

Importancia de la gripe en el niño. Vacuna antigripal intranasal: ¿otra inmunización sistemática?

F.A. Moraga Llop^a y M. Campins Martí^b

Servicios de ^aPediatría y de ^bMedicina Preventiva y Epidemiología. Hospitals Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

(An Esp Pediatr 2000; 53; 299-304)

*“Señora Influenza. Todos los años los sabios
se reúnen para predecir el itinerario
y el vestuario de la Señora...”
(C. Breese Hall¹)*

La gripe ha sido desde siempre una infección infravalorada en el niño tanto por el pediatra como por la propia familia debido a la percepción de que es una enfermedad benigna en la edad infantil. Por este motivo, la vacuna antigripal no ha alcanzado coberturas elevadas en la edad pediátrica, incluso en aquellas circunstancias consideradas como verdaderas indicaciones para su administración^{1,2}. No hay que olvidar que el virus *Influenza* es, por el momento, el único virus respiratorio para el que se dispone de una inmunización efectiva y segura.

A pesar de que las enfermedades del tracto respiratorio superior son el motivo más frecuente de consulta y hospitalización en la edad pediátrica en los países desarrollados, y que la mayoría de infecciones virales, especialmente la gripe, son un importante factor predisponente, la vacunación antigripal está muy infrutilizada en los niños. El efecto de la infección por el virus *Influenza* sobre las tasas de hospitalización, las consultas en atención primaria y la prescripción de antibióticos en niños de diferentes grupos de edad ha sido objeto de recientes estudios que concluyen que el número de complicaciones y hospitalizaciones durante el primer año de la vida justifica plantear la necesidad de la vacunación sistemática en los niños menores de 2 años³⁻⁵.

La próxima comercialización en los EE.UU. de una vacuna antigripal trivalente (FluMist[®] de Aviron/Wyeth Lederle) –que contiene dos cepas del virus *Influenza* A (H1N1 y H3N2) y una del B– de virus vivos atenuados, adaptados al frío y que se administra por vía intranasal con un aplicador en nebulización, facilitará que se reconsideren las indicaciones de la vacunación antigripal

en el niño⁶. Esta nueva forma de inmunización, a través de mucosas, evita añadir más inyecciones al calendario a medida que se comercializan nuevas vacunas, al igual que se está consiguiendo mediante las vacunas combinadas, conocidas desde hace medio siglo pero ampliamente desarrolladas en los últimos años.

El impacto de la gripe en el niño

La infección por el virus *Influenza* es una importante causa de morbilidad en la edad pediátrica. En los EE.UU., durante los períodos epidémicos, las tasas de ataque pueden alcanzar hasta un 40% en preescolares y un 30% en niños en edad escolar⁷. Además, los niños contribuyen de forma importante a la diseminación del virus a los convivientes, y a personas de edad avanzada y enfermos crónicos que tienen un mayor riesgo de padecer formas graves de la enfermedad. Los datos sobre la morbilidad y la mortalidad por la gripe proceden generalmente de la población adulta, por ser más difíciles de evaluar en la edad pediátrica debido a la existencia de un mayor número de virus en la etiología de los procesos respiratorios, entre ellos el virus respiratorio sincitial (VRS). El VRS es la primera causa de infección del tracto respiratorio inferior en el lactante y sigue un patrón de distribución estacional superponible al del virus de la gripe. Este hecho, sin embargo, no ha de infravalorar el papel de los virus *Influenza* en la morbilidad por esta patología.

Estudios realizados en muestras amplias de población y que incluyen períodos largos de seguimiento han demostrado que entre el 10 y el 36% de los niños menores de 6 años hospitalizados durante los meses de invierno por una infección respiratoria tenían confirmación microbiológica por el virus *Influenza*⁸. Durante las temporadas gripales en los EE.UU. (1974-1993), las tasas de hospitalización más elevadas por enfermedades cardiopulmonares agudas en niños sanos se observaron en los

Correspondencia: Dr. F.A. Moraga Llop.
C/ Doctor Roux, 103, ático. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es

