

Nuevas indicaciones de la vacuna inactivada antigripal en la población infantil (2004-2005)

J. Reina

Centro Referencia Gripe Illes Balears. Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la población infantil es la que presenta las mayores tasas de ataque gripales en todos los países y temporadas epidémicas, oscilando entre el 15-42%. En diferentes temporadas gripales, las tasas anuales de niños que acuden a las consultas médicas a causa de la gripe oscila entre el 6-29%. La gripe y sus complicaciones determinan un incremento del 10-30% en el número de tratamientos antibióticos que se prescriben a la población infantil durante la temporada gripal. Los porcentajes actuales de vacunación antigripal en la población infantil son muy bajos, a pesar de que el riesgo de hospitalización por complicaciones infecciosas en los niños menores de 5 años es al menos tan alta como la observada en los mayores de 65 años. Los motivos por los cuales se produce esta baja cobertura vacunal no están definidos pero podría deberse a múltiples factores entre los que se podría incluir especialmente la necesidad de una revacunación anual. En 2003 la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) sólo recomendaba la vacunación antigripal para los niños que presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones infecciosas y para los que conviven con personas de alto riesgo. Sin embargo ya introducía la posibilidad de iniciar la vacunación en el grupo de edad de 6 a 23 meses. En función de los estudios epidemiológicos previos, en 2004 tanto la ACIP como la American Academy of Pediatrics recomendaron la vacunación antigripal sistemática de todos los niños sanos incluidos en este grupo de edad. Sin embargo, ambas instituciones recuerdan que antes de introducir de una forma habitual la vacunación antigripal en este grupo de edad es preciso todavía implementar los programas de vacunación en los niños incluidos en los grupos de riesgo reconocidos.

Palabras clave:

Vacuna antigripal. Población infantil. Estrategias vacunales. Gripe.

NEW INDICATIONS FOR THE INACTIVATED INFLUENZA VACCINE IN THE PEDIATRIC POPULATION (2004-2005)

Several epidemiological studies have indicated that, in all countries and in distinct epidemic years, the highest rates of influenza infection (between 15% and 42%) occur in the pediatric population, especially in school-aged children. Over various influenza seasons, the rates of annual outpatient visits attributable to influenza vary from 6-29% of children. Influenza and its complications have been reported to result in a 10-30% increase in the number of antibiotic courses prescribed to children during the influenza season. Current percentages of influenza vaccination in children are very low, although the hospitalization rates for infectious complications in children under 5 years are at least equal to those observed in individuals aged more than 65 years. The reasons for these low immunization rates are unknown, but many factors could be involved, especially the need for annual revaccination. In 2003 the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended influenza immunization only in children at high risk for influenza complications and in those living with someone in a high-risk group. However, they encouraged vaccination of all children aged 6-23 months old. After a review of various epidemiological studies, in 2004 both the ACIP and the American Academy of Pediatrics recommended systematic immunization of all healthy children within this age group. However, both institutions advise that before the routine introduction of influenza immunization in all children aged 6-23 months old, immunization programs in high-risk children need to be implemented.

Key words:

Influenza vaccine. Pediatric population. Vaccination strategies. Influenza.

Correspondencia: Dr. J. Reina.
Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta.
Andrea Doría, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: jreina@hsd.es

Recibido en noviembre de 2004.
Aceptado para su publicación en marzo de 2005.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las infecciones, las respiratorias constituyen en la actualidad la principal causa de mortalidad en todo el mundo, sobre todo en la población infantil. Aunque la etiología de estas infecciones es muy amplia, sólo se dispone de la posibilidad de una actuación sanitaria a través de los programas de vacunación, siendo esta especialmente destacable frente a la gripe. La vacunación antigripal es la única forma de disminuir su impacto global¹.

La gripe está causada por los virus de la gripe influenza A y B de origen humano pero de procedencia lejana (origen filogenético) animal. Existe la posibilidad de que virus de la gripe animal puedan ser reintroducidos en el ser humano mediante adaptaciones ocasionadas por recombinación genética, por lo que la gripe puede ser considerada una zoonosis y por lo tanto imposible de erradicar. Por ello los programas de vacunación frente a la misma constituyen la principal herramienta de prevención que se dispone^{1,2}.

En términos generales, en la población infantil la gripe sólo se ha considerado una enfermedad grave en los pacientes con enfermedades crónicas de base, representando cerca del 10% de la población, en los que puede determinar un incremento en el riesgo de complicaciones. A pesar de ello, la mayoría de estudios epidemiológicos demuestran que la población infantil es la responsable de la introducción, difusión y, muy probablemente, el mantenimiento de la infección gripal en la comunidad^{3,4}.

