

# Prevención de la gripe y virus sincitial respiratorio: la angustia de fin de año

J. Díez-Delgado Rubio<sup>a</sup>, F. López Prieto<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. CH Torrecárdenas. Almería.

<sup>b</sup>Pediatra. EBAP Sta. María del Águila. Almería.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 4:S93-106

## Introducción

Todos los años, durante la estación invernal, se producen brotes epidémicos de gripe y, de forma concomitante, de otros cuadros respiratorios, entre los que, por su frecuencia y gravedad, destacan los producidos por el virus sincitial respiratorio (VRS)<sup>1-3</sup>.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y sólo los géneros Influenza A y B tienen importancia en la gripe humana. Los virus A y B poseen un ARN monocatenario con ocho segmentos y en su envoltura presentan dos glucoproteínas responsables de las propiedades antigénicas: hemaglutinina y neuraminidasa<sup>4</sup>. La inmunidad frente a uno de ellos no confiere inmunidad frente a los otros. Los virus de tipo A están distribuidos por la naturaleza y pueden infectar a diversas especies animales, incluyendo al hombre; los de

tipo B tienen como reservorio exclusivo al hombre.

La gripe produce una infección de las vías respiratorias altas caracterizada por la presencia de fiebre, cefalea, mialgias, tos, molestias faríngeas y malestar general. En los niños puede presentarse como bronquiolitis, crup, neumonía, y es frecuente que se acompañe de síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea<sup>5</sup>.

Además de las complicaciones habituales (neumonías primarias y secundarias, otitis, miocarditis, etc.) se ha descrito recientemente la presencia de encefalitis asociada a la gripe tanto en Japón como en Estados Unidos<sup>6-8</sup>.

Los brotes gripales anuales son producidos por variaciones antigénicas menores (*drift*) del tipo A, fundamentalmente, y en menor medida del B.

En los últimos años, a estas epidemias "habituales" se suman dos factores

preocupantes: por una parte, la amenaza latente de una nueva pandemia de gripe por deslizamiento antigénico mayor (*shift*), es decir, por un cambio total antigénico en los subtipos de hemaglutinina (H1-H15) o neuraminidasa (N1-N9) o en ambos<sup>9</sup> y que se incrementa con el paso del tiempo –la última ocurrió en 1968–. Por otra parte, los últimos brotes de gripe aviar en el sudeste asiático, especialmente virulentos y producidos por el AH5N1, han despertado el temor a un “salto” interespecies –ya se ha demostrado la transmisión interhumanos–<sup>10</sup>, con el consiguiente impacto que de ello se derivaría al carecer de inmunidad de grupo alguna, ya que estos subtipos no habrían circulado hasta ahora, y la imposibilidad de producir una vacuna monovalente en un tiempo reducido<sup>11-14</sup>.

Teniendo en cuenta que la tasa de ataque de una pandemia puede alcanzar hasta a un 30% de la población mundial y la sobremortalidad que la gripe conlleva, podemos imaginar la magnitud del problema. Una de las medidas de control propugnadas es mantener y aumentar las coberturas vacunales frente a la gripe con las vacunas disponibles actualmente, a fin de evitar un reagrupamiento de los genes de las cepas aviares y humanas<sup>11</sup>.

Sin embargo, y a pesar del consenso existente acerca del papel esencial que juega la vacuna en el control de la enfermedad y su efecto minimizador sobre las complicaciones asociadas a la gripe, las coberturas vacunales son pobres, incluso entre los principales grupos de riesgo. Los datos obtenidos en nuestro país para los mayores de 64 años sitúan las coberturas vacunales entre un 50% recogido en la Encuesta Nacional de Salud de 1997 y un 70% para Cataluña en la temporada 2000-2001. Los datos referentes a otros grupos de riesgo son prácticamente imposibles de obtener<sup>15-17</sup>.

Dentro de esta estrategia, el calendario vacunal recomendado para los niños y adolescentes de Estados Unidos para 2004 recoge la recomendación de incluir a los niños entre seis y 24 meses en la vacunación antigripal, así como a sus contactos domiciliarios y cuidadores extradomiciliarios<sup>18</sup>.

