



Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia

Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña antigripal 2017-2018

David Moreno-Pérez, Nuria García Sánchez, Jesús Ruiz-Contreras, Javier Álvarez Aldeán, Francisco José Álvarez García, M.^a José Cilleruelo Ortega, María Garcés-Sánchez, Ángel Hernández Merino, María Méndez Hernández, Manuel Merino Moína, Abián Montesdeoca Melián. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

Referencia para citar este artículo:

Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones 2017-2018. AEP [Internet]. Octubre 2017 [Consultado dd/mmm/aaaa]. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/recomendaciones_cav-aep_vacunacion_gripe_2017-18.pdf

Publicado en Internet: 12/10/2017

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DEL CAV-AEP PARA LA CAMPAÑA ANTIGRIPAL 2017-2018

Con relación a la infancia y la adolescencia, el CAV-AEP **recomienda** la vacunación antigripal en:

- **Grupos de riesgo:** niños a partir de los 6 meses de edad y adolescentes en determinadas situaciones o con enfermedades de base.
- Niños sanos a partir de los 6 meses de edad, adolescentes y adultos sanos que **convivan** con pacientes de riesgo.
- Miembros del **entorno familiar** cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna antigripal.
- Todos los **profesionales sanitarios**.

Se recomienda emplear, de forma preferente, vacunas antigripales **tetraivalentes**, tanto inactivadas para uso por vía intramuscular (distribución reducida esta temporada) como atenuadas por vía intranasal (no van a ser distribuidas esta temporada), con las indicaciones y posología de sus fichas técnicas correspondientes. Si no están disponibles por decisión del fabricante, como ocurre en esta temporada, se recomiendan preparados **trivalentes**.

El CAV-AEP **considera** que la vacunación antigripal de los niños mayores de 6 meses no incluidos en grupo de riesgo, si sus padres lo solicitan y su pediatra lo considera conveniente, es una **medida recomendable** dada la elevada tasa de complicaciones asociadas a la gripe en este grupo de edad.

ÍNDICE

[1. Introducción](#)

[2. Vacuna antigripal para la temporada 2017-2018. Tabla 1.](#) Cepas de la vacuna antigripal para la temporada 2017-2018 (recomendaciones de la OMS)

[3. Recomendaciones sobre vacunación antigripal del Comité Asesor de Vacunas de la AEP para 2017-2018](#)

[3.1. Recomendaciones 2017-2018.](#)

[Tabla 2.](#) Recomendaciones del CAV-AEP sobre la vacunación antigripal para la campaña 2017-2018

[3.2. Nuevas indicaciones](#)

[4. Aspectos prácticos: posología, conservación y administración](#)

[4.1.](#) Posología. [Tabla 3.](#) Posología recomendada de la vacunación antigripal con preparados disponibles en España para la temporada 2017-2018, según la edad del niño y los antecedentes de vacunación antigripal

[4.2.](#) Vía de administración y conservación

[5. Preparados disponibles de vacunas antigripales para menores de 18 años para la temporada 2017-2018 \(Anexo 1\)](#)

[6. Nuevas vacunas antigripales](#)

[6.1.](#) Vacuna atenuada intranasal

[6.2.](#) Vacunas tetravalentes

[6.3.](#) Vacunas inactivadas desarrolladas en cultivo celular

[6.4.](#) Vacunas adyuvadas

[7. Efectividad de la vacunación antigripal en la edad pediátrica](#)

[7.1.](#) Epidemiología temporada 2016-2017 en Europa

[7.2.](#) Experiencia en Reino Unido

[7.3.](#) Experiencia en Finlandia

[7.4.](#) Experiencia en Estados Unidos

[7.5.](#) Experiencia en Canadá

[8. Consideraciones especiales del CAV-AEP sobre la vacunación antigripal universal](#)

[8.1.](#) Disparidad en los datos de efectividad de la vacuna atenuada intranasal

[8.2.](#) Vacunación antigripal de los niños como medida preventiva individual. [Figura 1.](#) Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada en España. [Figura 2.](#) Porcentaje de casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad en España. Temporada 2016-17. [Figura 3.](#) Tasas acumuladas de hospitalización de casos de gripe grave confirmada por grupos de edad. Temporadas 2013-14/2016-17. [Figura 4.](#) Prevalencia de factores de riesgo por grupos de edad de los casos de hospitalizaciones por gripe confirmada

[8.3.](#) Vacunación antigripal de los niños como medida preventiva para los adultos

[8.4.](#) Vacunación antigripal infantil universal

[9. Seguridad de las vacunas antigripales](#)

[9.1.](#) Vacunas inactivadas

[9.2.](#) Vacunas atenuadas

[10. Contraindicaciones y precauciones](#)

[10.1.](#) Contraindicaciones comunes a los dos tipos de vacuna (inactivada y atenuada). [Tabla 4.](#) Contraindicaciones generales de la vacunación antigripal

[10.2.](#) Contraindicaciones para la vacuna atenuada

[10.3.](#) Precauciones comunes a los dos tipos de vacuna

[10.4.](#) Precauciones para la vacuna inactivada

[10.5.](#) Precauciones para la vacuna atenuada

[11. Recomendaciones sobre vacunación antigripal en situaciones especiales](#)

[11.1.](#) Alergia al huevo

[11.2.](#) Inmunodeprimidos

[11.3.](#) Vacunación de la embarazada

[11.4.](#) Vacunación de los profesionales sanitarios

[● Bibliografía](#)

[● Autores y filiaciones](#)

[● Financiación](#)

[● Conflictos de intereses](#)

[● Anexo 1 Vacunas antigripales disponibles en la presente temporada](#)

1. INTRODUCCIÓN

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) emite todos los años, antes del inicio de la temporada gripal, sus recomendaciones sobre la vacunación frente a este virus en la infancia y la adolescencia¹. La vacunación de la gripe es una actuación especialmente indicada para personas -niños y adultos- que se incluyen en los grupos de población considerados de riesgo. Pertenecen a estos grupos de riesgo quienes, debido a una condición o enfermedad de base que padecen o por el tratamiento que reciben, pueden sufrir formas complicadas y más graves de la gripe o padecer una desestabilización de su enfermedad de base, lo que comporta un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, muchos niños y adolescentes pertenecientes a estos grupos de riesgo continúan sin recibir, por distintas razones, dicha vacunación anual², así como sus convivientes. De hecho, las coberturas en

niños con enfermedades de base no superan el 20 % en general, incluyendo datos de nuestro medio^{3,4}. Es necesaria una mayor implicación de los profesionales, las autoridades sanitarias y todos los agentes sociales para transmitir cada año a la población, y de forma especial a los padres de niños y adolescentes pertenecientes a los grupos de riesgo, las recomendaciones de vacunación frente a la gripe estacional.

Algunos países han optado por la vacunación antigripal universal de niños, con diferentes estrategias en cuanto a franjas de edad y preparados vacunales antigripales elegidos. La información procedente de estos programas, expuesta a lo largo del documento, es de suma importancia para la toma de decisiones en la actualidad y para próximas temporadas.

2. VACUNA ANTIGRIPAL PARA LA TEMPORADA 2017-2018

Basándose en la experiencia acumulada en las últimas temporadas, la OMS realizó las siguientes recomendaciones para la temporada 2017-2018 en el hemisferio norte⁵:

- Cambiar la cepa A/H1N1: se sustituye la cepa del año pasado A/California/7/2009 por Michigan/45/2015. También procede de la cepa H1N1-2009 pandémica, que ha sido empleada desde entonces en todas las campañas.
- Mantener la cepa A/H3N2: es la misma de la temporada pasada, la A/Hong Kong/4801/2014.

- Se mantienen las mismas cepas B del año pasado: para las vacunas trivalentes se empleará la cepa B de linaje Victoria (B/Brisbane/60/2008), mientras que para las vacunas tetravalentes se empleará además una cepa de linaje Yamagata (B/Phuket/3073/2013).

En resumen, las vacunas trivalentes y tetravalentes verán cambiadas solo la cepa A/H1N1, permaneciendo el resto igual que la temporada anterior ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Cepas de la vacuna antigripal para la temporada 2017-2018 (recomendaciones de la OMS)⁵

Cepas:

- Cepa viral similar a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pmd09
- Cepa viral similar a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- Cepa similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)*

* Las vacunas tetravalentes incluirán una cepa B adicional, similar a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)

3. RECOMENDACIONES SOBRE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL DEL COMITÉ ASESOR DE VACUNAS DE LA AEP PARA 2017-2018

3.1. Recomendaciones 2017-2018

Con relación a la infancia y a la adolescencia, el CAV-AEP recomienda la vacunación antigripal en las situaciones reflejadas en la [Tabla 2](#).

Para el CAV-AEP, la vacunación antigripal en todos estos pacientes y en sus contactos representa un beneficio claro y constituye una oferta de salud relevante. De hecho, ante posibles situaciones de riesgo de pandemia gripal y disponibilidad limitada de vacuna, los grupos de riesgo de cualquier edad se consideran la primera prioridad para la vacunación⁶.

Cualquier facultativo, ante situaciones que pudieran suponer un riesgo de gripe complicada, pero que no figuren en esta lista, deberá emplear su juicio clínico para hacer la indicación si lo considera pertinente.

Es un deber de todos los profesionales sanitarios implicados informar y recomendar la vacunación antigripal a las personas en las que está indicada, tan pronto como esté disponible, obteniéndose el máximo beneficio si la aplicación se produce antes del inicio de la estación gripal, aunque puede administrarse en

cualquier momento de la temporada, mientras exista circulación del virus.

La vacunación antigripal infantil universal, precisa de estudios de eficiencia y coste-beneficio previos a la decisión de salud pública. Sin embargo, el CAV-AEP considera que la vacunación antigripal de los niños mayores de 6 meses no incluidos en los grupos de riesgo es una medida recomendable, dada la elevada tasa de complicaciones asociadas a la gripe en este grupo de edad.