El impacto sociosanitario de la gripe en la población infantil, así como en la población general, varía ampliamente en cada temporada y depende entre otros factores de la virulencia de la cepa gripal circulante, el grado de inmunidad previo de la población y la capacidad de difusión de la cepa entre la misma, aunque sigue siendo este grupo de edad el más afectado, siendo especialmente importante la acumulación de casos en un corto período de tiempo (entre 8-12 semanas)^{5,6}.

Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la población infantil preescolar y escolar es la que presenta las mayores tasas de ataque gripales en todos los países y temporadas epidémicas, oscilando entre el 15-42% de esta población^{7,8}. En los estudios realizados en diferentes temporadas gripales, las tasas anuales de niños que acuden a las consultas médicas atribuibles a la infección gripal oscila entre el 6-29%^{8,9}. Así mismo la infección gripal y sus complicaciones determinan un incremento del 10-30% en el número de tratamientos antibióticos que se prescriben a la población infantil durante la temporada gripal¹⁰. También se ha observado que durante las primeras fases de las epidemias gripales se produce un predominio de casos en la población infantil y que el absentismo escolar es un parámetro que antecede a la extensión comunitaria de la gripe^{11,12}. Una de las principales causas de este fenómeno es la mayor susceptibilidad de la población infantil a las nuevas variedades antigéni-

cas del virus y al hecho de que los niños infectados excretan en mayor cantidad (carga viral) y durante más tiempo el virus gripal en las secreciones respiratorias^{13,14}.

A pesar de que la mortalidad asociada a la gripe es mucho menor en la población infantil (0,2-0,8/100.000) que en los ancianos (> 65 años), la infección gripal facilita las complicaciones bacterianas en los niños sanos y puede manifestarse como otras infecciones más allá del tracto respiratorio^{8,15-18}. Las complicaciones más graves de la infección gripal, como las encefalopatías y el fallecimiento o muerte súbita, no han sido del todo estudiadas^{6,19-21}, aunque en la última temporada gripal (2003-2004) se han presentado los primeros datos sobre estas entidades y se ha estimado una mortalidad en los menores de 2 años de 3,8/100.000²². Una de las principales complicaciones de la gripe infantil es la otitis media aguda, la cual se presenta en cerca del 20% de los casos confirmados^{23,24}; la bronquiolitis y las sinusitis tampoco son complicaciones raras y podrían beneficiarse de un programa de vacunación antigripal²⁵.

Los porcentajes actuales de población infantil vacunados de la gripe son muy bajos, a pesar de que el riesgo de hospitalización por complicaciones infecciosas en los niños menores de 5 años es al menos tan alta como la observada en las personas mayores de 65 años, diferenciándose claramente de ellos en que menos del 20% de esta población infantil presenta enfermedades crónicas de base predisponentes^{3,17,26}.

Los motivos por los cuales se produce esta baja cobertura vacunal no están definidos, pero podría deberse a múltiples factores entre los que se podrían incluir especialmente la necesidad de una vacunación anual dentro de un complejo esquema vacunal en los primeros 2 años de vida y la no disponibilidad de una presentación infantil (para niños de menos de 3 años) de la vacuna, lo que obliga a fraccionar el vial y realizar dos inoculaciones separadas por un mes. Otros factores también favorecedores de esta baja tasa son la escasa información existente sobre la morbilidad y mortalidad de la gripe en la población infantil, la dificultad epidemiológica existente para evaluar el impacto real de la vacunación (efectividad vacunal), la existencia de sólo algunas indicaciones oficiales reconocidas y basadas exclusivamente en los estudios realizados sobre adultos, la menor eficacia demostrada de la vacuna gripal en comparación con otras vacunas sistemáticas, la existencia de algunos conceptos erróneos sobre las contraindicaciones verdaderas de las vacunas en general y la existencia de temores, generalmente infundados, sobre las reacciones adversas de las vacunas^{14,27-30}.

