

Eficacia y seguridad de la vacuna influenza en niños: Detrás de la evidencia

Dr. Luis E. Vega-Briceño⁽¹⁾, Dra. María José Figueroa⁽²⁾, Dra. Leonor Jofré⁽³⁾.

1. *Pediatra Broncopulmonar. Hospital Padre Hurtado. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile*

2. *Departamento de Medicina Familiar. Pontificia Universidad Católica de Chile*

3. *Pediatra Infectóloga. Laboratorio de Microbiología Clínica. Instituto de Salud Pública de Chile*

Resumen

La infección por virus Influenza es una enfermedad respiratoria aguda que se asocia a una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. Todos los niños son susceptibles de desarrollar la infección, por lo que la mejor estrategia de prevención podría ser la vacunación universal pediátrica. Tradicionalmente, han sido reconocidos ciertos sujetos de mayor riesgo de desarrollar complicaciones. Si bien existe mucha evidencia que demuestra que la vacuna anti-influenza puede prevenir síntomas respiratorios, hospitalizaciones y muertes; recientemente, algunas publicaciones han mostrado resultados conflictivos revelando inconsistencias en las actuales indicaciones en términos de eficacia y efectividad. El presente artículo, revisa la evidencia publicada en torno a esta interesante controversia médica.

Palabras Claves: Vacuna influenza, eficacia, seguridad, niños.

INTRODUCCIÓN

El virus influenza es responsable de un elevado número de infecciones respiratorias a nivel mundial en todos los grupos de edad⁽¹⁾, siendo especialmente elevada esta infección en los niños⁽²⁾. Las tasas de morbilidad y mortalidad son elevadas entre personas mayores de 65 años, niños menores de 24 meses, y personas de cualquier edad con condiciones médicas asociadas que incrementen el riesgo de desarrollar complicaciones⁽³⁾. En los Estados Unidos (EUA), se registró más de 114.000 hospitalizaciones/año atribuidas a este virus en sólo una temporada⁽⁴⁾ y más de 36.000 muertes atribuidas a este virus durante 1990-1999⁽⁵⁾. Si bien la tasa de mortalidad en niños no es tan elevada como en adultos, en Gran Bretaña se estimó cerca de 3.000 muertes/año⁽⁶⁾ asociadas a influenza.

La enorme variabilidad antigénica que presenta este virus, hace que pese a los grandes esfuerzos en áreas de prevención, estas infecciones sigan produciendo un enorme impacto en términos de morbimortalidad a nivel mundial^(1,4). Parece fácil creer que la mejor estrategia de prevención contra el virus influenza es la vacunación anual. Esta vacuna -especialmente la trivalente- puede ser administrada a sujetos mayores de 6 meses (sin contraindicaciones) con el propósito de reducir su transmisión. Por ello, muchos países (incluido Chile) han incorporado nuevas recomendaciones de inmunización en niños, por lo que es importante conocer los argumentos que avalan o soportan estas conductas de impacto público⁽⁷⁾. Esta revisión, estudia la evidencia publicada en torno a eficacia, seguridad y costo-efectividad de la vacuna anti-influenza en niños.

NUEVOS GRUPOS DE RIESGO

Tradicionalmente, han existido grupos de alto riesgo de desarrollar infección grave por virus influenza (adultos mayores de 65 años, personal de salud, pacientes con enfermedades crónicas, consumo crónico de salicilatos y pacientes institucionalizados)⁽⁸⁾. De manera interesante, los niños en edad escolar han llamado la atención de muchos investigadores, siendo considerados como los principales vectores y responsables de la diseminación de esta enfermedad en la comunidad. Por otra parte, existen reportes que han revelado que los niños menores de 2 años tienen una elevada tasa de hospitalización asociada a influenza: 144-1038/100.000 casos en EUA⁽⁹⁾, siendo 1 de cada 1000 casos, niños sin patología previa reconocida. Esta elevada tasa de hospitalización es incluso más elevada que la observada en adultos mayores y ancianos. Algunos estudios nacionales han revelado que hasta el 60% de estas hospitalizaciones se producen en menores de 12 meses y curiosamente hasta el 75% de ellos no tenían los factores de riesgo tradicionales^(7,10,11).

