

Infección por el virus influenza en la infancia. ¿Deberían ampliarse las indicaciones de la vacuna antigripal?

A. Escribano Montaner^a y J.R. de Juanes Pardo^b

^aUnidad de Neumología Infantil. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^bServicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid. España.

Introducción

La gripe, descrita por Hipócrates en el año 400 a.C., es una enfermedad aguda transmisible, muy contagiosa, de propagación rápida, que provoca problemas importantes en la población. Su incidencia es muy alta y puede manifestarse de forma esporádica, epidémica o pandémica y afectar a cualquier grupo de edad. En la infancia, durante las epidemias, el 40% de los preescolares y el 30% de los escolares pueden padecerla¹, actuando además como vectores de la enfermedad, en sus hogares y en el resto de la comunidad, dado que, mientras que los adultos eliminan un pequeño número de virus durante pocos días, los niños dispersan grandes cantidades durante 2 semanas² creando una onda epidémica que precede al pico de máxima incidencia de la infección en toda la población^{3,4}.

Hasta ahora, se recomendaba la vacunación antigripal anualmente a todas las personas mayores de 6 meses que presentaran una patología crónica capaz de incrementar el riesgo de complicaciones por esta enfermedad, y a aquellas que pudieran transmitir el virus a pacientes de alto riesgo⁵⁻⁷. Sin embargo, el calendario vacunal propuesto en 2003, en EE.UU., por el Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics, contempla también la posibilidad de vacunar, de forma habitual, a todos los niños sanos de entre 6 y 23 meses de edad⁸.

Al hilo de esta recomendación, dado que esta posibilidad no se contempla en el calendario de nuestro país⁹, hemos creído oportuno analizar la importancia de la gripe en la población infantil, en la que es habitual que esta enfermedad se perciba como una afección banal, y destacar el relevante papel que desempeñan los niños en la transmisión de la infección, la eficacia de su prevención, los tipos de vacunas a utilizar y la idoneidad, o no, de ampliar las recomendaciones en este grupo de edad.

Características del virus de la gripe

El virus influenza tiene unas características que lo hacen diferente de los demás virus respiratorios:

– Es el único capaz de causar epidemias anuales recurrentes que afectan a millones de personas y generan un importante coste sanitario y social. Ha provocado graves pandemias que han diezmando a poblaciones enteras, como la producida entre los años 1918 y 1919, una de las más mortíferas mundialmente, o las que sucedieron en 1957, 1968 y 1977.

– Es el virus que con mayor frecuencia predispone a neumonías bacterianas graves, fundamentalmente neumocócicas, quizá porque altera el aclaramiento pulmonar de *Streptococcus pneumoniae*¹⁰ y de este modo aumenta la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria tras la exposición a este patógeno.

– Es epidemiológicamente único dado que algunas de sus cepas (virus influenza A), al cambiar regularmente su revestimiento antigénico, necesitan utilizar como reservorio huéspedes animales para intercambiar sus serotipos entre sí. Estos cambios explican tanto la gravedad y la extensión de algunos brotes epidémicos, ya que la mayor parte de la población no dispone de anticuerpos protectores frente a ellos¹¹, como la difícil erradicación de la infección puesto que el principal reservorio de todos los subtipos conocidos del virus A son las aves acuáticas, que tienen una gran habilidad para saltarse las barreras de especie del huésped¹².

Las epidemias anuales proceden de 1 o 2 cepas predominantes. En la actualidad, además de los virus influenza B, están circulando los subtipos H1N1 y H3N2 del virus influenza A, pudiendo predominar cualquiera de ellos en cualquier momento o lugar, en cualquier país o continente y en cualquier año, lo que dificulta mucho la predicción del serotipo o de la gravedad de la gripe en cada estación¹².