Aunque posteriormente se amplió la recomendación de vacunar, inicialmente el informe del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de 2003³¹ sólo recomendaba la vacunación gripal (vacuna inactivada) en dos grandes grupos de personas, aunque ya comentaba la

necesidad de empezar a pensar en la posibilidad de iniciar la vacunación en el grupo de edad de 6 a 23 meses. Los grupos inicialmente recomendados eran: *a*) las que presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones infecciosas, en las que se incluirían los niños con alteraciones crónicas cardiorrespiratorias y los niños con asma, los niños que precisen hospitalizaciones prolongadas por otras enfermedades y los que estén recibiendo tratamiento prolongado con salicilatos, y *b*) personas que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo, en los que sólo se incluiría a los niños que conviven con personas de alto riesgo. Sin embargo, existen otras indicaciones de la vacunación antigripal en los niños y adolescentes que merecen ser consideradas y que son las siguientes:

FACTORES DE RIESGO PERSONAL

Asma

El asma es la indicación más evidente y frecuente para indicar la vacunación anual de la gripe; a pesar de ello el porcentaje de niños con asma que reciben la vacunación está por debajo de lo deseable según muestran algunos estudios³²⁻³⁴. Los estudios realizados en adultos y niños han demostrado la seguridad de la vacuna de la gripe, aunque se estén recibiendo corticoides, y la no aparición de crisis asmáticas tras su administración. El hecho de que un niño reciba corticoterapia intermitente, de mantenimiento o inhalado, no debería ser motivo de retraso o postergación de la vacunación^{35,36}.

Bronquitis

Bronquitis obstructiva de repetición (criterios idénticos a los del asma) y otras enfermedades broncopulmonares de tipo crónico como fibrosis quística, displasia broncopulmonar, bronquiectasias, tuberculosis pulmonar y pacientes con una prueba de tuberculina (PPD) positiva y menos de un mes del inicio de la quimioprofilaxis.

Cardiopatías

Cardiopatías congénitas y enfermedades cardiovasculares cuando requieran controles periódicos o tratamiento médico continuado, estén pendientes de cateterismo o intervención quirúrgica y en aquellos pacientes que sean portadores de intervenciones paliativas.

Enfermedades renales

Enfermedades renales como la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico y la glomerulonefritis crónica.

Enfermedades endocrinológicas

Endocrinopatías y metabopatías como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, el síndrome adrenogenital congénito, el panhipopituitarismo, las enfermedades de depósito y las enzimopatías.

Enfermedades hematológicas

Enfermedades hematológicas que precisan transfusiones sanguíneas periódicas y niños con enfermedades oncológicas.

Anomalías genéticas

Inmunodeficiencias y alteraciones genéticas tanto las de tipo congénito (incluido déficit de IgA) como las adquiridas debidas a tratamiento con corticoides, radioterapia o quimioterapia. Enfermedades congénitas del sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, miopatías, displasias óseas y cromosomopatías debilitantes.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Aunque existe escasa información, y casi toda en adultos, sobre la gravedad y complicaciones respiratorias de la gripe en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), parece que en estos pacientes la enfermedad es más prolongada y se incrementa el riesgo de neumonía y broncopatía crónica. Los enfermos infectados por el VIH pero asintomáticos no se consideran en general como pacientes de riesgo, pero no existe contraindicación en el proceso vacunal. Algún estudio ha demostrado un incremento transitorio de la capacidad de replicación y la carga viral del VIH en niños vacunados de la gripe^{37,38}; sin embargo, en otros estudios se ha observado la elevada inmunogenicidad y seguridad de la vacuna sin que se afecte el estado inmunológico celular (recuento de CD4) ni el nivel de replicación del VIH^{37,39}. Por lo tanto, según indicaciones emitidas por el ACIP del 2003, ya se recomendaba la vacunación gripal a los niños infectados por el VIH basándose en el incremento demostrado de complicaciones respiratorias que presentan estos pacientes y la buena respuesta inmunológica (anticuerpos neutralizantes) que desarrollan estos pacientes⁴⁰.

Niños que permanezcan en instituciones cerradas para disminuidos físicos y/o mentales.

Niños

Niños con edad superior a 6 meses y menores de 18 años que reciban tratamiento prolongado con salicilatos en los que se ha demostrado una relación directa entre infección gripal y el desarrollo del síndrome de Reye (encefalopatía hepática).

FACTORES DE RIESGO FAMILIAR

Incluye aquellos niños de más de 6 meses de edad que formen parte de una unidad familiar formada por:

1. Adultos y niños inmunodeprimidos, incluidos los pacientes sintomáticos infectados por el VIH.
2. Adultos y niños pertenecientes a aquellos grupos de riesgo en los que está contraindicada la vacunación.