Otro grupo de niños que ha llamado la atención, por el elevado número de casos que concentran, son los niños con asma bronquial, en quienes se reconoce que la principal causa de exacerbación respiratoria son las infecciones virales. Kondo y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo que evaluó la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) durante los primeros días de síntomas respiratorios asociado a influenza, con una lenta recuperación de la función pulmonar⁽¹²⁾. Muchas guías de manejo de asma recomiendan la vacunación a los niños con asma anualmente⁽¹³⁻¹⁵⁾.

PREVENCIÓN

La principal estrategia de prevención la constituye la vacunación anual. Países como Canadá⁽¹⁶⁾, Japón⁽¹⁷⁾ y Australia⁽¹⁸⁾, reco-

Correspondencia: Dr. Luis E. Vega-Briceño. Pediatra Broncopulmonar. Hospital Padre Hurtado. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Email: levega@puc.cl

miendan la vacunación sólo a pacientes con factores de riesgo tradicionales. Otros en cambio⁽¹⁹⁾, han ampliado sus recomendaciones hacia "nuevos" grupos de riesgo; es así como la Academia Americana de Pediatría de los EUA incorporó el año 2003 la vacunación universal a todos los niños sanos entre los 6 y 24 meses^(7,20). En Europa, en general aún no se recomienda la inmunización a los niños sanos. En 1982 se implementó en nuestro medio, el Programa Nacional de vacunación anti-influenza, dirigida principalmente a los grupos tradicionales de alto riesgo. De manera interesante, pocos años después, Chile exhibía las mejores tasas de cobertura antigripal en América Latina con 115 vacunados/1.000 habitantes⁽²¹⁾. El año 2004 se incorporó la vacunación anti-influenza a las mujeres embarazadas y a partir de enero del 2006, a los lactantes sanos entre 6 y 24 meses⁽²²⁾.

VACUNAS DISPONIBLES

Existen 3 tipos de vacunas anti-influenza disponibles: vacuna con virus vivo atenuado (VVA) de administración intranasal, vacuna con virus inactivo (VVI) y viriones, que contienen antígenos de superficie H y N⁽²³⁾. Las VVI son trivalentes, elaboradas a partir de fragmentos de virus o antígenos purificados (vacunas de sub-unidades). La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de diferentes vacunas inactivadas es similar⁽¹⁹⁾. La vacuna VVA es elaborada de una cepa adaptada al frío, con capacidad de replicación a 25°C e incapacidad de hacerlo en zonas de mayor temperatura como el tracto respiratorio inferior. Si bien en Chile, se encuentran disponibles la VVI y virosomales, se utiliza principalmente la VVI trivalente de administración intramuscular. La vacuna anti-influenza está contraindicada en menores de seis meses y en niños con antecedentes de anafilaxia demostrada al huevo o a dosis previas de la vacuna. Por la gran variación de antígenos de superficie de este virus, cada año debe elaborarse una vacuna distinta de acuerdo a la cepa circulante^(1,7).

EVIDENCIA ACTUAL

Eficacia/efectividad

Establecer un análisis de eficacia (prevención de enfermedad entre sujetos vacunados en estudios controlados) y efectividad (prevención de enfermedad entre sujetos vacunados en la comunidad) de la vacuna anti-influenza en niños es muy complejo. Para ello, deben de considerarse diversos factores como el tipo de diseño del estudio, principalmente en lo que se refiere al parámetro (*outcome*) empleado para medir eficacia; el año de realizado el estudio, principalmente para conocer si fue un año de alta o baja circulación de influenza; el país o la zona geográfica involucrada, principalmente porque muchos resultados locales no pueden ser extrapolados. La mayoría de estudios que han evaluado la eficacia/efectividad de la vacuna han empleado diferentes parámetros como prevención de síntomas respiratorios, prevención de influenza confirmado por laboratorio, prevención de neumonía, hospitalizaciones o muerte asociada o prevención de seroconversión. La eficacia/efectividad de la vacuna como prevención