Este comité, al igual que el Ministerio de Sanidad y las sociedades científicas implicadas, desea hacer un especial énfasis en la vacunación antigripal de todos los profesionales de los establecimientos sanitarios en contacto con pacientes, tal y como quedó de manifiesto en una reciente publicación ministerial⁷ (ver [apartado 11.4](#)).

3.2. Nuevas indicaciones

La pasada temporada, el CAV-AEP añadió dos nuevas situaciones a los grupos de riesgo clásicos: los pacientes con implante coclear y aquellos con enfermedades reumáticas.

Los niños con **implante coclear** tienen un riesgo aumentado de padecer meningitis por bacterias de origen nasofaríngeo y la gripe puede favorecer este fenómeno, lo

que llevó a varios organismos, como la Academia Americana de Pediatría, a proponer esta recomendación⁸.

Tabla 2. Recomendaciones del CAV-AEP sobre la vacunación antigripal para la campaña 2017-2018

1. Grupos de riesgo: niños a partir de los 6 meses de edad y adolescentes con las siguientes situaciones o enfermedades de base:

- Enfermedad respiratoria crónica (p. ej. fibrosis quística, displasia broncopulmonar, bronquiectasias, asma e hiperreactividad bronquial, etc.)
- Enfermedad hematológica moderada o grave (p. ej. hemoglobinopatía con repercusión clínica, etc.)
- Enfermedad neuromuscular crónica y encefalopatía moderada o grave
- Enfermedad cardiovascular grave (congénita o adquirida)
- Implante coclear
- Enfermedad metabólica crónica (p. ej. diabetes mellitus, errores congénitos del metabolismo, etc.)
- Malnutrición moderada o grave
- Enfermedad crónica renal (p. ej. insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.) o hepática
- Obesidad mórbida (IMC igual o mayor a 3 desviaciones estándar por encima de la media)
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
- Prematuridad, preferentemente <35 semanas o existencia de comorbilidad
- Enfermedades reumáticas
- Síndrome de Down y otros trastornos genéticos con factores de riesgo
- Inmunodeficiencia congénita (se excluye el déficit aislado asintomático de IgA) o adquirida (incluye la administración de corticoides sistémicos a dosis altas y mantenidas)
- Tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico (por riesgo de síndrome de Reye en el caso de infección por virus gripal)
- Asplenia funcional o anatómica
- Niños de 6 meses a 5 años institucionalizados tutelados por la administración
- Enfermedad oncológica
- Embarazo en adolescentes

2. Niños sanos a partir de los 6 meses, adolescentes y adultos sanos en contacto estrecho (convivientes y cuidadores) con pacientes de riesgo^{a,b}

Notas:

^a Se insiste en la vacunación del entorno familiar cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna antigripal.

^b Este comité, al igual que otras sociedades científicas de España, desea hacer un especial énfasis en la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios en contacto con pacientes.

Por otro lado, las **enfermedades reumáticas** sitúan al niño en mayor riesgo de infecciones, tanto por la propia

enfermedad reumática como por el efecto del tratamiento que reciben estos pacientes. Cada año deberían, por lo tanto,

ser vacunados frente a la gripe estacional⁹. La vacuna antigripal inactivada es segura, no produce efectos adversos serios ni modifica la actividad de la enfermedad de base. Asimismo, la respuesta inmunológica es adecuada, similar a los niños sanos¹⁰, incluso cuando se recibe tratamiento con corticoides a dosis medias-bajas o fármacos modificadores de la enfermedad o algunos fármacos biológicos, aunque su inmunogenicidad puede disminuir cuando el paciente está siendo tratado con fármacos anti-TNF-alfa o con rituximab. En general, se debe emplear la vacuna

inactivada en estos pacientes. La seguridad y eficacia de las vacunas vivas atenuadas, administradas al mismo tiempo que los inmunomoduladores recombinantes o anticuerpos monoclonales frente a linfocitos B (rituximab) no se conoce bien, recomendándose, por lo tanto, no utilizarlas en pacientes que reciban estos tratamientos.

Este año, el CAV-AEP propone incluir una nueva situación, como son los niños de 6 meses a 5 años **institucionalizados** tutelados por la administración¹¹.

4. ASPECTOS PRÁCTICOS: POSOLOGÍA, CONSERVACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

4.1. Posología

En los **niños menores de 9 años**, para la obtención de una protección óptima frente a la gripe son necesarias 2 dosis de la vacuna, separadas por, al menos, 4 semanas^{12,13}. La primera dosis debe administrarse tan pronto como la vacuna esté disponible, para asegurar así que ambas dosis puedan ser recibidas antes del inicio o al comienzo de la actividad gripal, ya que la protección es mayor cuando ambas dosis se administran durante la misma temporada de gripe¹². Es suficiente una sola dosis si el paciente ha recibido, al menos, 2 dosis de vacuna en temporadas previas (no es necesario que estas hayan sido administradas en la misma temporada)¹². Ver [Tabla 3](#).

En las **personas a partir de 9 años** una dosis por temporada es suficiente.

En cuanto a la cantidad de antígeno en cada acto de vacunación antigripal por vía intramuscular, está aceptada de forma general la administración de la dosis completa (0,5 ml) a partir de los 36 meses de edad. En niños de 6 a 35 se emplea habitualmente una dosis de 0,25 ml, aunque no hay diferencias significativas en la reactogenicidad con la dosis completa (0,5 ml), tanto con vacunas trivalentes

inactivadas¹⁴, como con tetravalentes¹⁵. En términos de inmunogenicidad, se encuentra una mejor respuesta para los 3 antígenos de las vacunas inactivadas trivalentes con la dosis completa, por lo que el CAV-AEP considera que sería preferible emplear 0,5 ml en este grupo etario¹⁶.

La **vacuna atenuada intranasal**, autorizada en Europa desde los 24 meses de edad hasta los 18 años, pero no disponible esta temporada en España, se administra con 0,1 ml en cada fosa nasal, con una posología, en cuanto al número de dosis, igual que para las vacunas inactivadas¹³. Ver [Tabla 3](#).

4.2. Vía de administración y conservación

La administración de vacunas inactivadas se realiza mediante inyección **intramuscular** profunda. Para los niños pequeños que aún no andan, el sitio preferido para la administración de la vacuna es la zona anterolateral externa del muslo, en su tercio medio, y para el resto lo es el deltoides.

En pacientes con alteraciones de la coagulación o que reciben terapia anticoagulante se recomienda la

administración de las vacunas antigripales no adyuvadas, por vía subcutánea.

La vacuna debe conservarse entre +2 °C y +8 °C y aplicarse preferiblemente a temperatura ambiente. El periodo de validez es de un año.

La vacuna atenuada intranasal precisa la aplicación de 0,1 ml en cada fosa nasal. Su administración es sencilla y muy bien tolerada por los niños.

Tabla 3. Posología recomendada de la vacunación antigripal con preparados disponibles en España para la temporada 2017-2018, según la edad del niño y los antecedentes de vacunación antigripal^{12,13}

6 meses a 8 años	<p>Número de dosis (depende del antecedente de vacunación antigripal en temporadas anteriores):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosis, separadas por, al menos, 4 semanas • 1 dosis, si hubiera recibido, al menos, 2 dosis de vacuna con anterioridad. No es necesario que las 2 dosis previas hayan sido administradas en temporadas consecutivas
	<p>Volumen a administrar (depende del tipo de vacuna y edad):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparados inactivados para vía intramuscular: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entre 6 y 35 meses: 0,25 ml, aunque hay estudios con 0,5 ml que demuestran mayor inmunogenicidad. Las tetravalentes no están autorizadas a esta edad ○ A partir de 36 meses: 0,5 ml
9 años en adelante	<p>Número de dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una dosis cada temporada, si existe indicación para ello, independientemente de los antecedentes de vacunación antigripal en temporadas anteriores
	<p>Volumen a administrar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparados inactivados para vía intramuscular: 0,5 ml

5. PREPARADOS DISPONIBLES DE VACUNAS ANTIGRIPALES PARA MENORES DE 18 AÑOS PARA LA TEMPORADA 2017-2018

Para esta temporada se comercializarán ocho preparados diferentes¹³ de vacunas aprobadas en España, pero solo seis autorizados en niños y todos con la misma composición antigénica.

Se están incorporando, de forma progresiva, diversos preparados novedosos

(vacunas vivas atenuadas, nuevas vacunas adyuvadas, tetravalentes, de cultivos celulares, etc.) y con vías de administración alternativas (vía intranasal, intradérmica, etc.). Se estima que la administración novedosa mediante parches intradérmicos con microinyectores, podría en el futuro mejorar la aceptación de la vacuna¹⁷.

Sin embargo, de entre las vacunas disponibles autorizadas para menores de 18 años en nuestro medio, en el momento actual, las más ampliamente empleadas son las trivalentes inactivadas¹³, procedentes de cultivos en huevos embrionados de gallina, para su administración por vía intramuscular.

Para esta temporada, lamentablemente, no va a estar disponible en las farmacias comunitarias la vacuna tetravalente atenuada intranasal y la vacuna tetravalente de administración intramuscular tendrá una distribución reducida, en ambos casos por decisión comercial de las empresas fabricantes de dichos productos.

Estos formatos tetravalentes, con sus dos posibles vías de administración, son los empleados en algunos países para la vacunación universal, como EE. UU. y Reino Unido. Hasta la fecha, en nuestro país, ninguna de las administraciones sanitarias de las CC. AA. utiliza estas vacunas tetravalentes en sus programas de prevención y desde el CAV-AEP se insta a considerar esta opción, con el fin de optimizar la efectividad de la vacunación antigripal en la población.

En el [Anexo 1](#) se exponen todas las vacunas antigripales disponibles para menores de 18 años autorizadas actualmente en España para la temporada 2017-2018. Todas estas vacunas cumplen con la recomendación de la OMS⁵.