Expresión clínica de la infección gripal en la infancia

Aunque en la mayoría de los casos la sintomatología es la clásica respiratoria aguda, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas. En los niños más peque-

Correspondencia: Dra. A. Escribano.
Santa Teresa, 8, 2.º. 46110 Godella. Valencia. España.
Correo electrónico: aescribano@separ.es

Recibido: 16-10-2003; aceptado para su publicación: 11-11-2003.

ños la neumonía y la otitis media son complicaciones frecuentes debido a la pérdida de la función ciliar y a la descamación de la capa epitelial provocada por el virus gripal. Estos cambios facilitan la adhesión de las bacterias a las células respiratorias y su penetración posterior a través del epitelio dañado o, en el caso del oído medio, a través de la trompa de Eustaquio, como consecuencia de la obstrucción del drenaje normal¹³.

La neumonía puede ser un proceso primariamente vírico, pero lo más frecuente es que se deba a una sobreinfección bacteriana facilitada por la lesión epitelial. En estos casos, su gravedad y mortalidad son muy elevadas^{14,15}.

La otitis media aguda puede encontrarse hasta en el 25% de los casos de gripe¹⁶, tratándose también de una etiología relativamente común. Así, en un estudio sobre 456 niños afectados de otitis media aguda con edades comprendidas entre 2 meses y 7 años, 186 casos fueron de etiología vírica, el 42% por el virus influenza A y un 74% por el virus respiratorio sincitial (VRS)¹⁷. Estos hallazgos, junto a otras aportaciones previas¹⁸⁻²⁰ que demuestran que la vacuna antigripal disminuye la incidencia de esta patología en lactantes y niños, llevan a algunos autores a pensar que la disponibilidad de vacunas efectivas contra los principales virus respiratorios reduciría sustancialmente esta complicación²¹.

Otras manifestaciones habituales del virus influenza son los síntomas de hiperreactividad bronquial que acontecen tras o durante la infección gripal, tanto en niños sanos como en asmáticos. Hay algunos trabajos interesantes al respecto. Eriksson et al²² estudiaron durante 2 estaciones sucesivas (noviembre-diciembre de 1993 y marzo-abril de 1995) a 292 niños hospitalizados por influenza A valorando la incidencia de sibilancias postinfecciosas a lo largo del año posterior a su ingreso. Observaron que hasta el 60% presentó al menos 2 episodios broncoobstructivos, el 15% de los cuales requirieron ingreso. Neuzil et al²³, por su parte, valoraron el consumo de antibióticos, las visitas al pediatra y las tasas de hospitalización por problemas cardiopulmonares que precisaron los niños asmáticos durante todas las epidemias gripales ocurridas a lo largo de 19 años consecutivos (1974-1993). Para delimitar el verdadero papel del virus influenza, compararon estos datos con los recogidos durante los períodos colindantes a cada estación gripal, en los que son habituales las infecciones por el VRS. Comprobaron que, fuera cual fuera la edad, los niños asmáticos precisaban un mayor número de visitas al pediatra y de ciclos de antibióticos, mientras que los menores de 3 años requerían también más hospitalizaciones. En estos últimos, el virus influenza llegó a provocar el 3% del total anual de las hospitalizaciones por patología cardiopulmonar. Dichos autores estimaron que entre 9 y 19 visitas y 13 a 15 prescripciones de antibióticos por cada 100 niños con asma se debieron a esta infección potencialmente prevenible con la vacuna. Por último, Kramarz et al²⁴ estudiaron las exacerbaciones sufridas por niños asmáticos de 1-6 años de edad, en el curso de 3 estaciones epidémicas de gripe (1993-1994, 1994-1995 y 1995-1996), durante las 2 semanas previas y posteriores a la recepción de la vacuna antigripal. En su trabajo se demuestra una efectividad preventiva de la

vacuna del 59 al 78%, así como una disminución de la incidencia de exacerbaciones de entre el 22 y el 41%.