### **Impacto epidemiológico de la gripe infantil**

Esta recomendación resalta la importancia de la población infantil en la gripe. Hasta hace unos años, la gripe se ha considerado como un problema sanitario en la edad adulta y en determinados grupos de riesgo<sup>19</sup>. Sin embargo, los niños juegan un doble papel:

1. Por una parte, epidemiológicamente, son los niños, especialmente los escolares, el núcleo fundamental de la transmisión de los brotes epidémicos, progresando a través de los grupos familiares y de las instituciones cerradas (colegios, guarderías, etc.)<sup>20-22</sup>, de tal forma que se estima que en Estados Unidos en una temporada gripal estándar se infectan entre un 15 y un 42% de los menores de quince años, frente a un 10% de la población adulta<sup>22,24</sup>. Los niños infectados excretan virus en concentraciones muy elevadas y, además, lo hacen durante un período cercano a las dos semanas (prácticamente, el doble que los adultos)<sup>25</sup>.

La experiencia japonesa ilustra claramente este aspecto<sup>20</sup>. En 1957 la epidemia de gripe causó unas 8.000 muertes y esto decidió a las autoridades sanitarias japonesas a incluir la vacunación antigripal en la infancia en 1962 como estrategia para controlar la gripe en lugar de la vacunación de ancianos<sup>26</sup>. Ésta se hizo obligatoria en 1977, pero en 1987 volvió a ser voluntaria, para en 1994 detenerse el programa debido a dudas sobre su eficacia y al temor de los efectos secundarios en los niños. En 2001, Reichert et al.<sup>20</sup> publican el análisis de la mortalidad atribuible a la gripe durante el período 1949-1998 en Japón

utilizando datos de Estados Unidos como referencia.

Los resultados fueron incontestables: la tasa de mortalidad japonesa por gripe había sido tradicionalmente muy superior a la estadounidense, pero durante el período 1962-1972, esta tasa se redujo en un 50%, y durante el período 1977-1987 se consiguió una reducción adicional del 40%. Cuando el programa se interrumpe, volviendo a ser vacunación voluntaria, las tasas de mortalidad volvieron a subir, y, después de la definitiva suspensión en 1994, regresan a las cifras previas a la vacunación obligatoria. Desgraciadamente, mientras duró el programa obligatorio sólo se evaluó la eficacia en la población diana sin incluir a ancianos ni grupos de riesgo. La vacunación de los escolares japoneses indujo una inmunidad de grupo que evitó una muerte por cada 420 vacunados. Sólo *a posteriori* se ha comunicado una reducción de 10.000 a 12.000 muertes/año atribuibles a la asociación gripe/neumonía y un descenso de 37.000-49.000 muertes/año por cualquier causa relacionada con la gripe durante ese período. Un análisis posterior<sup>27</sup> constata una repercusión similar en los cuadros de encefalitis asociados a la gripe y que han supuesto un problema de salud pública en Japón.

La mortalidad general y la referida, exclusivamente, a aquella relacionada con signos y síntomas de afectación del sistema nervioso central fueron sensiblemente superiores en los períodos de tiempo en los que no se desarrolló el programa de vacunación escolar.

2. Hasta ahora ha existido dificultad para diferenciar el impacto epidemiológico de la gripe de otras enfermedades clínicamente similares, especialmente las producidas por el virus sincitial respiratorio. Esta infravaloración de la repercusión de la gripe en la infancia ha justificado la no vacunación universal de la población infantil<sup>28-30</sup>.

Hoy sabemos que la morbimortalidad inducida por la gripe en los sujetos menores de quince años es muy importante, especialmente en el grupo de los menores de dos años, donde la incidencia,

hospitalización y complicaciones son similares, o incluso superiores, a las registradas en el clásico grupo de riesgo de los mayores de 65 años<sup>30,31</sup>. Así, se ha estimado que la tasa de ataque de los brotes epidémicos alcanzaría un 40% en escolares y un 30% en preescolares. Datos de nuestro país arrojan un 56,5% para los virus A y un 72% para el B en menores de quince años en la temporada 2002-2003<sup>32-34</sup>.