de influenza confirmado por laboratorio es mucho más elevada que aquella en función a solamente síntomas, ya que esta incluye la infección por otros patógenos que evidentemente la vacuna no protege⁽²³⁾ (Tabla 1). Existen estudios observacionales de difícil interpretación y análisis^(24,25). Probablemente, la mejor evidencia para ser analizada sean los estudios que evalúan la eficacia de la vacuna mediante laboratorio o cultivos de secreciones respiratorias de pacientes vacunados. Se reconoce que la eficacia/efectividad de la vacuna anti-influenza varía según la edad del huésped, el tipo de vacuna y la concordancia (*match*) entre la cepa circulante y la contenida en la vacuna. Así por ejemplo, durante la temporada influenza 2003-2004 en el hemisferio norte se observó una baja eficacia de la vacuna, pues la circulación de una cepa A/Fujian no estaba contenida en la vacuna de esa temporada; sólo 12% de los virus aislados correspondieron a la cepa A/Panamá presente en la vacuna^(20,26).

Tanto VVI como VVA contienen serotipos influenza antigénicamente similares al serotipo recomendado anualmente. Durante el proceso de preparación de la vacuna VVI, los virus contenidos en la vacuna son incapaces de producir enfermedad (inactivados o muertos). La vacuna con VVA contiene formas atenuadas de virus por lo que potencialmente puede producir síntomas menores como rinorrea, congestión nasal, fiebre, odinofagia y está licenciada para ser usada en mayores de 2 años. Su seguridad no ha sido establecida en personas con enfermedades crónicas de elevado riesgo. La VVI tiene elevada eficacia (70-90%) en adultos menores de 65 años sin condiciones crónicas de base⁽²⁰⁾; sin embargo, su eficacia es muy variable en niños entre 6 meses y 15 años: 31-91% para influenza A y 45% para influenza B^(27,28). Existe pocos estudios que hallan evaluado la eficacia de esta vacuna en los menores de 2 años⁽²⁹⁻³¹⁾. Los estudios que compararon la eficacia de la VVI con la VVA han dado resultados inciertos. Jefferson y colaboradores evaluaron 14 estudios randomizados y controlados, concluyendo que las vacunas con VVA podrían ser más eficaces (79% vs. 65%) que las VVI en niños mayores de 2 años⁽²⁹⁾. Un meta-análisis que evaluó 13 ensayos randomizados, controlados con más de 80.000 niños sanos, concluyó que la vacuna antigripal redujo significativamente la tasa de infección confirmada por laboratorio, hasta en 75% en el grupo vacunado, sin existir claras diferencias entre los niños que recibieron VVA o VVI⁽³²⁾. Otros autores establecen conclusiones similares⁽³³⁾.

Tabla 1.- Eficacia y efectividad de la profilaxis anti influenza según el tipo de vacuna.

Resultados	Vacuna Virus Vivo Atenuado	Vacuna Inactivada
Eficacia	79% RR: 0.21 (0.08-0.52)	59% RR: 0.41 (0.29-0.59)
Efectividad	33% (48-92%) RR: 0.67 (0.62-0.72)	36% (24-46%) RR: 0.64 (0.54-0.71)

Se ha sugerido que la protección brindada por la vacuna anti-influenza podría ser diferente según la edad del niño⁽³⁰⁾, siendo menor en niños menores de 2 años. Un estudio bien diseñado, realizado en el Japón, evaluó a 175 niños menores de 24 meses a quienes administraron dos dosis de vacuna antigripal durante 3 temporadas de influenza, observándose una tasa de infección similar entre los vacunados y los no vacunados⁽³¹⁾. Jefferson y colaboradores publicaron recientemente una revisión sistemática hecha en niños menores de 16 años, en la cual se analizaron 51 estudios que evaluaron la eficacia (disminución de casos confirmados de influenza) y efectividad (disminución del número de síntomas gripales) de la vacuna⁽³⁴⁾. Según la mejor evidencia disponible (estudios clínicos randomizados controlados), la vacuna con VVA atenuado tendría una eficacia promedio de 82% y efectividad de 33%; sin embargo, esta vacuna no está aprobada para su uso en todos los niños (sólo en mayores de 2 años). En cuanto a la vacuna VVI, utilizada en Chile, se calculó una eficacia de 59% en comparación con la VVA (diferencia que no alcanzó a ser significativa).