En los niños más pequeños la infección gripal puede ser especialmente grave y expresarse como un proceso séptico con shock, asociado ocasionalmente a crup o neumonía. Dagan y Hall²⁵ y Kao et al²⁶ hacen hincapié en la frecuencia de estas manifestaciones en los lactantes. Los primeros diagnosticaron a 12 niños menores de 3 meses, en el curso de 2 epidemias de influenza A, que manifestaron su enfermedad como una sepsis clínica²⁵. Los segundos estudiaron a 37 niños menores de 1 año ingresados durante la epidemia gripal de 1997-1998 con la sospecha de sepsis o meningitis y detectaron el virus influenza A en todas las muestras faríngeas obtenidas²⁶.

Entre las posibles complicaciones de la gripe, el síndrome de Reye es una grave enfermedad, ligada especialmente a la infección por influenza B, que suele asociarse con la utilización de aspirina u otros salicilatos. Otras complicaciones poco frecuentes incluyen la radiculopatía periférica de Guillain-Barré, encefalopatías, miocarditis y/o pericarditis^{11,16}. La asociación de encefalitis o encefalopatía con infección gripal puede ser importante, tal como se demostró en un estudio multicéntrico llevado a cabo en 94 hospitales pediátricos de Hokkaido (Japón), durante 5 períodos epidémicos sucesivos (1994-1999), en el que se detectaron 64 casos en niños menores de 4 años, de los que 28 (43,8%) fallecieron y 13 (20,3%) presentaron secuelas neurológicas. Estos hallazgos llevan a los autores a proponer la vacunación de los niños de menor edad para prevenir las devastadoras consecuencias de la enfermedad²⁷.

Importancia de la infección gripal en la infancia

En la edad pediátrica es difícil tabular el efecto beneficioso de una vacuna antiviral. Los datos sobre mortalidad utilizados habitualmente para estimar el efecto de la vacunación en los adultos son indicadores poco sensibles en los niños²⁸, y en la infancia la contribución de otros virus, como el VRS, a la morbilidad de ciertas patologías respiratorias es mucho mayor²⁹. A pesar de estas dificultades, los datos aportados por estudios poblacionales durante las epidemias gripales evidencian a esta edad un incremento, mayor de lo esperado, tanto del número de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria aguda³⁰ como del de consultas extrahospitalarias³¹. Por otra parte, existe la convicción entre los pediatras de que a menor edad, mayor es el riesgo de padecer una infección grave por el virus influenza, y que los lactantes, aunque sean sanos, sufren mayor número de complicaciones infecciosas y no infecciosas que los niños mayores o los jóvenes adultos^{32,33}.

Recientemente algunos estudios han confirmado estas impresiones. Por ejemplo, Neuzil et al³⁴, en un trabajo complementario al citado anteriormente, evalúan los mismos parámetros ya descritos pero en niños sanos. Comprueban que durante las epidemias gripales se produce un llamativo incremento de todos ellos, sea cual sea la edad, pero fundamentalmente en los menores de un año, en los que el aumento de la tasa de hospitalizaciones es similar al observado en el grupo de adul-

tos de riesgo en los que se recomienda la vacunación. Concluyen que el efecto de la gripe en la infancia podría estar infravalorado si sólo se tiene en cuenta la morbilidad individual, y que la vacunación antigripal debería contemplarse en los niños más pequeños.

Este grupo de investigadores analiza también lo que sucede en niños de alto riesgo –asmáticos en tratamiento o afectados de otras enfermedades crónicas (broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, inmunodeficiencias, cardiopatías, cáncer, diabetes, etc.)²³-. Comprueban que en todos ellos, independientemente de su edad, se produce un exceso de hospitalizaciones, pero que en los menores de 1 año las tasas superan de 2 a 4 veces las alcanzadas por los niños sanos de la misma edad, equiparándose a las detectadas en personas mayores con condiciones de alto riesgo. Detectan un incremento del número de visitas (del 10-20%) durante la estación epidémica y un aumento de ciclos de antibióticos (entre el 6 y el 14%), lo que significa de 7 a 12 visitas más y de 5 a 7 cursos de antibióticos adicionales entre 100 niños de la misma población, sin condiciones de riesgo²³. Coinciden con otros autores en que la infección por el virus influenza es más grave, aunque no más frecuente, en los niños con patologías subyacentes y que se deben apoyar las recomendaciones sobre vacunación en todos los niños de riesgo³⁵.