Neuzil<sup>35</sup>, en un estudio de cohortes retrospectivo centrado en menores de quince años y que abarca un total de 19 años en Tennessee, determina que las tasas de hospitalización por enfermedades cardiorrespiratorias eran más frecuentes en la temporada gripal que en la perigripal, especialmente en los menores de un año, disminuyendo la frecuencia a medida que aumentaba la

**Tabla I.** Tasa de hospitalización por enfermedades cardiorrespiratorias agudas atribuibles a la gripe en niños de hasta 15 años de edad

Grupo de edad	Hospitalizaciones excesivas por año	
	Promedio ponderado	Intervalo confianza 95%
< 6 meses	103,8	89,0-118,6
6 a < 12 meses	49,6	35,3-63,5
1 a 3 años	18,6	14,2-23,0
3 a < 5 años	8,6	4,9-12,3
5 a < 5 años	4,1	2,8-5,5

Tomado de: Hehme NW. Necesidad de la vacunación antigripal en los niños pequeños. *Vaccines: Children & Practice*. 2002;5:17-19.

edad (Tabla I). Las visitas ambulatorias por gripe supusieron entre un 6 y 29% de todas las visitas pediátricas durante la estación gripal y un 10-30% del exceso de consumo de antibióticos obedeció también a esta causa. Estos datos son ampliados en otro trabajo posterior del mismo autor que recoge un total de 25 años<sup>36</sup>. Izurieta<sup>37</sup> valora la tasa de hospitalización por enfermedad respiratoria aguda en menores de 18 años durante los períodos de predominio de la gripe sobre el virus sincitial respiratorio, determinados por el sistema de vigilancia epidémica. Sus resultados presentaban una tasa de hospitalización debida a la gripe de 8.400 a 11.700 hospitalizaciones/año en niños sanos con eda-

des comprendidas entre seis y 24 meses. Los datos se resumen en la tabla II.

A esto hay que sumar la especial virulencia que ha manifestado en 2003-2004 el brote epidémico estacional en Estados Unidos, donde se ha constatado una importante mortalidad en sujetos menores de 18 años sin factores de riesgo. Se han comunicado 93 fallecimientos asociados a la gripe, confirmada por detección rápida del antígeno u otras pruebas, en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: 59% en menores de cinco años y 26% en el grupo de edad de seis a 23 meses. Sólo el 38% tenían enfermedades crónicas de base: las neurológicas y las respiratorias fueron las más frecuentes. La neumonía fue comunicada en el 26% de

**Tabla II.** Riesgo relativo de hospitalización por enfermedad respiratoria aguda en niños sin criterios de riesgo

Grupo de edad	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Kaiser permanente		
0-1	12,1 (9,1-16,2)	< 0,001
2-4	2,8 (1,8-4,1)	< 0,001
5-17*	1,0	-
Group health co-operative		
0-1	11,7 (8,2-16,8)	< 0,001
2-4	1,8 (0,7-2,4)	0,455
5-17*	1,0	-

\* Grupo de referencia.

Tomado de: *Hehme NW. Necesidad de la vacunación antigripal en los niños pequeños. Vaccines: Children & Practice. 2002;5:17-19.*

los pacientes y infecciones invasoras bacterianas en el 16%. El estado vacuna se conocía en 45 niños: 33 (73%) no vacunados, siete vacunados, pero sólo uno recibió las dos dosis, y en los cinco restantes no se documentó el intervalo entre la vacunación y el comienzo de la enfermedad<sup>38, 39</sup>.

### Vacuna antigripal

La vacuna antigripal, aunque se recomienda de forma general a la totalidad de la población, tendría unas indicaciones preferentes según el ACIP (*Advisory*

*Committee on Immunization Practices*) que se recogen en la tabla III.

Las vacunas actualmente disponibles son de dos tipos: inactivadas y atenuadas. Las características de las mismas se resumen en la tabla IV.

Las vacunas disponibles se han mostrado seguras y eficaces en diferentes estudios<sup>40-44</sup>. La vacunación repetida anualmente no reduce la respuesta inmunitaria frente a ninguna de las dos vacunas. Además, los estudios coste-beneficio han sido favorables, incluso para la vacuna viva atenuada intranasal,

Tabla III. Recomendaciones del ACIP para la vacunación antigripal 2003-2004

Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones	Personas que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo	Otras posibles indicaciones
<ul style="list-style-type: none"><li>- Mayores de 65 años.</li><li>- Adultos y niños con trastornos crónicos pulmonares (incluyendo asma) o cardiovasculares.</li><li>- Adultos y niños que precisan tratamiento de forma regular o que se hospitalizaron el año precedente por enfermedades metabólicas (diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluyendo la medicamentosa).</li><li>- Niños y jóvenes entre seis meses y 18 años que reciban tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico y que tienen riesgo de desarrollar un síndrome de Reye.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Personal sanitario en el concepto más amplio del término.</li><li>- Empleados de instituciones cerradas que atienden a personas de riesgo (geriátricos, centros de crónicos, etc.).</li><li>- Miembros del núcleo familiar que convivan con personas de alto riesgo.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Niños entre seis y 24 meses.</li><li>- Mayores de 50 años.</li><li>- Embarazadas.</li><li>- Sujetos HIV-positivos.</li><li>- Personas que viajen al extranjero.</li></ul>

sensiblemente más cara que la clásica inactivada<sup>46-48</sup>.