Los niños mayores de 6 meses exhiben niveles protectores de anticuerpos anti-influenza luego de recibir el número de dosis recomendadas de vacuna. En años consecutivos, existe una variabilidad significativa de antígenos contenidos en la vacuna. Los niños menores de 9 años que reciben solo una dosis de vacuna durante su primera vacunación exhiben niveles bajos de anticuerpos respecto a su segundo año de vacunación, comparado con aquellos que recibieron correctamente sus dosis la primera vez^(35,36). La respuesta de anticuerpos post-vacuna en niños con condiciones crónicas puede ser inferior que la reportada en los niños sanos^(37,38). La respuesta en pacientes con asma es similar que los controles, incluso durante una exacerbación que requiera uso de esteroides sistémicos por pocos días⁽³⁹⁾. Un estudio randomizado que evaluó 5 temporadas consecutivas de influenza en EUA en niños entre 1 y 15 años, demostró que la vacunación anual redujo significativamente la tasa de influenza confirmada por laboratorio (77-91%)⁽⁴⁰⁾. Otro estudio limitado a un año reveló una eficacia de 56% entre sujetos sanos entre 3 y 9 años y 100% entre adolescentes⁽⁴¹⁾. Otro estudio, no controlado, con niños entre 2-6 años y 7-14 años con asma la eficacia de la vacuna fue 54% y 78% (empleando laboratorio) contra influenza A, respectivamente y 22 y 60% contra influenza B, respectivamente⁽⁴²⁾. Un estudio publicado que involucró a más de 30.000 niños entre 6 meses y 8 años correctamente vacunados, durante una temporada con mala concordancia (match), reportó una efectividad de 51% y 49% en 5000 niños entre 6 y 23 meses⁽⁴³⁾. Otro estudio con una muestra de tamaño similar, realizado la misma temporada pero con niños entre 6 y 21 meses reveló una efectividad de 87% evitando neumonía o visitas a médico por síntomas tipo influenza⁽⁴⁴⁾ (Tabla 2). Mucha evidencia sugiere que la efectividad puede incrementarse con la edad.

Muchos estudios han demostrado una reducción significativa en la incidencia de 30-44% de otitis media aguda (OMA) en niños entre 20 y 27 meses vacunados con VVI trivirica⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Sin embargo, algunos de estos trabajos presentan importantes

Tabla 2.- Evaluación del impacto socio-económico en relación a la profilaxis antiinfluenza.

Resultados Impacto socio-económico	Vacunar vs. no intervenir (Diferencia absoluta)
Ausentismo escolar	-4.23 (-6.81 - -1.65)
Hospitalización por IRB	-0.85 (-1.42 - -0.28)
Días de hospitalización	-0.01 (-0.0 - 0.05)

IRB: Infección respiratoria baja

limitaciones en su diseño como: tamaño muestral pequeño y no representativo, ausencia de aleatorización y ciego, por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados fácilmente. Un estudio publicado por Hoberman y colaboradores⁽⁴⁹⁾, randomizado, placebo, controlado, publicado el año 2003, evaluaron 786 niños entre 6 y 24 meses en un estudio randomizado 2:1, doble ciego, controlado durante dos temporadas consecutivas y seguimiento por 1 año, no encontrando diferencias en la incidencia de OMA o complicaciones relacionadas respecto al grupo placebo concluyó una eficacia (66%) de la vacuna similar al placebo en prevenir OMA. El desarrollo de OMA en niños es frecuentemente causado por una gran diversidad de virus; mas aun, no de rutina se emplean cultivos virales para establecer la etiología de una OMA en niños (Tabla 3).