6. NUEVAS VACUNAS ANTIGRIPALES

A continuación, se realiza una reseña del estado actual de las vacunas antigripales novedosas, que es previsible que estén disponibles en las próximas temporadas.

6.1. Vacuna atenuada intranasal

Esta vacuna presenta la ventaja de una administración más sencilla que la intramuscular, así como mejores datos de eficacia que las inactivadas en niños^{18,19}. En los metanálisis publicados proporciona una media de protección del 80 % frente a la gripe confirmada, en comparación con el placebo, más que las inactivadas. Además, cuando se comparan ambas vacunas en ensayo clínico, la atenuada proporciona un 50 % de protección adicional sobre la protección que se logra con las inactivadas¹⁸. Estas dos cualidades han sido determinantes para su introducción en el calendario sistemático de países como Reino Unido.

Actualmente, la vacuna está autorizada en personas de 2 a 18 años de edad, en toda Europa. Estuvo disponible en farmacias

comunitarias en nuestro país durante la temporada 2016-2017, pero no va a ser así durante esta de 2017-2018. No está autorizada para su uso en menores de 2 años, inmunodeprimidos, embarazadas, aquellos que estén en tratamiento con salicilatos (ver más adelante). En asmáticos debe guardarse precaución, sobre todo en niños entre 2 y 4 años, aunque no está bien definido el grado de gravedad del asma con el que se debería restringir esta vacuna, si bien parece segura en pacientes con asma leve-moderada²⁰.

Los datos de efectividad de la vacuna atenuada pueden consultarse en un apartado más adelante.

6.2. Vacunas tetravalentes

Existen dos tipos de cepas B (linaje Victoria y linaje Yamagata) antigénicamente diferentes y con protección cruzada limitada. Cada vez hay más datos del impacto real que estos virus B causan en la población, tanto de forma universal⁵ como en nuestro medio²¹. En las últimas

temporadas, se tiene constancia de que, en al menos la mitad de ellas, circuló la cepa B que no contenía la vacuna trivalente empleada en esa campaña²². Dadas las dificultades para saber con antelación cuál de las cepas B va a circular predominantemente durante la temporada, el empleo de vacunas antigripales tetravalentes, con dos cepas A y dos cepas B, irá ganando presencia y se irán incorporando a las campañas de vacunación oficiales²³. Esta temporada, en España, a pesar de estar autorizadas dos preparados tetravalentes, el atenuado intranasal, no va a estar disponible en las farmacias comunitarias y el intramuscular tendrá una distribución recudida.

Los datos de inmunogenicidad y seguridad de las vacunas tetravalentes, comparados con las trivalentes, son similares, según los ensayos clínicos publicados²², incluidos estudios con niños desde 6 meses de edad²⁴, así como en adultos^{22,24}. Algunos países de nuestro entorno (p. ej: Reino Unido y Finlandia) ya las están empleando en niños y adultos, así como Estados Unidos y Canadá. Aunque tienen un mayor coste, existen estudios de farmacoeconomía que muestran que son coste-efectivas²⁵.

6.3. Vacunas inactivadas desarrolladas en cultivo celular

Se podrían utilizar en los casos de antecedente de reacción anafiláctica al huevo. Están aprobadas para mayores de 18 años. Actualmente no disponibles en España. Se espera contar con más información una vez concluyan los ensayos clínicos en marcha, que incluyen a niños pertenecientes a los grupos de riesgo²⁶.

6.4. Vacunas adyuvadas

Durante la temporada de la gripe pandémica de 2009 se puso de manifiesto la necesidad de disponer de vacunas antigripales adyuvadas, con el objetivo de poder contar con vacunas inmunógenas y eficaces con la menor cantidad de antígeno, para así poder fabricar un número considerable de unidades para una posible situación de emergencia. Actualmente, para la edad pediátrica no existen presentaciones en España ([Anexo 1](#))¹³, aunque es previsible que en años venideros sea posible el empleo de adyuvantes, con el fin de optimizar la respuesta inmunitaria, si se despejan algunas dudas abiertas sobre la seguridad de ciertos adyuvantes.

7. EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPAL EN LA EDAD PEDIÁTRICA

En algunos países, desde hace varios años, se están llevando a cabo diferentes estrategias de vacunación antigripal en niños, fundamentalmente en algunos países europeos (Reino Unido, Finlandia) y en Norteamérica (EE. UU., Canadá). Su experiencia es, sin duda, de alto valor para la comunidad científica, ya que pueden influir en la toma de decisiones de otros países.

7.1. Epidemiología de la temporada 2016-2017 en Europa

Durante la última estación gripal 2016-2017, circuló predominantemente el virus influenza A, en un porcentaje muy elevado, y de ellas la mayoría fueron cepas del tipo A(H3N2). El virus influenza tipo B circuló en mucha menor proporción, habiendo un ligero predominio de las cepas de linaje Yamagata sobre las de linaje Victoria, al contrario que el año anterior^{27,28}. España ha presentado datos muy similares²⁹.

7.2. Experiencia en Reino Unido

En la temporada 2013-2014, el Public Health of England (PHE) comenzó un programa de inmunización universal con la vacuna atenuada intranasal en niños y adolescentes sanos de 2 a 17 años, con una dosis anual, basándose en datos de coste-efectividad propios³⁰, aunque, dada la dificultad para llevar a cabo el programa, comenzó en niños de 2 a 4 años y progresivamente, año a año, se van incorporando nuevas cohortes³¹.

En este cuarto año del programa (temporada 2016-2017) se vacunaron con el preparado intranasal tetravalente los niños de entre 2 y 7 años³¹, con coberturas en torno al 53-57 % según las áreas³², y en esta temporada 2017-2018 lo harán los niños entre 2 y 8 años³³. Además, en niños de 2 a 17 años con factores de riesgo, si no existe contraindicación, también se administra la vacuna atenuada intranasal³³. Los únicos que están recibiendo vacuna inactivada inyectable son aquellos con alguna contraindicación para la vacuna atenuada, así como los pacientes de 6 meses a 2 años y de 18 años en adelante con factores de riesgo³³.

Los datos a final de la temporada 2015-2016³⁴ mostraban una efectividad vacunal del 52,4 % (IC 95 %: 41,0-61,6) calculada para todas las edades, con ambas vacunas, y para toda la temporada, para casos de gripe confirmados atendidos en atención primaria. Para el grupo de edad entre 2 y 17 años, inmunizados con vacuna intranasal, la efectividad fue del 57,6 % para cualquier tipo de gripe (IC 95 %: 25,1-76,0), del 41,5 % (IC 95 %: -8,5 a 68,5) para los casos por gripe A/H1N1 y del 81,4 % (IC 95 %: 39,6-94,3) para los casos por gripe B.

De esa misma temporada 2015-2016, han sido publicados los datos de efectividad de la vacuna intranasal para evitar hospitalización por gripe confirmada por laboratorio en niños de 2 a 6 años. La efectividad ajustada para edad, procedencia y mes fue del 54,5 % (IC 95 %: 31,5 a 68,4) para todos los tipos de

gripe. Para gripe A H1N1 fue del 48,3 % (IC 95 %: 16,9 a 67,8) y para gripe B fue del 70,6 % (IC 95 %: 33,2 a 87,1)³⁵.

Analizando los datos publicados de las tres primeras temporadas desde el inicio del programa (octubre 2013 a mayo 2016), los datos en niños entre 2 y 17 años son muy similares, con una efectividad vacunal ajustada del 53,1 % (IC 95: 31,4 a 67,9) para cualquier tipo de gripe y resultados parecidos a este año para la gripe A/H1N1 y B³⁴.

Los datos provisionales de efectividad de la 4.ª temporada de vacunación 2016-2017 han sido recientemente publicados³⁶, en la que, como en el resto de Europa, la cepa circulante predominante fue la A/H3N2. Para el grupo de 2 a 17 años (solo vacuna intranasal), la efectividad fue del 65,8 % para cualquier tipo de gripe (IC 95 %: 30,3 a 83,2), del 57,0 % para los casos de gripe A/H3N2 (IC 95 %: 7,7 a 80,0) y del 78,6 % para los casos de gripe B (IC 95 %: -86,0 a 80,9).

El nivel de protección alcanzado en estos años ha sido catalogado de moderado a bueno, lo que apoya el desarrollo y la continuidad del programa en Reino Unido. Probablemente, con mejores coberturas, se podrían obtener datos de efectividad mejores.

De todas formas, aunque los resultados de efectividad extraídos de los estudios publicados hasta ahora parecen apoyar el uso de las vacunas antigripales en ese intervalo de edad, la amplitud de los intervalos de confianza y las coberturas claramente mejorables, obligan a hacer una interpretación cautelosa de los mismos.

7.3. Experiencia en Finlandia

Desde el año 2007, a través del Finnish National Institute for Health and Welfare (THL), se recomienda la inmunización antigripal universal de todos los niños de entre 6 y 35 meses en este país, con vacuna inactivada, ofreciéndose la opción de recibir la intranasal de los 24 a los 35

meses. Además, desde esta última temporada, a los cuidadores de los niños de 24 a 35 meses se les ofrece indistintamente 1 o 2 dosis de vacuna inactivada o 1 dosis de vacuna atenuada intranasal, sin preferencia en la recomendación por ninguna de las dos³⁷.

Los datos de efectividad durante la campaña 2015-2016 para la vacuna atenuada intranasal tetravalente fueron muy similares a los observados en Reino Unido, con una protección global frente a cualquier caso de gripe confirmada del 51 % (IC 95 %: 28 a 66), siendo esta efectividad también superior para la cepa B (58 %; IC 95 %: 1 a 82) que para la cepa H1N1 (48 %; IC 95 %: 22 a 65)³⁷. La efectividad de la vacuna inactivada trivalente fue algo superior: 61 % (IC 95 %: 31 a 78).