La aplicación de la recomendación del ACIP para vacunar a la población infantil de seis a 24 meses de edad de forma sistemática permitiría disminuir las complicaciones de la enfermedad en este grupo de edad y limitar la difusión del virus en la comunidad, facilitando de esta forma la protección del resto de la población.

Para conseguir este objetivo el principal inconveniente radicaba en la vacuna. Hasta el año 2003 sólo se disponía de la vacuna inactivada, que requiere dos dosis intramusculares separadas por, al me-

nos, 28 días en los menores de ocho años que la reciben por vez primera. En los niños debe utilizarse la de subunidades por ser menos reactógena. Este incremento en el número de inyecciones puede causar rechazo en padres y sanitarios. Por otra parte, su producción es lenta y el suministro actual podría ser insuficiente para abordar una vacunación universal<sup>49</sup>.

La vacuna atenuada, registrada en EE.UU. en agosto de 2003, ofrece una nueva perspectiva. Se trata de una vacuna viva atenuada que contiene mutantes del virus gripal adaptados al frío, "reassortados" (reagrupados) con virus salva-

**Tabla IV.** Características comparativas de las vacunas antigripales comercializadas

Características	Vacuna atenuada	Vacuna inactivada
Ruta de administración	Spray intranasal	Inyección intramuscular
Tipo de vacuna	Viva atenuada	Inactivada
N.º de cepas	3 (2 influenza a, 1 b)	3 (2 influenza a, 1 b)
Variación composición	Anual	Anual
Administración	Anual	Anual
Intervalo interdosis	> 6 semanas	> 4 semanas
Indicación edad	5-49 años	> 6 meses
Indicación grupos de riesgo	No	Sí
Indicación contactos de sujetos de riesgo	No	Sí
Coadministración con otras vacunas	Sí	Sí
Intervalo con vacunas inactivadas*	No	No
Intervalo con vacunas atenuadas*	Sí, > 4 semanas	No
Eficacia	> 90% (95-95,5%)	> 90% (91,4%)
Inmunidad local	Sí	No

\* Salvo administración simultánea.

je para que la vacuna incluya los antígenos específicos de cada temporada. El virus vacunal estaría formado por seis segmentos de ARN pertenecientes a las cepas maestras adaptadas al frío. A esta "base vacunal" se reasociarían dos segmentos (neuraminidasa y hemaglutinina) del virus salvaje predominante en la temporada, determinado por el sistema de vigilancia epidemiológica. De esta forma, los genes de las cepas maestras proporcionarían la atenuación, y los de la cepa salvaje, la inmunogenicidad<sup>50</sup>.

La vacuna atenuada presenta varias ventajas sobre la inactivada<sup>50</sup>:

- Mayor rapidez en su producción y menores problemas logísticos (la vacuna inactivada requiere doce embriones para producir una vacuna, mientras que un solo embrión produciría ocho vacunas atenuadas).
- Su vía de administración es la misma que la vía natural de la infección. De esta forma se estimula la inmunidad mucosa local, interrumpiendo la transmisión viral.
- Mayor eficacia y menores efectos secundarios que la vacuna inactivada.
- Mejor aceptación por la población y el personal sanitario.

Sin embargo, las indicaciones actuales, restringidas a sujetos sanos entre cinco y 49 años, limitan los potenciales benefi-

cios que supondría de cara a los programas de vacunación universal. Esta restricción deriva del aumento de incidencia de asma asociado a la vacuna en un estudio del Kaiser Permanente de California. Se están realizando estudios que permitan eliminar estas restricciones<sup>51</sup>.