Se han publicado algunos trabajos con información conflictiva en torno a asma y vacuna anti-influenza^(28,50,51). Un reciente estudio, randomizado, controlado y ciego que evaluó a 697 niños asmáticos entre 6 y 18 años durante dos temporadas de influenza, no demostró una disminución significativa en el número, severidad o duración de las exacerbaciones bronquiales respecto al grupo no inmunizado⁽⁵²⁾. Este estudio no determinó la eficacia de la vacuna en prevenir infección, sino sólo en evitar las exacerbaciones agudas de asma. En cuanto a los pacientes asmáticos, otra revisión sistemática reciente⁽⁶⁾, que incluyó 9 artículos (uno de ellos con 696 niños asmáticos), no encontró disminución estadísticamente significativa entre vacunación y disminución del riesgo de exacerbaciones asociadas a influenza (RD: 0.01; IC: 95% rango: 0.02 - 0.04); sin embargo, 2 estudios^(52,53), que incluyeron 2306 pacientes con asma no observó aumento de las exacerbaciones 2 semanas posterior a la administración de la vacuna (RD 0.00 IC 95% -0.02 a 0.02). Aunque sí se observó una leve asociación entre vacunación con virus vivo atenuado y aumento de la incidencia de sibilancias y admisiones hospitalarias en niños⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. En cuanto a otros parámetros de salud pública, se observó que la vacunación disminuyó el ausentismo escolar (RR: 0.41; rango: 0.07-0.27) en comparación al placebo o al cuidado estándar. Así también se observa impacto en disminuir la tasa de hospitalización, pero no disminuye los días de estadía hospitalaria, prescripción de antibióticos e impacto socio-económico⁽³⁴⁾. En relación a VVA, dos estudios randomizado, doble ciego, placebo controlado, que involucro a mas de 1600 lactantes y pre-escolares 15-71 meses evaluó

Tabla 3.- Prevención de casos secundarios, infección respiratoria baja y otitis media aguda en relación a la vacuna.

RESULTADOS PREVENCIÓN	Vacuna Virus Vivo Atenuado	Vacuna Virus Inactivado
Casos secundarios	No hay estudios	RR: 1.68 (0.56-4.99)
Infección respiratoria baja	RR: 0.16 (0.01-4.45)	RR: 0.3 (0.01-6.17)
Otitis media aguda	RR: 0.23 (0.01-5.51)	RR: 1.52 (0.1-23.76)
Dosis	2 dosis: 93% de eficacia 1 dosis: 73% de eficacia	Todos los estudios con 1 dosis

la eficacia de VVA mediante cultivos, encontrando una eficacia de 94% con dos dosis y 89% con una dosis^(57,58); mas aún, el uso de VVA se asoció con una disminución de OMA con necesidad de antibióticos. Otro estudio controlado bien diseñado demostró una eficacia de 85-89% en menores de 36 meses que asistían a sala cuna⁽⁵⁹⁾.

SEGURIDAD

Se han observado síntomas locales en 3-27% de los niños vacunados como dolor, eritema o edema en el sitio inyección y síntomas sistémicos en 4-16% (principalmente fiebre y coriza); la frecuencia de estos síntomas no difiere de los reportados en los niños que reciben placebo^(60,61). Respecto a seguridad, no se observaron eventos adversos serios en más de 250.000 niños menores de 18 años vacunados⁽⁶²⁾. Por su parte, en el grupo de niños menores de 24 meses, se ha reportado con baja frecuencia fiebre, exantemas urticariales o no especificados y convulsiones, siendo la mayoría de éstas asociadas a fiebre⁽⁶⁴⁾. Los autores de este estudio concluyen que la vacuna antigripal es bastante segura en los menores de 2 años. Otro estudio basado en los datos de vigilancia de eventos adversos a vacunas de EUA reportó 166 eventos adversos en menores de 2 años entre 1999 y 2003. Dentro de ellos destacan: Fiebre (35%), rash (35%), convulsiones (17%) y reacción en sitio de punción (17%), concluyendo que la VVI tiene buen perfil de seguridad, sugiriendo vigilar la ocurrencia de convulsiones⁽⁵²⁾.