Izurieta et al³⁶, por su parte, tratan de evaluar si los niños más pequeños, aunque sean sanos, tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones y hospitalización durante la infección gripal. Realizan un estudio de 5 años de duración y para valorar el verdadero papel del virus de la gripe respecto al VRS, tan importante a esta edad, limitan el tiempo de estudio a las etapas en las que la circulación del virus influenza predomina sobre aquel. Seleccionan todos los períodos de 2 o más semanas en que se detecta, al menos, el 5% del número total de los aislamientos estacionales del virus gripal y menos del 5% de los tests positivos para VRS. Con este método comprueban que los menores de 2 años afectados por la gripe requieren hasta 12 veces más hospitalizaciones que los niños de 5-17 años de edad, sin condiciones de riesgo (231 frente a 19/100.000 persona-mes), aproximándose a las tasas detectadas en los niños mayores con patologías crónicas o antecedentes de alto riesgo (386/100.000 y 216/100000 persona-mes, respectivamente). Concluyen que debería considerarse de forma regular la vacunación frente al virus influenza en los niños menores de 2 años.

En un trabajo similar, Sugaya et al³⁷ estudian el impacto de la epidemia de gripe del año 1997-1998 en el número de las hospitalizaciones. Demuestran que 26,3% de todos los ingresos de pacientes menores de 15 años obedecían a una infección por el virus influenza tipo A (H3N2) y que en 7 inviernos sucesivos, desde 1991 a 1998, el 14% de todas las admisiones se asociaban a esta infección, siendo el 75% de los ingresados niños previamente sanos, con una media de edad de 4,4 años.

Desde otra perspectiva, Glezen et al¹⁶ valoran el riesgo de contraer una infección gripal durante el primer año de edad. Realizan un seguimiento semanal a 209 niños sanos durante sus primeros 12 meses de vida y ob-

servan que la tercera parte sufre esta enfermedad, que sólo 26 de las 69 infecciones se producen antes de los 6 meses de edad y que los procesos más graves se acumulan en la última mitad del primer año. En vista de ello recomiendan el inicio de la vacunación activa a partir de los 6 meses, combinándola con la inmunización a las mujeres embarazadas.

Implicaciones de la vacunación infantil

En 1970 la vacunación, en la ciudad de Tecumseh, de niños escolares frente al virus influenza demostró proteger no sólo a los niños de esa ciudad sino también al resto de los ciudadanos adultos³⁸. Luego otros estudios indicaron que la vacunación reducía no sólo la incidencia de la enfermedad sino la mortalidad y el número de hospitalizaciones. A pesar de ello, la mayor parte de los programas en los países desarrollados están dirigidos a las personas de la tercera edad. En Japón, sin embargo, entre 1962 y 1987 se vacunó a la mayor parte de la población escolar. Durante más de una década la vacunación antigripal fue obligatoria, desde 1987 se hizo voluntaria y en 1994 se suspendió ante las dudas surgidas sobre su efectividad^{39,40}; desde este momento las tasas de vacunación cayeron a niveles muy bajos. Los resultados globales de esta experiencia han sido evaluados recientemente por Reichert et al³⁹. Los autores analizan, desde 1949 a 1998, las tasas de mortalidad mensual por neumonía y gripe comparando los resultados obtenidos en Japón con los de EEUU, en relación con el censo de vacunados. Evidencian un efecto positivo de la vacunación frente a la gripe en el Japón que no se da en EE.UU. y que se refleja en un descenso de la mortalidad (3 a 4 veces menor en el primero que en el segundo) mientras duró la campaña vacunal. La vacunación de los niños japoneses previno de 37.000 a 49.000 muertes/año y cerca de una muerte por cada 420 niños vacunados. Con ello llegan a la conclusión de que la vacunación de los niños escolares provee protección y reduce significativamente la mortalidad entre las personas mayores, por lo que cabría reconsiderar las recomendaciones de uso de las vacunas, inactivadas o atenuadas, tanto en los niños como en los adultos.