Recibido en junio de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

menores de un año, y especialmente en el primer semestre de la vida, con cifras comparables a las encontradas en los adultos con factores de riesgo para esta infección (exceso anual de 104 ingresos por 10.000 lactantes menores de 6 meses y de 50 por 10.000 niños de 6 a 12 meses, en relación a las temporadas no gripales). A partir del año de edad, las tasas se reducen de forma significativa y se observa un exceso anual de 19 ingresos por 10.000 niños de 1 a 3 años, de 9 por 10.000 niños de 3 a 5 años y de 4 por 10.000 niños de 5 a 15 años. Además, y sin relación con la edad, se observa que la gripe contribuye a aumentar de forma importante el número de visitas en las consultas de atención primaria (incremento del 6 al 15% en la media anual) y la prescripción de antibióticos (exceso entre el 10 y el 30% durante los meses de circulación del virus gripal). El exceso de mortalidad atribuible a la gripe en niños menores de 15 años en el período del estudio fue de 8 muertes por millón y el 56% de fallecimientos se produjeron en los menores de un año³. En otro estudio realizado también en los EE.UU. (1992-1997) de características similares, durante los períodos del año en que la circulación de los virus *Influenza* predomina sobre la del VRS, se ha observado que las tasas de hospitalización por enfermedad respiratoria aguda en los niños menores de 2 años y sin factores de riesgo de complicaciones de la gripe fueron 231 por 100.000 personas-meses en una cohorte y 193 por 100.000 personas-meses en otra, ambas cohortes de áreas geográficas diferentes. Estas cifras son 12 veces superiores a las correspondientes de los niños de 5 a 17 años (19 y 16 por 100.000 personas-meses en cada cohorte, respectivamente) ($p < 0,0001$) y más similares a las de los niños de esta edad pero afectados de enfermedades crónicas (386 y 216 por 100.000 personas-meses, respectivamente). En comparación con los meses de verano, durante las temporadas de circulación de los virus *Influenza* se estimó que había un exceso de tasas de hospitalización, en niños menores de 2 años y sin factores de riesgo, de entre 151 y 127 por 100.000 personas-meses⁴. La comprobación de incrementos importantes y significativos de estas tasas en los niños menores de 2 años y que estos resultados fueran similares en dos áreas geográficas distintas confieren validez científica a estas observaciones. Según estimaciones de estos autores, 11.700 niños sanos, de edades comprendidas entre 6 y 24 meses, son hospitalizados a causa de la gripe, cada año en los EE.UU.; la mayoría de estos ingresos podrían evitarse con la inmunización.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en la morbilidad por la gripe es el relacionado con la transmisión nosocomial. *Influenza* es una de las principales causas de absentismo laboral en el personal sanitario, con el riesgo asociado de su transmisión a los pacientes de alto riesgo. El virus *Influenza* A causa infecciones respiratorias nosocomiales en niños con una frecuencia que

TABLA 1. Vacunas antigripales recomendadas en el niño comercializadas en España^a

De virus inactivados fraccionados
Fluarix
Gripavac ^b
Vac antigrip frac Leti
Vac antigripal Pasteur
Vitagripe ^c
De subunidades del virión (antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa)
Evagrip
Imuvac
Mutagrip

^aA partir de los 12 años de edad se pueden utilizar vacunas de virus inactivados enteros (Inflexal, Vac antigrip Ente Leti).

^bEspecialidad que tiene una presentación pediátrica (en jeringa de 0,25 ml), registrada pero todavía no disponible, además de la de 0,50 ml.

^cEspecialidad que ha sustituido a Vac antigrip frac Berna (1-3-2000).

Datos obtenidos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000 y Base de datos del medicamento, julio 2000).

oscila entre el 4 y el 71% (media: 28%) en las temporadas gripales⁹. Tres trabajos recientes describen brotes de gripe nosocomial en unidades de neonatos con una morbilidad importante, tanto para los pacientes como para el personal⁹⁻¹¹. Los factores asociados a un mayor riesgo de adquirir esta infección en el hospital en la edad pediátrica son la edad (inferior a 5 años), las enfermedades cardiopulmonares y la duración de la estancia hospitalaria (superior a una semana). Por todo ello, debe recomendarse la vacunación a todos los trabajadores sanitarios, especialmente a aquellos que atienden a pacientes con alto riesgo de complicaciones¹². A pesar de las evidencias a favor de la inmunización, esta vacuna es la que alcanza una cobertura más baja en el personal sanitario.