De esta forma, el programa de vacunación debería de articularse basándose en:

### 1. Vacuna inactivada

- Seis meses-cinco años: en primovacunación y menores de tres años, dos dosis de 0,25 ml; de tres a nueve años, dos dosis de 0,5 ml. Intervalo mínimo interdosis de 28 días.
- Grupos de riesgo.
- Personal sanitario y cuidadores de grupos de riesgo.
- Embarazadas.

### 2. Vacuna atenuada

- 5-49 años. En primovacuna y menores de ocho años, dos dosis. Intervalo mínimo seis semanas.

3. Para conseguir la protección de los menores de seis meses: **vacunación de embarazadas, contactos domiciliarios y cuidadores extradomiciliarios.**

En cuanto a la estrategia que debe desarrollarse, sería recomendable considerar las siguientes indicaciones<sup>52,53</sup>:



- La vacunación escolar, ya que se obtendría una alta eficiencia vacunal en un breve período de tiempo. La vacuna atenuada sería de elección para este modelo.
- Aprovechar cualquier visita para la vacunación de los grupos de riesgo.
- Aumentar el período de vacunación.

Por último, mencionar la iniciativa de Ontario. El gobierno de esta provincia canadiense ha decidido implementar la vacunación antigripal anual para toda la población de forma gratuita. Los responsables sanitarios de esta estrategia han valorado todos los datos expuestos en este artículo, además del coste económico que la gripe supone para el proveedor de servicios. Consideran también que esta decisión facilitará la respuesta ante una posible pandemia<sup>54-57</sup>.

### **Impacto epidemiológico del virus sincitial respiratorio**

La infección causada por el virus sincitial respiratorio (VRS) es la causa más frecuente de neumonía y bronquiolitis en los niños menores de un año y una carga importante para los servicios sanitarios en todo el mundo. La tasa de hospitalización por bronquiolitis ha aumentado en más del doble en las últimas décadas y ahora representa una de cada seis hospitalizaciones<sup>58</sup>.

Además, el VRS representa una carga importante de las consultas de pacientes ambulatorios por infecciones respiratorias de vías altas y exacerbaciones de bronquitis y asma<sup>59</sup>.

Prácticamente, la totalidad de los niños de dos años han sido infectados y dos terceras partes de los mismos habrán sufrido esta infección durante el primer año de vida, requiriendo hospitalización en un 2,5% de los casos. En nuestro país, el 65-78% de las hospitalizaciones por cuadros respiratorios agudos en niños obedecen a virus sincitial respiratorio. En los niños prematuros la infección VRS conlleva una tasa de hospitalización superior al 13%, requiriendo asistencia en cuidados intensivos un 25% de los mismos<sup>30,60,61</sup>.

Un segundo pico de incidencia se produce en mayores de 65 años, suponiendo entre un 2 y un 9% de las hospitalizaciones y fallecimientos en este grupo de edad. El 78% de la mortalidad asociada al VRS se produce en mayores de 65 años<sup>31,62</sup>.

Ya se ha referido que esta concordancia con la gripe en los grupos de edad en riesgo se suma a la cocirculación estacional, haciendo difícil diferenciar el impacto sobre la salud que supone cada una por separado.

Por otra parte, hasta un 50% de los sujetos han padecido más de una infec-

ción por la misma cepa, con lo cual el padecimiento de la infección no confiere una inmunidad importante y duradera<sup>2,63</sup>.

Por último, recordar que la bronquiolitis por VRS, especialmente las más graves, se sigue habitualmente de hiperreactividad bronquial con sibilancias recurrentes y otros síntomas de tipo asmático<sup>64,65</sup>, representando una parte importante del síndrome asmático en la primera infancia.

### **Vacunación frente al virus sincitial respiratorio**

A pesar de la importancia que este germen tiene, no existe actualmente ninguna vacuna comercializada frente al mismo. El desarrollo de una vacuna efectiva frente al VRS está obstaculizado por una serie de factores:

- En primer lugar, la propia estructura del virus. Éste posee tres glucoproteínas (G, F, SH). Se han identificado dos subtipos antigénicos que difieren, básicamente, en la proteína G, que es la proteína de adhesión y es la más interesante desde el punto vacunal, ya que el bloqueo de la adhesión impediría la infección. Sin embargo, esta proteína es muy variable y, además, no estimula la producción de células T citotóxicas<sup>66</sup>.
- En segundo lugar, el desgraciado antecedente histórico de la vacuna

inactivada por formol que se ensayó en los años 60. Casi un 70% de los vacunados desarrolló un cuadro de neumonía y un 80% de ellos requirió hospitalización<sup>67</sup>.