Según lo reseñado hasta ahora, una vez estudiados los beneficios, riesgos, consecuencias económicas y cuestiones logísticas que comportaría esta práctica, nos parecen adecuadas las últimas recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention de EE.UU. y creemos que se debería proponer la inmunización de todos los niños mayores de 6 meses con factores de riesgo y, siempre que se pudiera, de todos los niños sanos con edades comprendidas entre los 6 y 23 meses de edad⁵.

Tipos de vacuna

Actualmente, la mayoría de las vacunas están preparadas con virus inactivados cultivados en huevo, pudiendo ser de virus enteros (viriones completos), virus fraccionados o antígenos de superficie (subunidades). Los primeros no están indicados en niños por la posibilidad de un incremento de reacciones febriles posvacunales⁴¹.

El continuo cambio del virus hace necesaria la vacunación anual. Cada año, la Organización Mundial de la Salud organiza 2 reuniones de expertos en gripe para decidir las cepas que deben incluirse en la composición de las vacunas: en febrero para las recomendaciones del hemisferio norte (campana octubre de 2002-abril de 2003) y en septiembre para el hemisferio sur (campana mayo-octubre 2003). La vacuna utilizada en la última campana 2003-2004 para el hemisferio norte constaba de 2 virus A y uno B: A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like strain; A/Moscow/10/99 (H3N2)-like strain –similar a A/Panama/2007/99 (H3N2)- y B/Hong Kong/330/2001-like strain.

Dosificación

Las dosis y pautas de la vacuna antigripal varían según la edad. Los menores de 35 meses deben recibir 0,25 ml, mientras que en los mayores de 3 años la dosis es de 0,50 ml. Asimismo, los niños menores de 8 años que van a ser vacunados por primera vez deben recibir 2 dosis con un intervalo de 4 semanas^{42,43}. Cada dosis debe contener, al menos, 15 g de hemaglutinina de cada una de las cepas seleccionadas en la vacuna y el lugar de administración recomendado en niños de corta edad es la cara anterolateral del muslo.

Tipo de vacunas a utilizar

Las vacunas inactivadas frente a la gripe son inmunógenas y su seguridad está comprobada en todas las edades. El efecto adverso más frecuente es la aparición de eritema en el lugar de la inyección los 2 primeros días tras la vacunación y, más raramente, fiebre, astenia o discretos dolores musculares^{44,45}.

Dados los efectos positivos de la vacuna antigripal en la población infantil^{19,34}, se podría potenciar su uso y eficacia utilizando, por un lado, vacunas que replicaran la propia infección y buscando, por otro, vías de administración que evitasen la desagradable experiencia anual de los inyectables. Esto se podría lograr con las vacunas atenuadas. Este tipo de vacunas induce una respuesta de tipo celular y humoral en el tracto respiratorio inferior y superior. Tienen poder infectante, por lo que son muy inmunógenas, pero no producen la enfermedad⁴⁶. A pesar de ello se ha comentado la posibilidad de que pudieran desencadenar epidemias⁴⁷.

Las primeras vacunas atenuadas comenzaron a desarrollarse a partir de 1960. Alexandrova et al⁴⁸ consiguieron una cepa capaz de crecer a 25 °C, a diferencia de las temperaturas de crecimiento del virus salvaje (38-39 °C). Se probaron en adultos jóvenes y en niños entre 1 y 6 años, mediante 2 dosis por vía intranasal. Posteriormente Rudenko et al^{49,50} mejoraron las cepas vacunales y desarrollaron vacunas bi y trivalentes con tasas de respuesta elevadas. Los estudios de Maasab⁵¹ lograron la atenuación de virus gripales y posteriormente el grupo de este mismo autor⁵² comunicó buenos resultados con vacunas atenuadas adaptadas al frío.