Vacunas antigripales inactivadas

Las vacunas antigripales disponibles en la actualidad son vacunas inactivadas, trivalentes y de administración parenteral; contienen dos subtipos del serotipo A (H1N1 y H3N2) y uno del B. La hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) son las dos glucoproteínas de superficie que se utilizan para la clasificación de los subtipos del virus *Influenza* A y son los antígenos responsables de la inmunogenicidad de las vacunas¹³⁻¹⁵.

La composición de las vacunas se revisa y actualiza anualmente por la OMS, en febrero (hemisferio norte) o septiembre (hemisferio sur), de acuerdo con la prevalencia de los aislamientos detectados en los laboratorios de referencia de todo el mundo. El virus de la gripe tiene la característica de presentar periódicamente modificaciones en su estructura antigénica: los cambios mayores (*antigenic shift*) dan lugar a la aparición de subtipos nuevos, responsables de las grandes pandemias, mien-

tras los cambios menores (*antigenic drift*) son causa de epidemias o brotes regionales. Los diferentes subtipos se denominan con el nombre del lugar de origen del aislamiento, el número del cultivo y el año de identificación. La vacuna de la temporada 2000-2001 contiene las siguientes cepas: cepa análoga a A/Moscow/10/99(H3N2), cepa análoga a A/New Caledonia/20/99(H1N1) y cepa análoga a B/Beijing/184/93⁶.

Las vacunas inactivadas son de tres tipos: de virus enteros, de virus fraccionados y de subunidades del virión (contienen únicamente los antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa); las vacunas comercializadas en España se indican en la tabla 1¹⁶. En el niño se han de utilizar las de virus fraccionados o las de subunidades por ser menos reactógenas, aunque a partir de los 12 años se pueden administrar las de virus enteros, de igual eficacia y tolerancia en adolescentes y adultos¹³⁻¹⁵.

Los motivos de la baja cobertura vacunal en el niño, además de la percepción por parte de los padres y de muchos pediatras de que la gripe es una enfermedad benigna, están relacionados con conceptos erróneos sobre algunas características de la inmunización antigripal:

– La eficacia de los diferentes tipos de vacunas inactivadas actuales, aunque es inferior a la de las otras vacunas del calendario, alcanza porcentajes entre el 70 y el 80%, con un rango del 50 al 95%, según la similitud de la cepa vacunal con la del virus circulante. La falsa percepción de la baja efectividad vacunal se debe a que, en los niños pequeños, la incidencia de infecciones de vías respiratorias altas y de procesos seudogripales causados por otros virus es mayor que en el adulto. La eficacia de la vacuna es menor en los pacientes inmunodeprimidos y no ha sido aún evaluada en los niños menores de 6 meses¹⁴.

– La duración de la inmunidad conferida por la vacuna es breve, alrededor de un año, por lo que se necesitan revacunaciones anuales.

– La reactogenicidad, aunque es leve y transitoria y las reacciones generales son poco frecuentes en los niños, ha sido objeto de polémica en los últimos años por una posible relación de causalidad entre la vacuna y el síndrome de Guillain-Barré. Según datos publicados en 1998 se puede concluir que el riesgo relativo de esta enfermedad es de 1,7 (IC del 95%: 1-2,8) durante las 6 semanas posteriores a la vacunación, lo que representa que cada año hay entre 1 y 2 casos adicionales de este síndrome por cada millón de inmunizados^{17,18}.

– La relativa complejidad del esquema vacunal en niños menores de 9 años: se requieren dos dosis en la primera vacunación, separadas por un intervalo de un mes, para obtener una adecuada respuesta de anticuerpos; además, no se dispone por el momento de la

TABLA 2. Posología de la inmunización antigripal en pediatría

Edad	Dosis	N.º de dosis
6-35 meses	0,25 ml	1-2*
3-8 años	0,50 ml	1-2*
9-11 años	0,50 ml	1
> 12 años	0,50 ml	1

*Se administrarán 2 dosis con un intervalo de 4 semanas en niños que se vacunan por primera vez.

presentación pediátrica (0,25 ml) para niños menores de 3 años (tabla 2)^{14,19}.