Se ha observado una tendencia a una mayor efectividad en aquellos niños previamente vacunados.

Para la temporada 2016-17, se decidió continuar con la misma estrategia vacunal antigripal y a día de hoy no han sido publicados datos de efectividad. En esta temporada, la cobertura global en el país en niños de 6 a 35 meses ha sido del 31,8 % (4,3 a 49,4), ligeramente superiores a la temporada anterior (24,2 %), aunque aún siguen siendo bajas para extraer conclusiones fiables³⁸.

Aunque los resultados de efectividad extraídos de los estudios publicados hasta ahora parecen apoyar el uso de las vacunas antigripales en ese intervalo de edad, la amplitud de los intervalos de confianza y las coberturas claramente mejorables, obligan a hacer una interpretación cautelosa de los mismos"

7.4. Experiencia en Estados Unidos

EE. UU. fue el primer país que apostó por la vacunación antigripal universal infantil y la sigue manteniendo anualmente hasta la actualidad^{11,12}.

Recientemente, un estudio realizado en aquel país ha encontrado que la

vacunación antigripal pudo prevenir durante el periodo 2010-2014 hasta un 65 % (IC 95 %: 54 a 74) de los fallecimientos en niños de 6 meses a 17 años, bajando esa efectividad al 51 % (IC 95 %: 31 a 67) en niños de grupos de riesgo³⁹.

En EE. UU., la vacuna antigripal atenuada trivalente se autorizó en el año 2003, recomendándose su uso indistintamente con las vacunas antigripales inactivadas. Durante las temporadas previas a la pandemia de gripe del 2009 y a la circulación del virus de la gripe A/H1N1pdm2009, diferentes estudios de eficacia comparativos, con ambos tipos de vacunas realizados en niños pequeños de distintos países, mostraron consistentemente una eficacia superior (65-89 %) de la vacuna atenuada trivalente frente a la vacuna inactivada¹⁸.

En el año 2012 se autorizó la vacuna atenuada antigripal tetravalente. Los estudios de efectividad vacunal durante las temporadas de gripe 2010-11 a 2013-14, realizados en niños de 2 a 17 años de edad, ya mostraron una menor efectividad frente a la nueva cepa de gripe A/H1N1pdm09 de la vacuna atenuada tetravalente, en comparación con la inactivada, pero no frente a la cepa A/H3N2 o la cepa B⁴⁰. Sin embargo, en la temporada 2014-15, el ACIP y los CDC emitieron una recomendación preferencial para el uso de la atenuada tetravalente para los niños sanos de edades de 2 a 8 años⁴¹. Esta recomendación estaba fundamentada básicamente en los datos de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, realizados durante las temporadas de gripe de 2002-2009, antes de la pandemia gripal del 2009 y de la circulación del virus de la gripe A/H1N1pdm2009, con las 2 vacunas trivalentes: intranasal e inactivada en niños pequeños y que habían mostrado una eficacia superior de la intranasal⁴².

En febrero de 2015, el ACIP y los CDC no ratificaron su recomendación preferencial por la vacuna atenuada tetravalente, basándose en la baja efectividad de la

atenuada, observada durante la temporada 2013-14, contra la cepa A/H1N1pdm09 y la falta de evidencia de que la atenuada proporcionara una mejor protección que la vacuna inactivada contra la deriva antigénica del virus H3N2 que circuló predominantemente durante la temporada 2014-15^{43,44}.

Durante dicha temporada, el virus A/H1N1pdm09 predominó por primera vez desde la pandemia de 2009. La disminución de la eficacia contra la cepa A/H1N1pdm09 planteó la hipótesis de que la baja efectividad podía ser debida a una menor termoestabilidad y a una baja infectividad de la cepa A/H1N1pdm09 de la vacuna⁴⁵. Por ello, para la temporada 2015-16, para hacer frente a los problemas de estabilidad que presentaba la hemaglutinina de la cepa A/H1N1pdm09, se sustituyó dicha cepa por una diferente (cepa *like*) de la gripe A (H1N1), la cepa A/Bolivia/559/2013 (H1N1)^{46,47}.

Durante la temporada 2015-2016, en la que predominó la circulación de virus A/H1N1 pdm09, para los niños entre 2 y 17 años, los datos mostraron que la efectividad de la vacuna atenuada tetravalente contra cualquier virus de la gripe era solo del 5 % (IC 95 %: -47 a 39; p=0,8) y para el virus A/H1N1pdm09 del -19 % (IC 95 %: -113 a 33; p=0,55). Esto significa que no se podía atribuir ningún beneficio protector a esta vacuna, especialmente contra los virus A/H1N1pdm09. Por otra parte, la vacuna inactivada ofreció una protección sustancial, con una efectividad vacunal contra cualquier virus de la gripe significativa del 60 % (IC 95 %: 47 a 70)⁴⁸.

Otros dos estudios comparativos de efectividad vacunal realizados en los EE. UU. no mostraron exactamente los mismos datos. Un estudio del Departamento de Defensa, realizado en niños de 2-17 años de edad durante 2015-2016 (DoD Laboratory-based Influenza Surveillance)⁴⁹, mostró para la vacuna atenuada una efectividad vacunal global del 53 %. Otro estudio realizado por MedImmune, que había sido exigido por la

FDA durante la fase de poscomercialización de la atenuada tetravalente, durante la temporada 2015-2016 (2015-16 US Influenza Vaccine Effectiveness Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) Study)⁵⁰, mostró una efectividad vacunal global del 46 % (IC 95 %: 7 a 69), un mejor dato, pero de nuevo con intervalo de confianza amplio.

Estos dos estudios adicionales mostraron una mayor efectividad vacunal de la atenuada tetravalente que la observada en el estudio realizado por la Red de Efectividad Vacunal contra la Influenza en los Estados Unidos (CDC), pero en los que la atenuada no funcionaba tan bien como la inactivada. La efectividad vacunal para la gripe H1N1 fue menor para la atenuada que para la inactivada en todos los estudios realizados en EE. UU. y la mayoría de las estimaciones de eficacia de la vacuna atenuada contra la gripe A/H1N1 no fueron estadísticamente significativas.

Teniendo en cuenta los datos comentados, el ACIP, en sus recomendaciones de vacunación de la gripe para 2016-2017, recomendó que durante la temporada 2016-2017 solamente se administraran vacunas inactivadas de la gripe¹², a pesar de que la FDA hubiese mantenido la autorización del uso de la vacuna intranasal⁴⁷. Como se podía predecir, la cobertura vacunal ha descendido, aunque levemente, con la ausencia de la intranasal, sobre todo en aquellos niños con antecedente de empleo de esta vacuna⁵¹.

Para la temporada 2017-2018, el ACIP se ha vuelto a ratificar en el empleo únicamente de vacunas inactivadas, manteniendo por ahora la contraindicación del empleo de la vacuna intranasal^{11,12}.

7.5. Experiencia en Canadá

En un ensayo clínico aleatorizado controlado comparando la efectividad vacunal de la vacuna antigripal atenuada y la inactivada, llevado a cabo en comunidades de niños huteritas de Canadá, no mostró diferencias en cuanto a la protección conferida frente a la gripe. El

estudio tuvo lugar entre octubre de 2012 y mayo de 2015, con 1186 vacunados y 3425 controles y las infecciones confirmadas por laboratorio afectaron al 5,3 % del grupo de vacuna atenuada y al 5,2 % de los que recibieron inactivada trivalente⁵².

En Canadá, después de una cuidadosa revisión de los estudios realizados en las últimas temporadas gripales por el Comité Nacional Asesor de Vacunaciones (NACI), se establecen las siguientes recomendaciones de vacunación antigripal

en niños y adolescentes de 2-17 años para la temporada 2017-2018⁵³: 1) En niños sin contraindicaciones para ser vacunados, cualquiera de las siguientes vacunas antigripales puede ser utilizada: vacuna atenuada tetravalente, vacuna inactivada tetravalente o vacuna inactivada trivalente; 2) la evidencia actual no apoya la recomendación preferencial del uso de la atenuada tetravalente en niños de 2-17 años; 3) se recomienda el uso preferencial de vacunas tetravalentes.

8. CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL CAV-AEP SOBRE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPAL UNIVERSAL

8.1. Disparidad en los datos de efectividad de la vacuna atenuada intranasal

Existen varias posibles hipótesis que podrían explicar la baja efectividad de la vacuna atenuada tetravalente en las 3 últimas temporadas de gripe en las que se ha empleado en los EE. UU. Por un lado, se han ido achacando importantes problemas metodológicos en el estudio aportado por el ACIP^{34,37,54}, que además contrastan con los datos de los otros dos estudios realizados en el mismo país, pero otros expertos defienden la postura adoptada por el ACIP⁵⁵.

En la muestra de casos empleada por los CDC para su análisis, el porcentaje de casos por gripe A H1N1 es menor que en la población general, los casos por gripe B están sobrerrepresentados y la cobertura vacunal con vacuna atenuada es la mitad que en la población general, por lo que se puede concluir que la muestra no es tan fielmente representativa de la realidad⁵⁴.

De todos modos, se han estado revisando todas las posibles causas que pudieran provocar esa posible pérdida de efectividad. Una de ellas es que el cambio de una vacuna atenuada trivalente a una tetravalente, que ocurrió casi al mismo tiempo que la caída de la eficacia de la vacuna, podría ser la causa de una

potencial interferencia entre virus en la vacuna tetravalente³⁴, que ya se había apreciado antes⁵⁶.

Un estudio reciente ha observado como las cepas A/California/7/2009(H1N1) y A/Bolivia/559/2013(H1N1) parecen presentar una menor capacidad replicativa en la mucosa respiratoria⁵⁷.