Como toda vacuna o elemento biológico que se introduce en el ser humano, la vacuna antigripal presenta algunas contraindicaciones que se deben tener en cuenta:

1. Alergia verdadera a las proteínas del huevo; los niños con antecedentes claros y evidentes (verdaderos) de hipersensibilidad a las proteínas del mismo no deberían ser vacunados con esta o cualquier otra vacuna del mismo origen; aunque algunos estudios parecen demostrar la seguridad de estas vacunas en los niños alérgicos a estos compuestos^{41,42}.

2. Alergia a los diferentes compuestos químicos estabilizadores de la vacuna (tiomersal).

3. Al igual que en otras recomendaciones vacunales, la vacuna de la gripe debe postergarse mientras exista un síndrome febril de causa reconocida o no. Sin embargo, enfermedades respiratorias de vías altas sin componente febril y las rinitis alérgicas no constituyen contraindicaciones para la vacunación gripal.

En 2004 y por primera vez tanto la ACIP como la American Academy of Pediatrics han recomendado^{43,44}, además de los grupos anteriores, hacer extensible la vacunación sistemática frente a la gripe de todos los niños sanos con edades comprendidas entre los 6 y 23 meses. Esta nueva recomendación se basa en que durante los meses en los que predominan los virus gripales (noviembre-febrero) el número de hospitalizaciones debidas a enfermedades respiratorias agudas en la población infantil sana es unas 12 veces superior en los menores de 2 años que en los mayores de esta edad y prácticamente semejante a los niños con enfermedades de base⁴⁵. Así, Neuzil et al¹⁰ han comunicado que las visitas médicas atribuibles a la gripe se producen en cerca del 24% de los niños menores de 6 meses, el 23% entre 6-11 meses y el 35% entre 1 y 3 años.

Debe recordarse que la vacuna inactivada antigripal posee en general, y tanto en niños como en adultos, por lo menos dos importantes efectos protectores:

1. Reduce la susceptibilidad a la infección y la enfermedad gripal en las personas vacunadas (eficacia vacunal frente a la susceptibilidad).

2. Reduce la tasa de infecciosidad de las personas vacunadas hacia las susceptibles (eficacia vacunal frente a la infecciosidad). Por lo tanto, la vacunación a un segmento poblacional extiende sus efectos a los colectivos expuestos directamente al contacto de los mismos (inmunidad colectiva o de barrera).

Haciendo referencia a este segundo aspecto vacunal, una comunicación reciente resume la experiencia japonesa de 20 años en la cual se realizó la vacunación sistemática de toda la población en edad escolar⁴⁶. En este estudio se puede observar un significativo grado de

correlación entre el descenso en las tasas de exceso de mortalidad de la población anciana, con la elevada tasa de vacunación infantil. Según este estudio este programa de vacunación antigripal en la edad escolar es capaz de evitar o prevenir entre 37 y 49.000 muertes al año o una muerte por cada 420 niños vacunados. El cese de este programa vacunal determinó la vuelta a las tasas obtenidas antes del mismo. Resultados similares se han observado en un estudio multicéntrico norteamericano realizado durante el período 1996-1998 mediante el empleo de una vacuna antigripal atenuada; de este modo, los autores establecen que la vacunación del 70% de la población escolar con esta vacuna determinó el máximo grado de protección comunitaria frente a la infección gripal⁴⁷. A pesar de ello los datos económicos no apoyan todavía de una forma definitiva el coste-efectividad de los programas de vacunación universal, aunque ello depende básicamente del valor económico real de la vacuna y la asistencia sanitaria en cada país.

A la vista de todos estos estudios parece lógica la nueva indicación vacunal pero para recomendar de una forma definitiva la vacunación universal de la población infantil entre los 6 y 23 meses es preciso todavía:

1. Identificar e implementar los programas de vacunación en los niños incluidos en los grupos de riesgo reconocidos, cuyas coberturas son todavía insuficientes.

2. Favorecer y potenciar la vacunación de este grupo de edad y sus contactos íntimos en un intento de disminuir las tasas de hospitalización en este grupo.