En la actualidad existe un amplio consenso sobre las indicaciones de la vacunación antigripal en pediatría, a partir de los 6 meses de edad, que se pueden resumir en los siguientes grupos¹³⁻¹⁵:

1. Niños con alto riesgo de presentar complicaciones por la gripe: asma u otras enfermedades pulmonares crónicas, cardiopatías con trastorno hemodinámico, inmunodeficiencias primarias o secundarias, infección por el VIH, drepanocitosis y otras hemoglobinopatías, enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo la diabetes mellitus, enfermedades renales crónicas y los pacientes que reciben tratamiento crónico con salicilatos.

2. Niños que residen en instituciones cerradas incluyendo internados y residencias de estudiantes; el personal de las mismas también se ha de inmunizar.

3. Niños que conviven con personas pertenecientes a grupos de alto riesgo, especialmente si éstas no pueden ser vacunadas o no responden adecuadamente a la inmunización.

4. Personas que conviven con niños de alto riesgo y personal sanitario en contacto con pacientes, especialmente los pertenecientes a grupos de riesgo elevado (los incluidos en el apartado 1), tanto en el hospital como en las consultas de atención primaria.

5. Niños mayores de 6 meses, en general, cuyos padres lo soliciten, con la finalidad de reducir el impacto de la gripe.

6. Niños que viajen a países en los que en aquellos momentos exista un brote de gripe.

Vacuna antigripal atenuada intranasal

La disponibilidad en un futuro próximo de una vacuna viva atenuada, de administración intranasal, que en niños sanos se ha demostrado que es inmunógena, eficaz y segura, y que además es fácil de administrar, ha ampliado las expectativas de la inmunización antigripal en la edad pediátrica.

El método de fabricación de esta vacuna es la producción de virus resortantes a partir de la coinfección de células con virus *Influenza* de la cepa circulante y otro virus *Influenza* atenuado y adaptado al frío (*cold-adapted*). A partir del virus salvaje se obtienen los antígenos

TABLA 3. Fármacos antivirales activos frente a la gripe

Fármaco	Espectro	Comercializado en España (presentación)	Autorización edad	Indicaciones autorizadas	Desventajas
Amantadina	Gripe A	Sí (cápsulas)	> 1 año	Profilaxis Tratamiento	Toxicidad gastrointestinal Toxicidad neurológica Desarrollo rápido de resistencias
Rimantadina	Gripe A	No (tabletas, jarabe)	> 1 año	Profilaxis Tratamiento ^a	Toxicidad gastrointestinal Desarrollo rápido de resistencias
Zanamivir	Gripe A y B	Sí (rotadisk)	≥ 7 años	Tratamiento ^b	Riesgo de broncoespasmo en asmáticos y EPOC
Oseltamivir	Gripe A y B	No (tabletas)	> 18 años	Tratamiento ^b	Toxicidad gastrointestinal

^aAunque sólo está aprobada en niños para la profilaxis, algunos autores también consideran adecuado su uso para el tratamiento en la edad pediátrica. ^bNo aprobado en profilaxis, aunque existen trabajos que sugieren su eficacia.

de superficie (hemaglutinina y neuraminidasa), y el virus patrón atenuado (A/Ann Arbor/6/60, B/Ann Arbor/1/66) dona los seis genes internos restantes¹⁸. Las cepas vacunales se replican en el tracto respiratorio superior e inducen una respuesta inmune protectora sistémica y a nivel de las mucosas, con una baja capacidad de replicación en el tracto respiratorio inferior, ya que su crecimiento se inhibe a determinadas temperaturas²⁰. Al simular la infección por el virus salvaje, la vacuna resorvente es más inmunógena en el tejido linfoide bronquial que las vacunas inactivadas.