COSTO-EFECTIVIDAD

Establecer comparaciones entre los diversos estudios económicos en torno a vacuna influenza no es tema fácil, pues muchos de ellos emplean diversas herramientas epidemiológicas como outcomes: costo, costo-efectividad, costo-beneficio, costo-utilidad. La mayoría de estudios concluyen que la vacunación reduce los costos asociados en salud, costos personales, ausentismo escolar o laboral. Un estudio nacional en EUA estimó un gasto anual 87.1 billones de dólares⁽⁶⁴⁾. Los estudios costo-efectividad entre adultos son distintos a los que involucran niños. Un estudio que involucró a más de 700 niños hospitalizados en un periodo de máxima circulación de virus influenza estimó un costo promedio de

13.159 dólares⁽⁶⁵⁾. La estrategia de vacunar a los sujetos de alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por influenza es más costo-efectiva que la estrategia de vacunación universal⁽⁶⁶⁾. Los estudios de calidad de vida coregada por edad sugieren que ambas vacunas VVI y VVA son igualmente efectivas en términos de costos. Las publicaciones que estiman costos y gastos en niños revelan un amplio rango de resultados, aunque en general sugieren su uso⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾.

CONCLUSIONES

A pesar de reconocer que los niños exhiben elevadas tasas de hospitalización y complicaciones, la vacunación universal como medida de salud pública, exhibe algunas inconsistencias. Parece existir acuerdo que la vacuna anti-influenza debe ser recomendada a ciertos grupos de riesgo, siendo su eficacia variable y distinta de su efectividad. Existen argumentos que demuestran que la tolerancia y seguridad a la vacuna anti-influenza observada en niños es buena. Existen estudios controlados que han demostrado que la vacuna anti-influenza es capaz de evitar episodios graves y reducir hospitalización al menos durante temporadas en que la vacuna se asemeja bien con la cepa circulante. Cada país debería evaluar sus propias políticas de vacunación considerando diseños de costo-beneficio, y así evitar importar recomendaciones de inmunizaciones. Se requiere mayores estudios -en forma urgente- para avalar su indicación como medida universal, ya que la mayoría de estudios publicados no han sido hechos en menores de 2 años.

REFERENCIAS

1. Monto AS. Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *Am J Med* 1995; 99: 245-275.
2. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impacto of respiratory virus infections on person with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.
3. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1986; 76: 761-5.
4. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
5. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-86.
6. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing Influenza in people with Asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008: CD000364.
7. Abarca K. Influenza: Vacunación a nuevos grupos etáreos. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 227-230.

8. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections on person with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.
9. Kempe A, Daley M, Barrow J. Implementation of Universal Influenza Immunization, Recommendations for Healthy Young Children: results of Randomized, Controlled Trial with Registry-Based Recall. *Pediatrics* 2005; 115: 146-154.
10. Vega-Briceño L, Platzer L, Oyarzun A, et al. Hospitalization due to influenza in children in Santiago, Chile, 2001-2005. *Rev Chilena Infectol* 2008;25:262-7.
11. Vega-Briceño L, Potin M, Bertrand P, et al. Clinical features of respiratory infections due to influenza virus in hospitalized children. *Rev Med Chil* 2005;133:911-8.
12. Kondo S, Abe K. The effects of Influenza virus infection of FEV1 in asthmatic children: the time-course study. *Chest* 1991; 100: 1235-1238.
13. Thorsteinsdottir B, Volcheck GW, Enemark Madsen B, et al. The ABCs of asthma control. *Mayo Clin Proc* 2008;83:814-20.
14. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008;63 Suppl 4:iv1-121.
15. www.ginasthma.com revisado el 15 de agosto del 2008.
16. Health Canada. Statement of influenza vaccination for the 2002-2003 season. *Can Commun Dis Rep* 2002; 28: 1-20.
17. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza *N Engl J Med* 2001; 344: 889-96.
18. Isaacs D. Should all Australian children be vaccinated against influenza? *Med J Aust* 2005; 182: 553-554.
19. Principi N, Esposito S. Pediatric influenza prevention and control. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 574-80.
20. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-6): 1-40.
21. van Essen G, Palache A, Forleo E, Fedson D. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21: 1780-5.
22. <http://epi.minsal.cl/epi/html/enfer/previnfluenza.htm> revisado el 05 de Marzo del 2006.
23. Nichol KL. Heterogeneity of influenza case definitions and implications for interpreting and comparing study results. *Vaccine* 2006; 24: 6726-8.
24. Simonsen L, Taylor TH, Viboud C, et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658-66.
25. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Newzill KM, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 337-44.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated influenza vaccination coverage among adults and children--United States, September 1, 2004-January 31, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 304-7.
27. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1608-16.
28. Ruben FL. Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 678-88.
29. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365: 773-80.
30. Zangwill KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 189-97.
31. Maeda T, Shintani Y, Nakano K, Terashima K, Yamada Y. Failure of inactivated influenza A vaccine to protect healthy children aged 6-24 months. *Pediatr Int* 2004; 46: 122-5.
32. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005; 23: 2851-61.
33. Beyer W, Palache A, de Jong J, Osterhaus A. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002; 20: 1340-53.
34. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing Influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; CD004879.
35. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis* 2006; 194: 1032-9.
36. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: are identical antigens necessary for priming? *Pediatr* 2006; 118: e570-8.
37. Bell TD, Chai H, Barlow B, Daniels G. Immunization with killed influenza virus in children with chronic asthma. *Chest* 1978;73:140-5.
38. Groothuis JR, Lehr MV, Levin MJ. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine* 1994; 12: 139-41.
39. Park CL, Frank AL, Sullivan M, et al. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatr* 1996; 98: 196-200.
40. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 733-40.
41. Clover RD, Crawford S, Glezen WP et al. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J Pediatr Dis* 1991; 163: 300-4.
42. Sugaya N, Jerome K, Ishida M, et al. Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 1994; 272:1122-6.
43. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, et al. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics* 2005; 116: 153-9.
44. Allison MA, Daley MF, Crane LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr* 2006; 149:755-62.
45. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-7.
46. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 445-8.
47. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.
48. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lambertini L, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis* 2002;35:168-74.
49. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1608-1616.
50. Bueving H, Bernsen R, Jongste J, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 488-93.
51. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138: 306-10.
52. Bueving H, Bernsen R, De Jongste J, Van Suijlekom L, Rimmelzwaan SG, Osterhaus A, Rutten-Val Molken M, Thomas S, Van Der Wouden J. Influenza Vaccination in children with asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 169(4): 488-93.
53. Castro M. American Lung Association Asthma Clinical Research Centres. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001; 345: 1529-1536.
54. Fleming DM, Crovar P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Oymark K, García ML, Krygier A, Costa H, Heininguer U, Pregaldini JL, Cheng S, Skinner J, Ratmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine trivalent with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Ped Infect Dis J* 2006; 25: 860-869.
55. Ashkenazy S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, Mc Kuth DD, Klemola T, Bielek J, Kürh J, Bujnauský T, Dessgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Ped Infect Dis J* 2006; 25: 870-879.
56. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Block SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM. CAIV-T Comparative Efficacy Study=Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356: 685-696.
57. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.
58. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136: 168-75.
59. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118: 2298-312.
60. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.
61. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lambertini L, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 168-74.
62. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1608-16.
63. Van Essen G, Palache A, Forleo E, Fedson D. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21: 1780-5.
64. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25: 5086-96.
65. Keren R, Zaoutis TE, Saddleire S, et al. Direct medical cost of influenza-related hospitalizations in children. *Pediatr* 2006; 118: e1321-7.
66. Seltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine* 2005; 23: 1004-14.
67. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000; 106: 973-6.
68. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 1999; 103: e73.
69. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics* 2001; 108: E24.
70. Dayan gh, Nguyen vh, debbag r, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine* 2001; 19: 4204-13.