Hoy día se cuenta con una vacuna trivalente con 2 subtipos del virus A y uno del virus B, cuya eficacia ha

sido ampliamente constatada⁵³ e incluso incrementada con la utilización de una segunda dosis^{34,54}. La Food and Drug Administration estadounidense aprobó su uso en junio de 2003, pero sólo para población sana, de 5-49 años⁵⁵. Aunque parecería la más idónea para la población infantil al ser de cómoda aplicación (intranasal), producir una respuesta importante de anticuerpos IgA, IgG e IgM en las secreciones nasales de los niños vacunados⁵⁶ y mantener su fenotipo y, por lo tanto, sin capacidad de transmisión a personas inmunodeprimidas en contacto con los vacunados⁴³, un reciente metaanálisis sobre la eficacia comparativa entre vacunas inactivadas y vivas en niños y adultos no demuestra ningún incremento de beneficio con estas últimas⁴⁷.

No queremos finalizar sin recordar que, si se quiere abordar un problema de salud pública de primera magnitud como es la gripe, se deberán controlar mejor la eficacia y la efectividad de las campañas de vacunación, incluyendo en ellas a la población infantil sana, que es el principal grupo de transmisión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, Piedra PA, Clower RD, Couch RB. Age distribution of patients with medically attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1: comparison to age specific infection rates, 1978-89. *Am J Epidemiol* 1991; 133:296-304.
2. Frank A, Taber L, Wells C, Glezen WP, Paredes A. Pattern of shedding of mixoviruses and paramixoviruses in children. *J Infect Dis* 1981;144:433-41.
3. Longini JM, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. *Am J Epidemiol* 1982;115:736-51.
4. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Foy HM. Influenza virus infection in Seattle families, 1975-1979. Study design, methods and the occurrence of infections by time and age. *Am J Epidemiol* 1982;116: 212-27.
5. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002;51(RR-3):1-31.
6. Influenza. En: Peter G, editor. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997; p. 307-15.
7. Nicholson KG, Snacken R, Palache AM. Influenza immunization policies in Europe and the United States. *Vaccine* 1995;13:365-8.
8. Committee on Infectious Diseases 2002-2003. Recommended childhood and adolescent immunization schedule-United States, 2003. *Pediatrics* 2003;111:212.
9. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58:257-62.
10. LeVine AM, Koeningsknecht V, Stark JM. Decreased pulmonary clearance of *S. pneumoniae* following influenza A infection in mice. *J Virol Methods* 2001;94:173-86.
11. Malhotra A, Krilov LR. Influenza and respiratory syncytial virus. Update on infection, management and prevention. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:353-72.
12. Cox N, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
13. Glezen WP. Prevention of acute otitis media by prophylaxis and treatment of influenza virus infections. *Vaccine* 2000; 19(Suppl 1):56-8.
14. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:784-9.

ESCRIBANO MONTANER A, ET AL. INFECCIÓN POR EL VIRUS INFLUENZA EN LA INFANCIA.
¿DEBERÍAN AMPLIARSE LAS INDICACIONES DE LA VACUNA ANTIGRIPEAL?