Se han efectuado varios ensayos clínicos con formulaciones monovalentes, bivalentes y trivalentes con resultados similares. Belshe et al efectuaron un ensayo clínico durante la temporada gripal 1996-1997 con vacuna trivalente administrada a niños entre 15 y 71 meses de edad; la eficacia vacunal fue del 93% para la prevención de infecciones por los virus *Influenza A* (H3N2) y B con confirmación microbiológica, y del 30% para la prevención de la otitis media aguda. En relación al número de dosis recibidas se observó una eficacia del 89% en los receptores de una dosis y del 94% cuando se administraron dos²¹. En otro estudio realizado en los mismos niños durante la temporada gripal 1997-1998, la vacuna trivalente presentó una eficacia del 86% en la prevención de la gripe confirmada por el laboratorio y producida por la cepa A/Sydney no contenida en la vacuna²². Longini et al obtuvieron resultados similares con una vacuna trivalente administrada a 1.601 niños de la misma edad que en el estudio anterior (eficacia global del 92%); asimismo, mediante estimaciones basadas en modelos matemáticos estos autores sugieren que la inmunización en masa del 70% de la población infantil proporcionaría una protección colectiva de impacto significativo en toda la comunidad²³. Según estos resultados, la eficacia de las vacunas atenuadas adaptadas al frío es igual e incluso superior a la obtenida en estudios previos con vacuna inactivada en niños de la misma edad. Al igual que con estas vacunas, la respuesta vacunal pa-

rece depender de la edad, con concentraciones de anticuerpos inducidos por la vacuna significativamente inferiores en los niños menores de 6 meses²⁴.

Los virus contenidos en esta vacuna poseen un alto grado de estabilidad fenotípica y genotípica, y muchos estudios demuestran su seguridad en lactantes y niños, incluyendo aquellos con enfermedades respiratorias y cardíacas crónicas. Estos virus no se transmiten a los contactos seronegativos, a pesar de su eliminación durante los 12 días postinmunización²⁵. Entre el 15 y el 30% de niños vacunados presentan síntomas leves del tracto respiratorio superior (rinorrea, congestión nasal) en los 3 días posteriores a la inmunización y en menos del 7% de los casos existe fiebre superior a 37,6 °C²¹.

Uno de los requisitos para que esta nueva vacuna se considere como sistemática en la infancia es su relación coste-efectividad, para lo cual es indispensable conocer el impacto de la gripe en estos grupos de edad. Los datos aportados por Neuzil e Izurieta^{3,4} pueden ser de gran utilidad para los gestores de la administración sanitaria a la hora de tomar decisiones sobre los grupos candidatos a la vacunación.

Otras vacunas antigripales en investigación son las de virosomas, las recombinantes y las vacunas ADN, lo que indica que las opciones futuras para la prevención de la gripe serán diversas y de aplicabilidad variable según las circunstancias poblacionales e individuales²⁶.

Fármacos antivirales activos frente a la gripe

A pesar de disponer de fármacos antivirales, algunos de ellos introducidos recientemente, para la profilaxis y el tratamiento de la gripe (tabla 3) la inmunización continúa siendo la principal medida preventiva para esta enfermedad.

Fármacos antigripales clásicos

Los únicos fármacos disponibles y utilizados en algunos países hasta hace pocos meses para la prevención y el tratamiento de la gripe son la amantadina y la rimant-

tadina; en pediatría sólo están autorizados en niños mayores de un año. Su uso está limitado por la falta de actividad frente al virus *Influenza* B, el rápido desarrollo de resistencias y la elevada incidencia de efectos adversos, especialmente sobre el sistema nervioso central que son más frecuentes por la amantadina¹⁴.

La profilaxis con estos fármacos está indicada en las personas de alto riesgo y sus cuidadores, si son susceptibles por no haber sido vacunados o no responder adecuadamente a la inmunización. Su administración se considerará también si existe un alto riesgo de contraer la gripe y el paciente se encuentra en el período posvacunal inmediato (primeras 2 semanas después de la inmunización). La quimioprofilaxis no debe sustituir a la inmunización y en los casos en que se administre a una persona previamente vacunada proporciona una protección adicional y no interfiere con la respuesta inmune a la vacuna^{6,14}.

