2013;17(4):270–80.
6. Esquema regular de vacunación por etapas de vida en el Perú [Internet]. 2024 [citado el 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/22037-esquema-regular-de-vacunacion-por-etapas-de-vida-en-el-peru>
7. Johnson N, Phillips M. Rayyan for systematic reviews. *J Electron Resour Librariansh*. el 2 de enero de 2018;30(1):46–8.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. el 21 de septiembre de 2017;358:j4008.
9. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
10. Luchini C, Stubbs B, Solmi M, Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World J Meta-Anal*. el 26 de agosto de 2017;5(4):80–4.
11. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of

- recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
13. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 2020 Mar;119:126-135. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.10.014>. Epub 2019 Nov 9.
  14. Resik S, Tejeda A, Mach O, Sein C, Molodecky N, Jarrahan C, et al. Needle-free jet injector intradermal delivery of fractional dose inactivated poliovirus vaccine: Association between injection quality and immunogenicity. *Vaccine*. el 26 de octubre de 2015;33(43):5873–7.
  15. Geldenhuys HD, Mearns H, Foster J, Saxon E, Kagina B, Saganic L, et al. A randomized clinical trial in adults and newborns in South Africa to compare the safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine administration via a disposable-syringe jet injector to conventional technique with needle and syringe. *Vaccine*. el 8 de septiembre de 2015;33(37):4719–26.
  16. Bashorun AO, Badjie Hydera M, Adigweme I, Umesi A, Danso B, Johnson N, et al. Intradermal administration of fractional doses of the inactivated poliovirus vaccine in a campaign: a pragmatic, open-label, non-inferiority trial in The Gambia. *Lancet Glob Health*. febrero de 2022;10(2):e257–68.
  17. Ledgerwood JE, Hu Z, Gordon IJ, Yamshchikov G, Enama ME, Plummer S, et al. Influenza virus h5 DNA vaccination is immunogenic by intramuscular and intradermal routes in humans. *Clin Vaccine Immunol*. noviembre de 2012;19(11):1792–7.
  18. Resik S, Tejeda A, Lago PM, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba. *J Infect Dis*. el 1 de mayo de 2010;201(9):1344–52.
  19. Mohammed AJ, AlAwaidy S, Bawikar S, Kurup PJ, Elamir E, Shaban MMA, et al. Fractional doses of inactivated poliovirus vaccine in Oman. *N Engl J Med*. el 24 de junio de 2010;362(25):2351–9.
  20. Tejeda Fuentes A, de Armas López J, Silva Sosa M, Alemañy Bueno N, Carmenate García A, García González G, et al. [Reactogenicity associated to the intradermally administered inactivated poliovirus vaccine with a needle-free injector]. *Rev Cubana Med Trop*. 2011;63(1):38–43.
  21. Soonawala D, Verdijk P, Wijmenga-Monsuur AJ, Boog CJ, Koedam P, Visser LG, et al. Intradermal fractional booster dose of inactivated poliomyelitis vaccine with a jet injector in healthy adults. *Vaccine*. el 12 de agosto de 2013;31(36):3688–94.



22. Resik S, Tejeda A, Mach O, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, et al. Immune responses after fractional doses of inactivated poliovirus vaccine using newly developed intradermal jet injectors: a randomized controlled trial in Cuba. *Vaccine*. el 3 de enero de 2015;33(2):307–13.
23. Clarke E, Saidu Y, Adetifa JU, Adigweme I, Hydera MB, Bashorun AO, et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine when given with measles-rubella combined vaccine and yellow fever vaccine and when given via different administration routes: a phase 4, randomised, non-inferiority trial in The Gambia. *Lancet Glob Health*. agosto de 2016;4(8):e534-547.
24. Griffiths UK, Santos AC, Nundy N, Jacoby E, Matthias D. Incremental costs of introducing jet injection technology for delivery of routine childhood vaccinations: comparative analysis from Brazil, India, and South Africa. *Vaccine*. el 29 de enero de 2011;29(5):969–75.

**ANEXOS**
**Anexo 01. Estrategias de búsqueda**
**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed**

<b>Base de datos</b>	Medline	
<b>Plataforma</b>	PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>	03 de marzo de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta 03 de marzo de 2024	
<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
1	"Intradermal"[Title/Abstract] OR "intraderm*"[Title/Abstract]	19,913
2	"Vaccines"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[Title/Abstract] OR "Immunization"[MeSH Terms] OR "immun*"[Title/Abstract]	3,205,517
3	"Needleless"[Title/Abstract] OR "needle-less"[Title/Abstract] OR "needle-less"[Title/Abstract] OR Needlefree"[Title/Abstract] OR "needle free"[Title/Abstract] OR "needle free"[Title/Abstract] OR "NFJI"[Title/Abstract] OR "jet injector*"[Title/Abstract] OR "jet injector*"[Title/Abstract] OR "JI"[Title/Abstract] OR "Pharmajet"[All Fields] OR "Tropis"[All Fields] OR "Med-Jet"[All Fields] OR "Biojector"[All Fields] OR "LectraJet"[All Fields]	4,238
4	("Intradermal"[Title/Abstract] OR "intraderm*"[Title/Abstract]) AND ("Vaccines"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccin*"[Title/Abstract] OR "Immunization"[MeSH Terms] OR "immun*"[Title/Abstract]) AND "Needleless"[Title/Abstract] OR "needle-less"[Title/Abstract] OR "needle-less"[Title/Abstract] OR Needlefree"[Title/Abstract] OR "needle free"[Title/Abstract] OR "needle free"[Title/Abstract] OR "NFJI"[Title/Abstract] OR "jet injector*"[Title/Abstract] OR "jet injector*"[Title/Abstract] OR "JI"[Title/Abstract] OR "Pharmajet"[All Fields] OR "Tropis"[All Fields] OR "Med-Jet"[All Fields] OR "Biojector"[All Fields] OR "LectraJet"[All Fields]	192