15. Mossad SB. Underused options for preventing and treating influenza. *Cleveland Clin J Med* 1999;66:19-23.
16. Glezen WP, Taber LH, Frank A, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1065-8.
17. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260-4.
18. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-8.
19. Clemmets 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.
20. 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 vaccines in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
21. Hekkinen T. The role of respiratory viruses in otitis media. *Vaccine* 2000;19(Suppl 1):51-5.
22. Eriksson M, Benet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:193-7.
23. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
24. Kramarz P, De Stefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis EI, et al. Vaccine Safety Datalink Team. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
25. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:218-21.
26. Kao HT, Huang YC, Lin TY. Influenza A virus infection in infants. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:105-8.
27. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M. Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Pediatr Int* 2000;42:192-6.
28. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *An J Public Health* 1997;87:1944-50.
29. Fisher RG, Gruber WC, Edwards KM, Reed GW, Tollefson SJ, Thomson JM, et al. Twenty years of outpatient respiratory syncytial virus infections: a framework for vaccine efficacy trial. *Pediatrics* 1997;99:E7.
30. Couch RB, Kasel JA, Glezen WP, et al. Influenza: its control in persons and populations. *J Infect Dis* 1986;153:431-40.
31. Glezen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children: relationship to other respiratory agents. *JAMA* 1980;243:1345-9.
32. Glezen WP. Considerations of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1980;2:408-20.
33. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza in children: a retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008-16.
34. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
35. Hayden GF, Frayha H, Kattan H, Mogarri I. Structured guidelines for the use of influenza vaccine among children with chronic pulmonary disorders. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:895-9.
36. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
37. Sugaya N, Mitamura K, Nirasawa M, Takahashi K. The impact of winter epidemics of influenza and respiratory syncytial virus on paediatric admissions to an urban general hospital. *J Med Virol* 2000;60:102-6.
38. Monto AS, Davenport FM, Naiper JA, Francis T Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis* 1970;122:16-25.
39. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen P, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
40. Tango T, Santomi H, Mori H, Yamaoka K. Efficacy of influenza vaccination-the detection of a seeming efficacy. *Nippon Koshu Eisei* 1990;37:967-78.
41. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 5th ed. Atlanta: CDC, 1999; p. 247-64.
42. American Academy of Pediatrics. Recommended childhood and adolescent immunization schedule-United States, 2003. *Pediatrics* 2003;111:212. Disponible en: <http://www.aap.org/policy/0212.html>
43. De Juanes JR, Arrazola MP. Vacunas inactivadas de la gripe. *Vacunas: Investigación y Práctica* 2002;3:47-50.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 2002;51(RR-03). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/htm>
45. Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers on influenza vaccine and Guillen-Barre syndrome (GBS). Disponible en: www.cdc.gov/nip/vacsafe/vaccinesafety/hottopics/gbs.htm
46. Reina J. Vacunas atenuadas (cold-adapted) de la gripe. *Vacunas: Investigación y Práctica* 2002;3:51-61.
47. Beyer WE, Palache AM, De Jong JC, Osterhaus AD. 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.
48. Alenxandrova G, Smorodintsev A. Obtaining of an additionally attenuated vaccinating cryophilic influenza strain. *Rev Roum Infrmicrobiol* 1965;2:179-89.
49. Rudenko L, Ramires A, Barro M. Vaccination properties of live recombinant influenza types A and B used separately and in combination in children of 3-14 years. *Vorp Virusol* 1991;36:474.
50. Rudenko L, Slepishkin A, Monto A. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccine in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Rusia. *J Infect Dis* 1993;168: 881-7.
51. Maasab HF. Plaque formation of influenza virus at 25 °C. *Nature* 1968;219:645-6.
52. Maasab HF, Deborde DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine* 1985; 3:355-69.
53. Ruiz Contreras J. Vacuna intranasal frente a la gripe. En: Campins M, Moraga FA, editores. *Vacunas* 2001. Barcelona: Proust Science, 2001; p. 173-9.
54. Belshe RB, Gruber WG, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000;181:1133-7.
55. FDA. First nasal mist flu vaccine approved. *FDA News*, 2003, 17 June. Disponible en: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00913.html
56. Murphy BR, Nelson DL, Wryght PF, Tiemey EL, Phelan MA, Chanock RM. Secretory and systemic immunological response in children infected with live attenuated influenza A virus vaccines. *Infecc Immun* 1982;36:1102-8.