La amantadina y la rimantadina utilizadas con finalidad terapéutica, si se administran en las primeras 48 h del inicio del cuadro clínico, reducen la duración de la fiebre y los síntomas gripales, aunque se desconoce si disminuyen la incidencia de complicaciones o si son eficaces para el tratamiento de la neumonía gripal.

Nuevos fármacos antigripales: inhibidores de la neuraminidasa

Dos inhibidores de la neuraminidasa, con acción selectiva sobre la neuraminidasa (sialidasa) del virus gripal, se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico de la gripe por virus *Influenza* A y B. La inhibición de la actividad de esta glucoproteína reduce la liberación del virus de las células infectadas, aumenta la formación de agregados virales y disminuye la dispersión del virus²⁷.

El zanamivir, de administración por vía inhalatoria, se autorizó por la FDA en 1999 y se ha comercializado en España a principios del año 2000²⁸. El fosfato de oseltamivir, de administración por vía oral y de autorización posterior, aún no está disponible en nuestro país. Ambos fármacos no han sido autorizados para la profilaxis de la gripe, ni se recomiendan para el tratamiento en pacientes pediátricos, aunque existen ensayos clínicos que demuestran su eficacia en estas circunstancias. No se han publicado estudios que comparen la actividad farmacológica de estas sustancias entre sí ni con la amantadina o la rimantadina⁶.

Los ensayos clínicos de eficacia del zanamivir se han realizado principalmente en adultos sin factores de riesgo, por lo que sus resultados no son extrapolables al resto de la población. En un análisis combinado de dos estudios aleatorizados a doble ciego controlados con placebo, realizados en personas no vacunadas que tenían síntomas gripales de menos de 48 h de evolución y con diagnóstico confirmado por examen virológico en el 63% de los casos, se demostró que el tratamiento con za-

namivir (10 mg inhalados 2 veces al día, durante 5 días) reducía en aproximadamente un día el tiempo hasta la mejoría de los síntomas²⁹. Resultados similares se obtuvieron por el MIST Study Group en adultos y adolescentes tratados con igual posología³⁰. Hedrick et al evaluaron la eficacia y seguridad de zanamivir en niños de 5 a 12 años de edad utilizando la misma dosis que en los trabajos anteriores y observaron una reducción media de los síntomas de 1,25 días, con una buena tolerancia³¹. Más recientemente, algunos investigadores han observado resultados esperanzadores al utilizar zanamivir en la prevención de la gripe. Monto et al lo administraron a dosis de 10 mg diarios desde el inicio de la temporada gripal y con una duración de 4 semanas, y observaron una eficacia del 67% para la prevención de la enfermedad gripal y del 84% para el síndrome febril³².

En el momento actual, la indicación aprobada de zanamivir es el tratamiento de la gripe por virus *Influenza* A y B en adultos y niños mayores de 7 años (ADA, 27 de abril del 2000). Su uso está limitado por la necesidad de establecer el diagnóstico precoz de la enfermedad e iniciar el tratamiento en las primeras 30-48 h después de la aparición de los síntomas, y por la necesidad de realizar adecuadamente las inhalaciones, lo que a veces resulta difícil en algunos grupos de población.

El oseltamivir ha demostrado también en diversos ensayos clínicos su eficacia y seguridad en el tratamiento y prevención de la gripe. La administración de 75 a 150 mg, 2 veces al día durante 5 días, a adultos con síndrome gripal en las primeras 36 h del inicio de los síntomas, redujo la gravedad y acortó la duración media de los síntomas en 1,5 días³³. En relación con la profilaxis, un ensayo clínico con oseltamivir por vía oral (75 mg una o dos veces al día, durante 6 semanas), realizado en adultos sanos, demostró una eficacia del 74% en la prevención del síndrome gripal y del 87% en la de la gripe confirmada por cultivo³⁴.

La trascendencia de estos resultados en personas sanas es poco relevante y quedan aún importantes interrogantes por resolver. La eficacia y seguridad en personas con factores de riesgo de complicaciones de la gripe no ha sido suficientemente evaluada, así como su papel en el tratamiento de dichas complicaciones (neumonía y otras enfermedades del tracto respiratorio inferior). Sin embargo, estos fármacos podrían ser de utilidad para la profilaxis a largo plazo de aquellas personas en las que la vacuna está contraindicada o que no responden adecuadamente a ella, y también en la protección a corto plazo para el control de brotes nosocomiales o en instituciones cerradas, en combinación con la inmunización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breese Hall C. Gripe: vacunar o no. *Pediatrics* (ed. esp.) 1987; 23: 205-207.