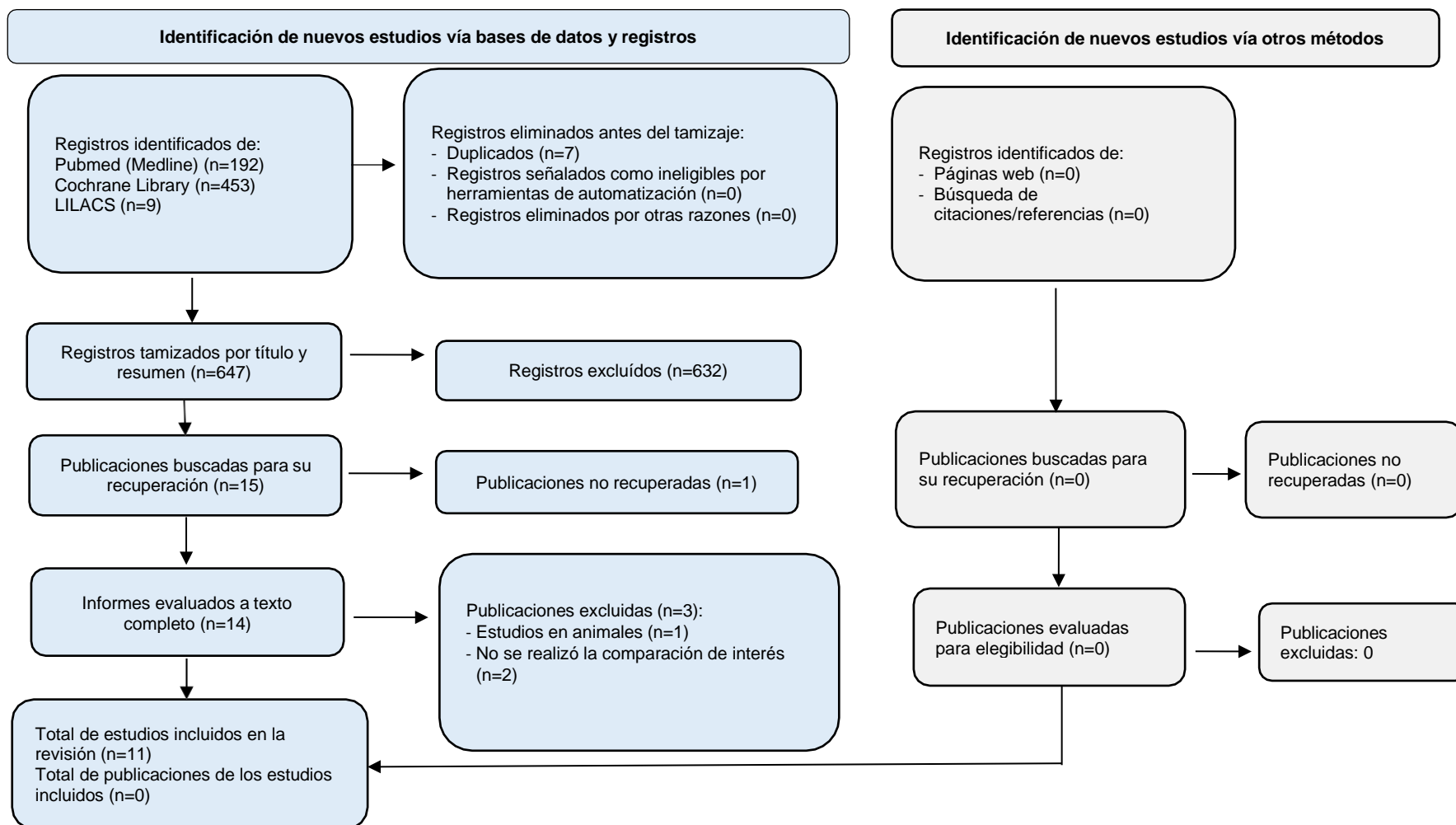
**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library**

<b>Base de datos</b>	The Cochrane Library	
<b>Plataforma</b>	-	
<b>Fecha de búsqueda</b>	03 de marzo de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta 03 de marzo de 2024	
<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
#01	MeSH descriptor: [Injections, Intradermal] explode all trees	855

#02	Intradermal	3,519
#03	device*	80,413
#04	adapter*	185
#05	deliver*	116,053
#06	#3 OR #4 OR #5	185,315
#07	#2 AND #6	441
#08	#1 OR #7	1,180
#09	Immunization[Mesh]	5,283
#10	Vaccination[Mesh]	17,360
#11	Vaccines[Mesh]	17,360
#12	immunization[tiab]	10,314
#13	vaccin*[tiab]	33,422
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	38,328
#15	#8 AND #14	453

**Tabla 3. Estrategias de búsqueda en LILACS**

<b>Base de datos</b>	LILACS	
<b>Plataforma</b>	Biblioteca Virtual en Salud	
<b>Fecha de búsqueda</b>	03 de marzo de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Hasta 03 de marzo de 2024	
<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
#01	Intradermal AND (device* OR adapter* OR deliver*)	23
#02	Vaccin* OR immun*	79,141
#03	01# AND 02	9

**Anexo 02. Flujograma de selección de estudios**

**Anexo 03.** Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados mediante el risk of bias (ROB)

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados de Cochrane (*Cochrane risk of bias tool for randomized trials 1.0, RoB 1.0*) según desenlaces:

Desenlace	Ítems del instrumento*						
	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
	Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Inmunogenicidad	?	-	-	?	?	+	+
Eventos adversos	?	-	-	?	?	+	+

\*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.