También se han barajado problemas de conservación de la vacuna atenuada en EE. UU., hecho ya constatado para las temporadas anteriores para ciertos lotes de la vacuna intranasal allí comercializada, dado que la cepa H1N1 incluida demostró ser especialmente termosensible y de mayor degradación de lo habitual ante temperaturas superiores a las recomendadas⁵⁸.

Otra hipótesis sería que los niños que están siendo vacunados cada año generan anticuerpos que reconocen y bloquean la vacuna atenuada administrada antes de que esta pueda producir una buena respuesta inmunológica^{59,60}. Si esta teoría fuese cierta, los datos procedentes de las próximas temporadas en el Reino Unido, que comenzaron a usar la vacuna atenuada en fecha posterior, podrían mostrar en los próximos años los mismos resultados negativos^{59,60}.

Los datos de efectividad moderada, pero aceptables, procedentes de países con

programa de vacunación universal de nuestro entorno europeo, como Reino Unido y Finlandia, sustentados a su vez en sistemas de control epidemiológico institucional muy potentes y fiables, aportan razones esperanzadoras para apoyar la vacunación infantil universal en nuestro medio en un futuro cercano⁵⁴.

Salvo EE. UU., todos los países que estaban empleando la vacuna atenuada para su programa universal (Reino Unido, Finlandia, Canadá) siguen empleándola como hasta ahora⁵⁴. En Canadá, en niños de 2 a 17 años, se van a seguir ofreciendo ambas vacunas, inactivada y atenuada, sin preferencia por alguna de ellas⁵³.

Por otro lado, para esta temporada, Francia (a partir de los 2 años) y Alemania (de 2 a 6 años) van a seguir recomendándola de forma preferencial para los pacientes de riesgo^{61,62}.

8.2. Vacunación antigripal de los niños como medida preventiva individual

Las tasas mayores de incidencia de gripe se registran en la población menor de 15 años, temporada tras temporada, en todo el mundo^{29,63}. En España, la pasada temporada 2016-2017, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años (3361 casos/100 000 habitantes), seguido del grupo de 5-14 años (2827 casos/100 000 habitantes) (ver [Figura 1](#)).

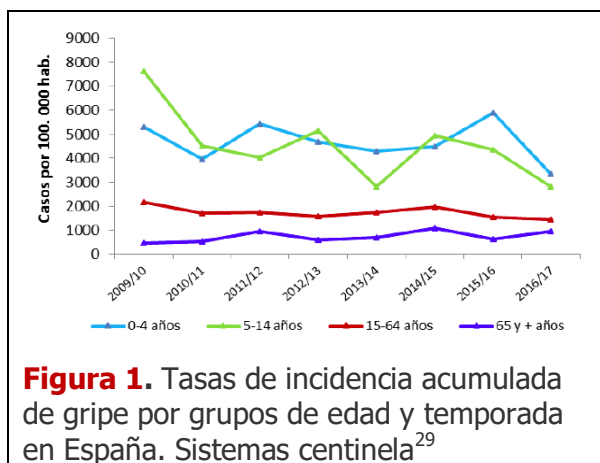


Figura 1. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada en España. Sistemas centinela²⁹

La tasa media de hospitalización en menores de 5 años es de alrededor de 1 por 1000 niños sanos⁶⁴. En España, la temporada pasada, el 6 % de todas las hospitalizaciones correspondieron a niños hasta 14 años (4 % a menores de 5 años)²⁹. (Ver [figura 2](#)).

En la temporada 2016-2017, la tasa de hospitalización en niños menores de 5 años fue la menor de los últimos años. (Ver [figura 3](#)).

Una importante proporción de los niños que son hospitalizados a consecuencia de las complicaciones de la gripe, no tienen ningún factor de riesgo conocido. Esta proporción ha sido del 41 % en el caso de EE. UU. durante la pasada temporada 2016-2017¹¹, y del 45 % en España. Ver [figura 4](#).

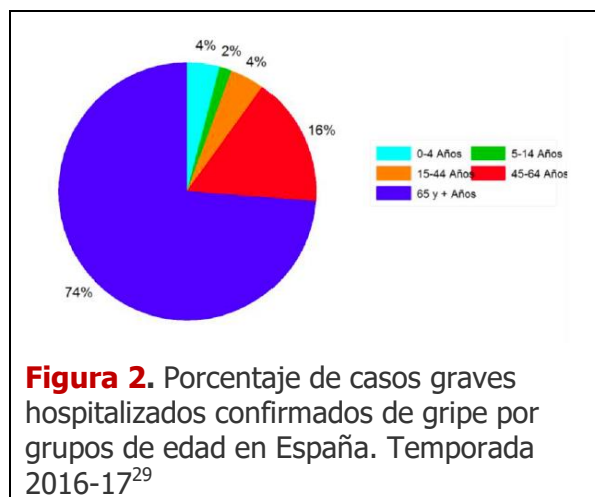


Figura 2. Porcentaje de casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad en España. Temporada 2016-17²⁹

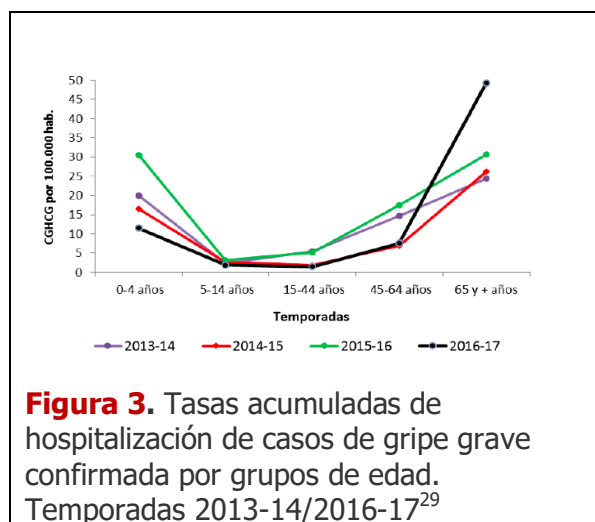


Figura 3. Tasas acumuladas de hospitalización de casos de gripe grave confirmada por grupos de edad. Temporadas 2013-14/2016-17²⁹

Hasta casi la mitad de los fallecimientos por gripe en niños sucede en pacientes sin factores de riesgo⁶⁵.

Por todas estas razones, el CAV-AEP considera que la vacunación antigripal de los niños mayores de 6 meses, no incluidos en grupo de riesgo, si sus padres lo solicitan y su pediatra lo considera conveniente, es una medida recomendable, dada la elevada tasa de complicaciones asociadas a la gripe en este grupo de edad. Esta actitud preventiva proporciona al niño o adolescente vacunado una protección individual directa, además de favorecer una protección familiar y comunitaria indirectas.

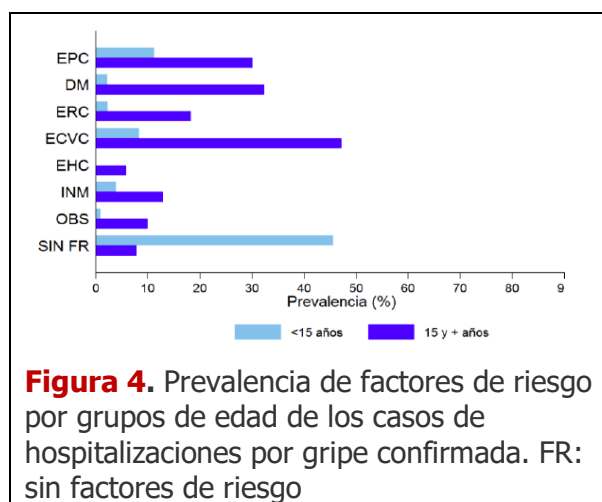


Figura 4. Prevalencia de factores de riesgo por grupos de edad de los casos de hospitalizaciones por gripe confirmada. FR: sin factores de riesgo

Además de prevenir la gripe y sus complicaciones, incluyendo la hospitalización, como se ha expuesto previamente, la vacunación ha demostrado una efectividad para prevenir la muerte asociada a gripe en niños del 65 %³⁹.

8.3. Vacunación antigripal de los niños como medida preventiva para los adultos

La epidemiología de la gripe hace posible que la vacunación infantil frente a la enfermedad sea, quizás, la medida más efectiva para reducir la carga global de la misma en los adultos, sobre todo en los mayores de 60 años. Los niños preescolares y escolares son los principales diseminadores de la gripe en la

comunidad^{66,67}. Alrededor de la mitad de estas infecciones son asintomáticas o cursan con síntomas leves de vías respiratorias altas, que hacen difícil sospechar la enfermedad⁶⁷. Esto, unido al contacto estrecho con otros miembros de la familia, contribuye a facilitar la diseminación de la enfermedad. Además, los niños excretan el virus durante un periodo más largo que los adultos (6 días frente a 1 día antes del inicio de los síntomas y 14 días frente a 4,5 días después)⁶⁸.

Una de las primeras evidencias de que la vacunación de los niños podía evitar un gran número de hospitalizaciones y muertes en adultos viene de Japón⁶⁹. Durante los años 1962 a 1987, se introdujo en este país la práctica de vacunar a los niños de edad escolar frente a la gripe, llegando a ser obligatoria durante una década. Con la instauración de este programa, las muertes asociadas a gripe disminuyeron en los adultos. Se estimó que se evitaron entre 37 000 y 49 000 muertes anuales en adultos, lo que representó una muerte evitada por cada 420 niños vacunados⁷⁰. Cuando, por diversas razones la vacunación de los niños se suspendió, se produjo de nuevo un incremento de las muertes.

Un estudio posterior de los datos de Japón, ajustados según los cambios demográficos, socioeconómicos y el subtipo dominante de virus gripal, utilizando además como control los datos de EE. UU., demuestra que el programa infantil redujo la mortalidad ajustada un 36 % (IC 95 %: 17-51) en personas ≥65 años, lo que se tradujo en 1000 (400-1800) muertes anuales evitadas en este grupo de edad⁶⁹. El abandono de la vacunación de los escolares también causó un aumento de las muertes en niños^{71,72}, sobre todo debido al aumento de encefalopatía.