- La escasa inmunidad que produce la infección natural (un 50% de reinfecciones por la misma cepa) cuya explicación podría estar en una pobre respuesta de la inmunidad celular. Por otra parte, se da la paradoja de que la infección se presenta en los primeros meses de vida, cuando existen títulos elevados de IgG maternos, que, a su vez, podrían interferir con una vacuna administrada en ese período<sup>68</sup>.
- Por último, referirnos a los avances producidos en los últimos diez años en el desarrollo de vacunas frente al VRS consistentes en la investigación de vacunas de subunidades y vacunas de virus vivos atenuados que, aunque muy avanzadas, presentan como inconveniente la inducción de sintomatología de vías respiratorias altas en niños pequeños.
- El futuro más esperanzador se centra en vacunas recombinantes por ingeniería genética. Éstas serían fáciles de producir, estables y asegurarían una respuesta humoral y celular adecuada<sup>69,70</sup>.

## Bibliografía

1. Cooney MK, Fox JP, Hall CE. The Seattle Virus Watch. VI. Observations of infections with and illness due to parainfluenza, mumps and respiratory syncytial viruses and Mycoplasma pneumoniae. *Am J Epidemiol.* 1975;101:532-551.
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140:543-546.
3. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community; frequency of illness and agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993;110:145-160.
4. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM editors. *Fields virology.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001:1487-1532.
5. Glezen WP. Influenza viruses. En: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998:531-551.
6. Morishima R, Togashi T, Yokota S et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis.* 2002;35:512-517.
7. Straumanis JP, Tapia MD, King JC. Influenza B infection associated with encephalitis: treatment with oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:173-175.
8. McCullers JA, Facchini S, Chensney PJ, Webster RG. Influenza B virus encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:898-900.
9. De Juanes JR, Arrazola MP. Vacunas antigripales. En: *Vacunas 2002.* Campins M, Moraga F. (Eds). Prous Science, Barcelona; 2002:193-202.
10. Brown H. WHO confirms human-to-human avian flu transmission. *Lancet.* 2004; 363:462.
11. World Health Organization. Avian influenza A (H5N1). *Wkly Epidemiol Rec.* 2004;79:65-70.
12. CDC. Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases-United States, 2004. *MMWR.* 2004;53:97-100.
13. Barclay WS, Zambon M. Pandemic risks from bird flu. *BMJ.* 2004;238-239.
14. World Health Organization. Avian influenza frequently asked questions. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004;79:77-84.
15. Sarriá A, Timoner J. Determinantes de la vacunación de la gripe en personas mayores de 65 años. *Rev Esp Salud Pública.* 2002;76:17-26.
16. Batalla J, Urbiztondo L, Martínez M et al. La cobertura de la vacunación antigripal en Cataluña. En: *Vacunas 2001.* Campins M, Moraga F. (Eds). Barcelona: Prous Science; 2001:130-134.
17. De Mateo S. Vigilancia de la gripe en España. En: *Vacunas 2002.* Campins M, Moraga F. (Eds). Barcelona: Prous Science; 2002:183-192.
18. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Disease. Calendario vacunal recomendado para los niños y adolescentes de Estados Unidos, enero-junio de 2004. *Pediatrics (ed esp).* 2004;57(1):48-50.
19. Salleras L. El futuro del calendario vacunal. *Vacunas.* 2003;4(supl 1):42-53.
20. 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 Mar 22;344(12):889-896.
21. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:1065-1068.
22. Poland GA, Breese Hall C. Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics? *Pediatrics.* 1999; 103:1280-1282.

23. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev.* 1982;4:25-44.
24. Glezen WP, Couch RB. Intraepidemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med.* 1978;298:587-592.
25. Frank A, Taber L, Wells C, Glezen W, Paredes A. Pattern of shedding of myxovirus and paramyxovirus in children. *J Infect Dis.* 1981;144:433-441.
26. Dowdle WR, Millar JD, Schonberg LB et al. Influenza immunization policies and practices in Japan. *J Infect Dis.* 1980;141:258-264.
27. Ono S, Kudo M, Aoki K, Ezaki F, Misumi J. Effect of mass immunization against influenza encephalopathy on mortality rates in children. *Pediatr Int.* 2003;45(6):680-687.
28. Baltimore RS, Jenson HB. New recommendations for influenza vaccination for children and pregnant women. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:74-76.
29. Friedman MJ, Attia MW. Influenza A in young children with suspected respiratory syncytial virus infection. *Acad Emerg Med.* 2003;10(12):1400-1403.
30. Navarro-Mari JM, Palacios Del Valle E, Pérez-Ruiz M, De la Rosa M. The impact of influenza viruses on hospitalizations in infants younger than two years old during epidemics of respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Sep;9(9):959-963.
31. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):179-186.
32. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health.* 1982;72:1008-1016.
33. Pumarola T, Dominguez A, Marcos MA, Martínez M, Muñoz C, Cañas A et al. Vigilancia virológica de la gripe (2002-2003). *Vacunas.* 2003;4:119-126.
34. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis.* 1998;178:53-60.
35. 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;342:225-230.
36. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis.* 2002;185:147-152.
37. Izurieta HA, Thompson WW, Kramarz P et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342:232-239.
38. Severe morbidity and mortality associated with influenza in children and young adults-Michigan, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:837-840.
39. Update: Influenza-associated deaths reported among children aged <18 years-United States, 2003-04 influenza season. *CDC. MMWR.* 2003;52:1286-1288.
40. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et al. Efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338:1405-1412.
41. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P et al. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:740-746.

42. Piedra PA, Yan L, Kotloff K et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2002;110:662-672.
43. Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, Kawagoe H, Nakano K, Nishiyama A, Yamada Y. Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatr Int*. 2002 Feb;44(1):43-46.
44. Neuzil KM, Dupont WD, Wrigth PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against Influenza A infection 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatric Infect Dis J*. 2001;20:733-740.
45. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol*. 2004;59(1):1-15.
46. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 1999; 103:1273-1273. Abstract.
47. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Oct;22(10 Suppl): S207-210.
48. 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.
49. Treanor J. Influenza vaccine. Outmaneuvering antigenic shift and drift. *N Engl J Med*. 2004;350:218-220.
50. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. *MMWR*. 2003;52(No.RR-13):1-8.
51. Goldstein L. Safety and efficacy of Influenza vaccine in children. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1712-1715.
52. Erhart LM, Rancel MC, Lu PJ, Singleton JA. Prevalence and characteristics of children at increased risk for complications from influenza, United States, 2000. *J Pediatr*. 2004;144:191-196.
53. Szilagyi PG, Iwane MK, Schaffer S, Humiston SG, Barth R, McInerney T, Shone L, Schwartz B. Potential burden of universal influenza vaccination of young children on visits to primary care practices. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):821-828.
54. Russell G, Sutton J, Reid GJ, Beynon C, Cohen I, Huffman D. Universal influenza immunization. Were Ontario family physicians prepared? *Can Fam Physician*. 2003;49:1315-1321.
55. Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? *Lancet Infect Dis*. 2004 Feb;4(2):75-83.
56. Shabas R. Mass influenza vaccination in Ontario: a sensible more. *Can Med Assoc J*. 2001;164:36-37.
57. Demichelli V. Mass influenza vaccination in Ontario: is it worthwhile? *Can Med Assoc J*. 2001;164:38-39.
58. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis*. 2001;183:16-22.
59. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:S2-6.
60. Picazo J. Vacunación frente al virus respiratorio sincitial. En: *Vacunas 2002*. Campins M, Moraga F. (eds). Barcelona: Prous Science; 2002: 143-156.

61. Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:874-879.
62. Ellis SE, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Dittus RS, Griffin MR. Influenza and respiratory syncytial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(6):761-767.
63. Henderson FW, Collier AM, Clyde Wa, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med.* 1979;300:530-534.
64. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory Syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-1507.
65. Eigen H. The RSV-asthma link: the emerging story. Introduction. *J Pediatr.* 1999;135:1.
66. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:1-15.
67. Bont L, Versteegh J, Swelsen WT et al. Natural reinfection with respiratory syncytial virus does not boost virus-specific T-cell immunity. *Pediatr Res.* 2002;52:363-367.
68. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89:405-421.
69. Kneyber MC, Kimpen JL. Advances in respiratory syncytial virus vaccine development. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004 Feb;5(2):163-170.
70. Polack FP, Karron RA. The future of respiratory syncytial virus vaccine development. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(1 Suppl): S65-73.