2. Vilanova Juanola JM. La vacuna de la grip. Creences, mites i costums. *Pediatr Catalana* 1996; 56: 309-310.
3. 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: 225-231.
4. 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: 232-239.
5. McIntosh K, Lieu T. Is it time to give *Influenza* vaccine to healthy infants? *N Engl J Med* 2000; 342: 275-276.
6. CDC. Prevention and control of *Influenza*: recommendations of the ACIP. *MMWR* 2000; 49 (N.º RR-3): 1-38.
7. Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, Piedra PA, Clover 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, 1978-1989. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 296-304.
8. Kim HW, Brandt CD, Arrobio JO, Murphy B, Chanock RM, Parrott RH. *Influenza A* and *B* virus infection in infants and young children during the years 1957-1976. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 464-479.
9. Munoz FM, Campbell JR, Atmar RL, García-Prats J, Baxter B, Johnson LE et al. *Influenza A* virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 811-815.
10. Sagrera X, Guinovart G, Raspall F, Rabella N, Moliner E, Sala P et al. Infecció per virus de la grip *A* en unitats neonatals. *Pediatr Catalana* 2000; 60 (Supl): 79-80.
11. Cunney RJ, Bialachowski A, Thornley D, Smaill F, Pennie RA. An outbreak of *Influenza A* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 449-454.
12. Campins M, Torres M, Bayas JM, Serra C, Bruguera M. La vacunación del personal sanitario. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 583-591.
13. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas 2000 (en prensa).
14. American Academy of Pediatrics. *Influenza*. En: Pickering LK, editor. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases (25.ª ed.). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000; 351-359.
15. Vilanova Juanola JM. Vacuna antigripal. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas 1998*. Barcelona: Prous Science, 1998; 71-97.
16. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid: Einsa Ediciones Informatizada S.A.; 2000; 1323-1331.
17. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 *Influenza* vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-1802.
18. Cox NJ, Subbarao K. *Influenza*. *Lancet* 1999; 354: 1277-1282.
19. Malhotra A, Krilov LR. *Influenza* and respiratory syncytial virus. Update on infection management and prevention. *Pediatr Clin North Am* 2000; 2: 353-372.
20. Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD, Sannella EC, Reed GW, Wolff M et al. Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal *influenza* vaccine in children. *Vaccine* 2000; 18: 82-88.
21. 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: 1405-1412.
22. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL 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: 168-175.
23. Longini Jr IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman M, Fast PE et al. Estimation of the efficacy of live, attenuated *Influenza* vaccine from a two-year, multicenter vaccine trial: implications for *Influenza* epidemic control. *Vaccine* 2000; 18: 1902-1909.
24. Gruber WC, Darden PM, Still G, Lohr J, Reed G, Wright F. Evaluation of bivalent live attenuated *Influenza A* vaccines in children 2 months to 3 years of age: safety, immunogenicity and dose-response. *Vaccine* 1997; 15: 1379-1384.
25. Keitel WA, Piedra PA. 1998 Live cold-adapted, reassortant *Influenza* vaccines (USA). En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editores. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998; 373-390.
26. Poland GA, Couch R. Intranasal *Influenza* vaccine. Adding to the armamentarium for *Influenza* control. *JAMA* 1999; 282: 182-184.
27. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. *Influenza* virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-835.
28. Garau M, Moraga FA, Barroso C. Zanamivir. *Pediatr Catalana* 2000;60 (en prensa).
29. Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of *Influenza* virus infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-880.
30. The MIST Study Group. Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of *Influenza A* and *B* virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-1881.
31. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L et al. Zanamivir for treatment of symptomatic *Influenza A* and *B* infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410-417.
32. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of *Influenza* among healthy adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-35.
33. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute *Influenza*: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016-1024.
34. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent *Influenza*. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-1343.