La capacidad de la vacunación antigripal en los niños para inducir inmunidad de grupo en la comunidad ha sido demostrada en otros estudios. En varias comunidades de Canadá, la vacunación de niños y adolescentes tuvo una efectividad del 61 %

(IC 95 %: 8 a 83) para prevenir la gripe confirmada en personas no vacunadas⁷². Otro estudio demostró que existe una correlación inversa entre la cobertura de vacunación antigripal en niños y la disminución de gripe en los ancianos⁷⁴. En general, todos los estudios centrados sobre este tema han demostrado que vacunando a los niños se reducen en los adultos los casos de gripe o de los síndromes clínicos asociados a esta, tanto cuando se utilizan las vacunas inactivadas⁷⁵ como cuando se emplea la atenuada intranasal⁷⁶.

Además de los estudios epidemiológicos, varios modelos matemáticos han estudiado el impacto clínico de la vacunación antigripal en los niños. Uno de estos modelos, aplicado en el Reino Unido, demostró que la vacunación del 50-80 % de los niños de 2 a 18 años con la vacuna intranasal, evitaría miles de casos de gripe y miles de consultas médicas anuales en todas las edades y, lo que es más importante, miles de hospitalizaciones y muertes asociadas a gripe en las personas mayores de 65 años⁷⁷. Si se vacuna solo a los niños de 2-4 años, el impacto, aunque significativo, es notablemente menor⁷⁸. Este mismo modelo estima que asumiendo un 50 % de cobertura vacunal, el mayor impacto en la salud lo tendría la práctica de vacunar a los niños de 2-18 años⁷⁹. La decisión de vacunar a los niños con la vacuna antigripal intranasal en el Reino Unido se ha basado, en gran medida, en estos estudios.

La efectividad de la vacunación antigripal en los ancianos puede ser menor que en otras edades, aunque las vacunas adyuvadas la han incrementado. Mientras la mayoría de estudios han demostrado efectividad en los mayores de 65 años^{80,81}, una revisión de la Cochrane no logró demostrar el efecto beneficioso⁸². Un estudio que se extendió a lo largo de 10 temporadas gripales demostró que la vacunación antigripal en personas ≥ 65 años reducía un 27 % las hospitalizaciones por neumonía o gripe y un 48 % el riesgo de muerte⁸³, aunque se ha considerado que podría contener algunos sesgos. La

variabilidad de los resultados depende de factores como el tipo de estudio, el desenlace que se valora y la concordancia de las cepas de las vacunas con las circulantes durante la estación gripal⁸⁴.

Además de los ancianos y otros grupos de riesgo bien establecidos, existen otros, quizás menos conocidos, como los lactantes y las embarazadas. En los lactantes, la tasa de hospitalizaciones asociadas a gripe es más alta que en ninguna otra época de la infancia^{64,85,86} y similar a la de otros pacientes de riesgo. Sin embargo, por debajo de los 6 meses no está aprobada la vacunación frente a la gripe y en niños menores de 2 años de edad la eficacia de las vacunas inactivadas se ha puesto en duda, aunque algunos estudios han encontrado que son efectivas¹⁹.

Hasta ahora, las políticas de vacunación frente a la gripe centradas en los ancianos y grupos de riesgo han fracasado parcialmente, al no obtener coberturas vacunales suficientes⁸⁷⁻⁹⁰. A la luz de todos estos hechos cobra sentido la protección de los ancianos y otros grupos de riesgo mediante la vacunación antigripal de los niños. Sin embargo, no es fácil que los padres perciban la gripe como una enfermedad infantil frente a la que hay que vacunar y, quizá menos, el concepto de vacunar a los niños para proteger a los ancianos.

8.4. Vacunación antigripal infantil universal

La vacunación antigripal universal de todos los niños, en el momento actual en nuestro medio, con las vacunas disponibles y los datos anteriormente expuestos, plantea algunas controversias:

- Necesidad de añadir anualmente una inyección, en caso de optarse por la vacuna inactivada, al calendario de vacunaciones, con los problemas inherentes de implementación y aceptabilidad.

- En los menores de 2 años la efectividad de las vacunas antigripales trivalentes inactivadas es baja¹⁹ y la vacuna antigripal atenuada intranasal no está autorizada en ese grupo de edad.
- El coste sería elevado y no existen, en nuestro medio, suficientes datos de eficiencia en la edad pediátrica.
- El empleo de la vacuna atenuada intranasal podría facilitar la aceptabilidad y la implementación de un programa de vacunación universal.
- La existencia de preparados tetravalentes para su uso en pediatría (tanto en vacunas atenuadas como inactivadas), que proporcionan una mayor protección en comparación con los trivalentes.

Actualmente, solo algunos países realizan vacunación universal en niños sanos, aunque en diferentes periodos etarios y con diferentes vacunas, como Estados Unidos de América, Canadá, Reino Unido, Finlandia, Israel, Austria, Estonia, Letonia, Polonia, Eslovaquia, Eslovenia y Malta.

9. SEGURIDAD DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES

Las vacunas antigripales han demostrado tener un perfil de seguridad elevado, como así lo demuestran numerosos estudios, incluido alguno reciente realizado en nuestro medio⁹¹. El balance riesgo-beneficio es netamente favorable.

9.1. Vacunas inactivadas

El efecto adverso más frecuente es la reacción local, como enrojecimiento y dolor, con una frecuencia variable según diferentes trabajos, que oscila entre el 5-20 % de casos; en general son leves y no requieren atención médica⁷⁷. La fiebre, definida como $>38^{\circ}\text{C}$, según la Brighton Collaboration, aparece con más frecuencia en niños menores de 2 años, con una frecuencia variable según edad, del 5,5-6,9 %^{92,93}.

Asimismo, se ha prestado especial atención a la eventualidad de la presentación de crisis febriles; estas aparecen con una frecuencia de 1,1 por 1000 en niños pequeños⁹³. Inicialmente se documentó una mayor frecuencia de crisis febriles asociadas a la vacuna, con una máxima incidencia a los 16 meses⁹⁴, en que aparecen en una frecuencia de 12,5 por 100 000 dosis, incrementándose a 44,9 por

100 000 dosis si la administración de la vacuna trivalente inactivada se realiza el mismo día de la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13). A los 59 meses, esta reacción aparece con una frecuencia menor: 1,1 por 100 000 dosis en la administración aislada y 1,2 por 100 000 dosis en caso de administración conjunta con la VNC13⁹⁴.

Este tema ha sido objeto de seguimiento cuidadoso y tras varios recientes análisis en profundidad, se ha concluido que no existe un riesgo estadísticamente significativo de incremento de crisis febriles con la administración concomitante de vacuna antigripal inactivada trivalente de gripe y la neumocócica conjugada⁹⁵. Este hecho también se ha estudiado para la administración conjunta con otras vacunas del calendario como la DTPa, encontrando un pequeño incremento del riesgo⁹⁶. Es por ello por lo que los CDC recomiendan, para no perder oportunidades de vacunación, que las vacunas antigripales inactivadas y, en caso de ser usadas, las atenuadas, pueden administrarse el mismo día con otras vacunas infantiles, tanto inactivadas como vivas. Si se ha usado la vacuna intranasal atenuada y se necesitase administrar otra vacuna de virus vivos, se hará el mismo día o con un intervalo de 4

semanas^{12,97}. Como se ha comentado anteriormente en este documento, la administración de la dosis completa (0,5 ml) de la vacuna inactivada a niños de 6 a 36 meses es segura y eficaz.

Se desconoce si la vacuna antigripal incrementa el riesgo de síndrome de Guillain-Barré (SGB) en los niños que lo presentaron tras vacunarse. En la actualidad, se estima que el riesgo de desarrollar SGB por una infección gripal es mayor que por la vacunación⁹⁸.

Durante la campaña de vacunación masiva frente a la gripe pandémica en 2009-10, en Suecia se observó un incremento de casos de narcolepsia en sujetos de edad inferior a 20 años que habían recibido la vacuna monovalente A (H1N1) pdm2009 adyuvada con AS03, Pandemrix[®]⁹⁹. Esta asociación también se observó en otros países europeos. Estudios epidemiológicos identificaron una relación entre la narcolepsia y el uso de esta vacuna, en especial en sujetos portadores del alelo HLA-DQB1*06:02, presente en casos esporádicos de narcolepsia¹⁰⁰.

Se ha cuestionado el valor de algunos de estos estudios por ser retrospectivos y presentar diversos sesgos. Tras múltiples investigaciones, todavía se está pendiente de conocer cuál es la causa subyacente de este efecto adverso y el papel que cada factor juega en el desarrollo de la narcolepsia: la nucleoproteína empleada en la elaboración de la vacuna, el adyuvante, la predisposición genética de los receptores de la vacuna, etc. Sin embargo, hasta la fecha, no está claro qué moléculas virales son las causantes de esta reacción.

La vacuna no había sido utilizada antes de la pandemia, ni se ha utilizado posteriormente.

En la actualidad, ninguna de las vacunas antigripales comercializadas se asocia a un incremento del riesgo de narcolepsia.

En cuanto a la seguridad durante el embarazo, se recomienda la lectura del [apartado 11.3](#).

9.2. Vacunas atenuadas

Diversos estudios han valorado la seguridad de las vacunas atenuadas de administración nasal, prestando especial atención a los niños de 6 a 59 meses, tanto ensayos clínicos⁴², metanálisis¹⁰¹, estudios de seguridad poscomercialización^{102,103}, y todos han demostrado la ausencia de efectos adversos serios cuando la vacuna se administra a los grupos de población en que está indicada.

Los efectos más frecuentes son congestión nasal, rinorrea y discreta elevación de temperatura, dentro de los 3-4 días que siguen a la administración de la primera dosis.