3. Incluir a los niños con otitis media aguda recurrente, infecciones bacterianas del tracto respiratorio y a los niños sanos que acuden a las guarderías, en los programas de vacunación para intentar reducir los costes directos e indirectos de la gripe en ellos mismos y en sus contactos familiares no vacunados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michaud CM, Murray CJL, Bloom BR. Burden of disease-implications for future research. *JAMA*. 2001;285:535-9.
2. Valenciano L. Importancia de la gripe como problema de salud pública. *Vacunas*. 2002;3 Supl:28-30.
3. American Academy of Pediatrics. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics*. 2002;110:e80.
4. Muñoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Pediatr Resp Rev*. 2003;4:99-104.
5. Hillemann MR. Realities and enigmas of human viral influenza: Pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. 2002;20:3068-87.
6. Wilkins MJ, Boulton ML, Stoltman GA. Severe morbidity and mortality associated with influenza in children and young adults-Michigan, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:837-40.
7. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med*. 1978;298:587-92.
8. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpandemic influenza in chil-

- dren younger than 5 years: A 25-year prospective study. *J Infect Dis.* 2002;185:147-52.
9. Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercreey RG. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. *J Infect Dis.* 1987;155:1119-26.
 10. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342:225-31.
 11. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza in healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:207-10.
 12. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season. Effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:986-91.
 13. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infection in children. *Clin Infect Dis.* 2003;36:299-305.
 14. Principi N, Esposito S. Pediatric influenza prevention and control. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:574-80.
 15. Izurieta HS, Thompson WW, Kramaz 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.
 16. 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.
 17. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine.* 1999;17:3-10.
 18. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, Wegmüller Y, Monto AS. Study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoconomics.* 2003;21:273-83.
 19. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev.* 1982;4:25-44.
 20. Morishima R, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis.* 2002;35:512-7.
 21. Thompson W, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson IJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003;289:179-86.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza-associated deaths reported among children aged < 18 years-United States, 2003-04 influenza season. *Morb Mortal Wkly Rep Dispatch.* 2003;52:1-2.
 23. Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, Mertsola J, Heurman O, Viljanen MK, et al. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:94-9.
 24. Chonmaitree T, Owen MJ, Patel JA, Hedgpeth D, Horlick D, Howie VM. Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr.* 1992;120:856-62.
 25. Glezen WP. Influenza vaccination for healthy children. *Curr Opin Infect Dis.* 2002; 15:283-287.
 26. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 1999;354:1277-82.
 27. Piedra PA, Glezen WP. Influenza in children: Epidemiology, immunity, and vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1991;2:140-6.
 28. Glezen WP. Influenza viruses. En: Feigin RD, Cherry JD, editor. *Textbook of pediatric infectious diseases.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2024-41.
 29. Rodríguez Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna antigripal. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones.* 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 331-62.
 30. Reina J, Ballesteros F. La vacuna de la gripe en el nuevo milenio: perspectivas e indicaciones pediátricas. *Rev Esp Pediatr.* 1999;55:489-96.
 31. ACIP. Prevention and control of influenza. *Morb Mort Wkly Rep.* 2003;52:RR-8.
 32. Szilagyi PG, Rodewald LE, Savageau J, Yoos L, Doane C. Improving influenza vaccination rates in children with asthma: A test of a computerized reminder system and an analysis of factors predicting vaccination compliance. *Pediatrics.* 1992; 90:871-5.
 33. Szilagyi PG, Rodewald LE. Missed opportunities for influenza vaccination among children with asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:705-8.
 34. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr.* 2000;137:856-64.
 35. Ahmed AH, Nicholson KG, Hammersley VS, Kent J. Influenza vaccination in patients with asthma: Effect on peak expiratory flow, asthma symptoms and use of medication. *Vaccine.* 1997; 15:1008-9.
 36. Park CL, Frank AL, Sullivan M, Jindal P, Baxter BD. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatrics.* 1996;98:196-200.
 37. Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 1999;28: 548-51.
 38. Ramilo O, Hicks PJ, Borvack J. T-cell activation and human immunodeficiency virus replication after influenza immunization of infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:197-203.
 39. Chadwick EG, Chang G, Decker MD, Yogev R, Dimichele D, Edwards KM. Serologic response to standard inactivated influenza vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:206-11.
 40. Lyall EG, Charlett A, Watkins P, Zambon M. Response to influenza virus vaccination in vertical HIV infection. *Arch Dis Childh.* 1997;76:215-8.
 41. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr.* 1985;106:931-3.
 42. James JM, Zeiger RS, Lester MR. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr.* 1998;133: 624-8.
 43. ACIP. Prevention and control of influenza. *Morb Mort Wkly Rep.* 2004;53:1-40.
 44. American Academy of Pediatrics. Recommendations for influenza immunization of children. 2004.
 45. Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? *Lancet Infect Dis.* 2004;4:75-83.
 46. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating school-children against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344:889-96.
 47. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, et al. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: Implications for influenza epidemic control. *Vaccine.* 2000;18: 1902-9.