En niños mayores no se ha detectado asociación de sibilancias o asma tras la administración de la vacuna. Pero en un ensayo clínico aleatorizado⁴² se detectaron episodios de sibilancias con significación clínica en niños menores de 24 meses, en los 42 días siguientes a la vacunación, en especial en el grupo de 6-11 meses, con mayor frecuencia que entre los que recibieron la vacuna inactivada. En este mismo grupo de edad (6-11 meses) los índices de hospitalización fueron significativamente mayores en los 180 días tras la vacunación, en el grupo de la vacuna atenuada. Recientemente ha sido estudiada la posibilidad de exacerbación del asma en niños que reciben la vacuna antigripal viva atenuada frente a los que reciben la inactivada¹⁰⁴. En niños con asma, de edad igual o superior a 2 años, no se encuentra riesgo de exacerbación del asma tras la vacuna atenuada o tras la inactivada. Si bien los niños que recibieron la vacuna atenuada tenían formas de asma más leve que los que recibieron la inactivada.

Para evitar la aparición de efectos indeseables se necesita el cumplimiento de las indicaciones de la vacuna, ya que algunos de ellos se han descrito en grupos de niños en los que no está indicada la vacuna atenuada¹⁰³.

10. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

10.1. Contraindicaciones comunes a los dos tipos de vacuna (inactivada y atenuada)

Además de los menores de 6 meses, son muy pocos los niños que no puedan recibir alguna de las vacunas de la gripe ([Tabla 4](#)).

Es una contraindicación absoluta en aquellos que han presentado una reacción

alérgica grave a la vacuna antigripal previa o a alguno de sus componentes¹⁰⁵. Esta circunstancia es muy poco frecuente, acontece en 1,35 (IC 95 %: 0,65 a 2,47) por 1 millón de dosis¹⁰⁶.

La edad mínima para la vacunación son los 6 meses para la vacuna inactivada y los 2 años para la atenuada.

Tabla 4. Contraindicaciones generales de la vacunación antigripal

- Reacción alérgica grave a alguno de los componentes de la vacuna
- Antecedentes de reacción grave a una dosis previa de la vacuna
- Edad: niños menores de 6 meses (menores de 24 meses para la vacuna atenuada y menores de 36 meses para la vacuna inactivada tetravalente)

10.2. Contraindicaciones para la vacuna atenuada^{12,107}

- Edad inferior a 24 meses.
- Historia de reacción anafiláctica a gentamicina, gelatina o arginina.
- Antecedente de síndrome de Guillain-Barré.
- Embarazo.
- Inmunodeficiencias o tratamientos que produzcan inmunodepresión; no se incluyen la infección por VIH estable en tratamiento antirretroviral o el tratamiento con corticoides a dosis bajas.
- Tratamientos prolongados con aspirina o salicilatos, por el riesgo de síndrome de Reye.
- Toma de antivirales para la gripe en las 48 horas previas.
- Recepción de vacunas parenterales de virus vivos (exceptuando la de la fiebre amarilla) en las 4 semanas previas. Pueden, en cambio, administrarse el

mismo día. No es necesario guardar ningún intervalo específico en la administración de la vacuna intranasal de la gripe y las restantes vacunas de virus vivos no parenterales y las inactivadas¹².

10.3. Precauciones comunes a los dos tipos de vacuna

Se recomienda posponer la vacuna cuando exista alguna enfermedad febril o cualquier proceso agudo moderado o grave. No es necesario retrasarla ante procesos leves.

Los pacientes con alergia grave al huevo pueden ser vacunados en centros sanitarios con experiencia en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas graves (ver apartado específico más adelante).

10.4. Precauciones para la vacuna inactivada

Niños que desarrollaron un síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas

posteriores a una vacunación antigripal previa¹². En niños sanos se recomienda no vacunar, pero se debe valorar en aquellos con enfermedades de base, ya que en estos niños los beneficios superan al riesgo¹².

El desarrollo de una púrpura trombocitopénica inmune en los 7 días siguientes a haber recibido la vacuna antigripal inactivada podría considerarse una precaución para la administración de futuras dosis, por el riesgo de recurrencia¹⁰⁸.

10.5. Precauciones para la vacuna atenuada

- Asma en niños mayores de 2 años (según la ficha técnica es solo una precaución). No debe administrarse en las crisis agudas de asma. En caso de asma grave está contraindicada y en aquellos que hayan requerido tratamiento con esteroides orales en los 14 días previos o bien requieran dosis altas de corticoides inhalados para el control (>800 mcg/día de budesonida o >500 mcg/día de fluticasona)¹⁰⁷. En estos casos, la seguridad de la vacuna atenuada se desconoce.

- La seguridad no está del todo bien estudiada en pacientes con condiciones médicas de base que supongan un riesgo de desarrollo de complicaciones en una gripe, por ej. enfermedad pulmonar crónica, cardiovascular (excluyendo la hipertensión arterial), enfermedad renal, hepatopatías, enfermedades neurológicas, hematológicas, metabólicas (diabetes), pero dado el balance riesgo-beneficio favorable a la vacunación, esta se recomienda en estos pacientes salvo contraindicación específica¹².
- Contactos con sujetos con inmunodepresión profunda, como aquellos que hayan recibido un trasplante de células hematopoyéticas; en este caso se vacunarán con la inactivada o, si reciben la atenuada, evitarán el contacto en los 7 días posteriores a la recepción de la vacuna. Los contactos de pacientes con formas menos graves de inmunodepresión (diabetes, asma, VIH, en tratamiento con corticoides) pueden recibir cualquiera de las dos vacunas⁴³.

11. RECOMENDACIONES SOBRE VACUNACIÓN ANTIGRIPAL EN SITUACIONES ESPECIALES

11.1. Alergia al huevo

Las vacunas antigripales actualmente disponibles proceden de cultivos en huevos de gallina, pero contienen mínimas cantidades de huevo. Aún no están disponibles en nuestro país las vacunas cultivadas en medios celulares, así como las obtenidas por tecnología recombinante y, por tanto, exentas totalmente de proteínas de huevo.

En personas con alergia al huevo es muy poco probable que se produzca una reacción alérgica a la vacunación. Esto se

ha comprobado tanto en la vacuna inactivada como en la atenuada. Existen datos sobre el uso de la vacuna intranasal en alérgicos al huevo. Dos estudios prospectivos, recientemente publicados, realizados en Canadá y en Reino Unido, muestran una excelente seguridad en niños mayores de 2 años con antecedentes de alergia al huevo^{109,110}.

A pesar de que las fichas técnicas incluyen la contraindicación de uso de las vacunas antigripales en estos pacientes, se considera que los pacientes con alergia grave al huevo pueden ser vacunados en

centros sanitarios con experiencia en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas graves y cualificados para realizar una resucitación cardiopulmonar¹².

Actualmente se recomienda actuar según la historia previa de alergia al huevo:

1. Los sujetos con reacciones leves al huevo, como urticaria, pueden ser vacunados de la gripe. Podrían recibir cualquiera de las vacunas disponibles.
2. Personas con reacciones graves tras la toma de huevo como angioedema, dificultad respiratoria o síntomas que hayan requerido adrenalina, pueden ser vacunadas con cualquiera de las vacunas disponibles, pero deberán ser vacunadas en centros, no necesariamente hospitalarios, con medios y preparación para atender eventuales reacciones graves.
3. Una reacción alérgica grave a la vacuna antigripal, independientemente del componente que sea la causa de la reacción, es una contraindicación para recibir futuras dosis de la vacuna.

En el caso de lactantes con patología de base alérgica, en quienes, sin haber tomado antes huevo, se haya comprobado una sensibilización al mismo (mediante *prick-test* o determinación de IgE específica al huevo), se recomienda la misma actitud de prudencia.

Algunas personas que se consideran alérgicas al huevo podrían realmente no serlo y la alergia estar condicionada por otros componentes de estas vacunas, como la gelatina, por ejemplo.

Algunas medidas, tales como administrar la vacuna dividida en dos subdosis y en dos etapas, así como las pruebas cutáneas (*prick test*) previas, no son recomendables^{105,111,112}.

11.2. Inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos que se infectan por los virus de la gripe ingresan con más frecuencia en el hospital que los no inmunodeprimidos. La mortalidad de la

neumonitis en estos pacientes, dependiendo del tipo y grado de inmunosupresión, oscila entre el 3 % y el 10 %.

Aunque la inmunogenicidad de las vacunas antigripales es menor en los pacientes inmunodeprimidos, una proporción sustancial de estos alcanzan respuestas protectoras capaces de prevenir la enfermedad. Sin embargo, dado que muchas veces estos pacientes no consiguen respuestas protectoras, la importancia de la vacunación antigripal anual de las personas que conviven con ellos es elevada.

Se recomienda, por tanto, la vacunación antigripal anual de todos los pacientes inmunodeprimidos y de sus convivientes (así como cuidadores y sanitarios) con vacunas inactivadas por vía intramuscular, siempre que tengan más de 6 meses de edad. La vacunación de contactos domiciliarios cobra especial importancia si el inmunodeprimido es menor de 6 meses, al no poder ser este vacunado¹¹³.

La vacuna atenuada intranasal está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos, pero puede emplearse en los contactos de 2 a 18 años de edad, siempre que el paciente inmunocomprometido no lo sea por haber recibido un trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) en los 2 meses previos, padezca enfermedad injerto contra huésped o bien sufra una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). En estos casos si reciben la atenuada, evitarán el contacto en los 7 días posteriores a la recepción de la vacuna¹¹³.

11.3. Vacunación de la embarazada

Actualmente, la vacunación antigripal inactivada no adyuvada está recomendada y financiada para todas las embarazadas en toda España. Se recomienda durante el embarazo en cualquier momento del mismo, por parte de todos los organismos internacionales (OMS, CDC) y nacionales (Ministerio de Sanidad y sociedades científicas), por una doble motivación¹¹⁴:

- Beneficio para la madre: el embarazo es una situación de mayor riesgo de complicaciones (hasta 18 veces más que las mujeres no embarazadas)¹¹⁵, fundamentalmente respiratorias, sobre todo a partir del segundo trimestre de la gestación, que pueden provocar problemas tanto a la madre como al feto, describiéndose un incremento de la mortalidad materna¹². A nivel obstétrico, la vacunación materna ha demostrado disminuir la probabilidad de aborto y de cesárea¹¹⁶.
- Beneficio para el feto y el niño: la gripe en embarazadas aumenta el riesgo de prematuridad y de muerte perinatal¹². La vacunación antigripal de la embarazada ha demostrado que disminuye significativamente la probabilidad de prematuridad y de bajo peso al nacer¹¹⁷, así como una reducción de la incidencia de gripe en estos niños. En un reciente metanálisis, se encontró una disminución del 48 % (IC 95 %: 33 a 59) de los casos de gripe confirmada y del 72% (IC 95 %: 39 a 87) de las hospitalizaciones también por gripe confirmada en los primeros 6 meses de vida¹¹⁸. En un ensayo clínico reciente, la vacunación antigripal durante el embarazo consiguió una reducción significativa de hasta el 57,5 % de todas las hospitalizaciones por cualquier infección respiratoria de vías bajas¹¹⁹.

En cuanto a la seguridad, esta vacunación ha demostrado ser segura, y no se ha observado que se acompañe de perjuicios para la madre o el niño^{120,121} ni riesgo aumentado de malformaciones fetales¹¹⁶. Cada vez hay más datos sobre la seguridad de la vacunación durante el primer trimestre, que no parece acompañarse de aumento de malformaciones fetales¹²² ni de otros problemas como el autismo¹²¹. Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en EE. UU. durante la temporada 2010-11, en el que se observaba un mayor riesgo de abortos espontáneos en las embarazadas vacunadas en el primer trimestre respecto a un grupo control de

embarazadas no vacunadas¹²³, efecto que se vio asociado al antecedente de vacunación antigripal la temporada anterior en el análisis *post hoc*. Los autores del artículo e incluso los CDC, opinan que los datos de este estudio deben ser analizados en otras series y en otras temporadas, y que por ahora se sigue recomendando vacunar a las embarazadas frente a la gripe en cualquier trimestre de la gestación¹².

A pesar de los beneficios evidentes que proporciona y los bajos riesgos asociados, las coberturas de vacunación en embarazadas son discretas, entorno al 45 %, tanto en nuestro medio¹²⁴ como en EE. UU.¹²⁵, en gran parte por el desconocimiento, el miedo o la desinformación por parte de los propios profesionales sanitarios, por lo que debe realizarse un mayor esfuerzo global de todos los profesionales que atienden a embarazadas con el fin de mejorarlas, dado el excelente perfil beneficio-riesgo que presenta¹²⁶.

11.4. Vacunación de los profesionales sanitarios

Este comité de la AEP desea hacer un especial énfasis en la conveniencia de la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios que estén en contacto con pacientes⁷.

En España, generalmente las coberturas para esta vacunación son bajas (20-30 %)^{127,128}, si se comparan con las obtenidas en países como EE. UU.

Los pediatras han demostrado una especial sensibilidad a este respecto, siendo uno de los colectivos sanitarios más proactivos con la vacunación antigripal, como muestran los resultados de la encuesta realizada al inicio de la temporada 2012-2013, con 1585 respuestas de pediatras que ejercen su profesión en España¹²⁹. Hasta el 60 % se habían vacunado todos los años anteriores; por contra, solo el 12,5 % reconocían no haberse vacunado nunca frente a la gripe. Para la campaña antigripal 2012-2013, el 79 % admitieron

haberse vacunado o tener intención franca de hacerlo. Por contra, no se habían vacunado ni tenían intención de llevarlo a cabo el 21 %. Aunque este tipo de encuestas tienen muchos sesgos, los resultados sugieren que las tasas de vacunación frente a la gripe entre los pediatras son probablemente de las más altas entre los diferentes profesionales sanitarios^{7,130}. En nuestras manos está fomentar la vacunación entre nuestros compañeros.

El CAV-AEP, al igual que otras sociedades científicas de España y otros países, insiste en la conveniencia de la vacunación antigripal de todos los trabajadores sanitarios y estudiantes que estén en contacto con pacientes^{7,131}, especialmente lactantes e inmunodeprimidos.

Pese a que todos los países de la Unión Europea contemplan esta recomendación, las coberturas son bajas, oscilando entre un 5,7 % y el 54,4 %, sin que se aprecie una mejora durante los últimos años¹³¹.

En España, generalmente las coberturas para esta vacunación son bajas (20-30 %)^{127,128}.

En los EE. UU., las tasas de vacunación en los profesionales sanitarios son más altas que en Europa, alcanzando hasta el 60-70 % en los últimos años, después de intensas campañas de promoción^{132,133}. La política de vacunación antigripal obligatoria de los profesionales sanitarios en algunos hospitales de este mismo país ha logrado coberturas superiores al 95 %^{134,135}.

Esto ha planteado dudas sobre ética de la vacunación antigripal obligatoria de los profesionales sanitarios que cuidan pacientes, especialmente los más vulnerables, como los lactantes y las personas inmunodeprimidas. Esta práctica cumple los principios bioéticos de la beneficencia y no maleficencia con los pacientes, pero vulnera el principio de autonomía del personal sanitario, que, estando sano se somete a los posibles efectos secundarios de la vacuna. Por otra parte, la obligatoriedad también cumpliría el principio de justicia con los pacientes

más vulnerables que no pueden vacunarse, como los lactantes y los pacientes inmunodeprimidos, los cuales deberían ser cuidados por profesionales inmunes a la enfermedad¹³⁶.

Los detractores de estas políticas consideran, sin embargo, que es inmoral promover la salud de los pacientes sometiendo a algunos peligros a los profesionales sanitarios. El debate sobre este tema está servido^{136,137}, pero solo la obligatoriedad de la vacunación para acceder a determinados puestos de trabajo ha sido, hasta ahora, la única práctica que ha logrado coberturas altas entre los profesionales.

Las causas del rechazo a la vacunación antigripal entre los sanitarios están motivadas por diferentes circunstancias, algunas de las cuales no tienen ningún sustento científico: falta de tiempo, falta de seguridad de la vacuna, miedo de contraer la gripe tras la vacunación y falta de efectividad de la vacuna^{131,138}. Por el contrario, la actitud proclive a la vacunación se basa en un mejor conocimiento de la gripe y de las vacunas utilizadas para su prevención¹³⁸.

• BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Documentos del CAV. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos> (último acceso: 30 Sept 2017).
2. Domínguez Cajal MM, de Arriba Muñoz A, Escosa García L, García Íñiguez JP, Biosca Pàmies M, García Sánchez N. Cobertura de vacuna antigripal en niños de riesgo durante 2007-2008 en un centro de Atención Primaria en España. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:399-411.
3. Jiménez-García R, Esteban-Vasallo MD, Rodríguez-Rieiro C, Hernandez-Barrera V, Domínguez-Berjón MA, Carrasco Garrido P, *et al*. Coverage and predictors of vaccination against 2012/13 seasonal influenza in Madrid, Spain: analysis of population-based computerized immunization registries and clinical records. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:449-55.
4. González R, Campins M, Rodrigo JA, Uriona D, Vilca LM. Influenza vaccination coverage in children with risk conditions in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33:22-26.
5. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO; Mar 2017. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/ (último acceso: 30 Sept 2017).
6. Dorratoltaj N, Marathe A, Lewis BL, Swarup S, Eubank SG, Abbas KM. Epidemiological and economic impact of pandemic influenza in Chicago: Priorities for vaccine interventions. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(6):e1005521.
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Vacunación en trabajadores sanitarios. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_sanitarios.pdf (último acceso: 30 Sept 2017).
8. Rubin LG, Papsin B; Committee on Infectious Diseases and Section on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis. *Pediatrics*. 2010;126:381-91.
9. Ranjan P, Chakrawarty A, Kumari A, Kumar J. Immunization in patients with rheumatic diseases: A practical guide for general practitioners. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:OE01-4.
10. Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:208-11.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017-2018. *Pediatrics*. 2017;140:e20172550.
12. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, *et al*. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2017-18 influenza season. *MMWR*. 2017;66:1-20.
13. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Fichas técnicas de vacunas antigripales. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?diseases=148> (último acceso: 30 Sept 2017).
14. Halasa NB, Gerber MA, Berry AA, Anderson EL, Winokur P, Keyserling H, *et al*. Safety and immunogenicity of full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) compared with half-dose TIV administered to children 6 through 35 months of age. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2015;4:214-24.
15. Jain VK, Domachowske JB, Wang L, *et al*. Time to change dosing of inactivated quadrivalent influenza vaccine in young children: evidence from a Phase III, randomized, controlled trial. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:9-19.
16. Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, De Serres G, Scheifele DW, Ward BJ, *et al*. Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2011;128:e276-89.
17. Wong C, Jiang M, You JH. Potential cost-effectiveness of an influenza vaccination program offering microneedle patch for

- vaccine delivery in children. PLoS One. 2016;11(12):e0169030.
18. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine*. 2012;30:886-92.
 19. González de Dios J, Rodrigo C, Piedra JA, Corretger JM, Moreno-Pérez D. Vacunación antigripal universal en pediatría: ¿sí o no? *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:261.e1-11.
 20. Bandell AR, Simoes EAF. Live attenuated influenza vaccine tetravalent: a clinical review. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:963-73.
 21. Matias G, Salamanca I, Camacho Conde P, Lirola M, Haguinet F, Sawchik Monegal J, *et al*. Burden of influenza-related hospitalisations and emergency room visits in children under 15 years of age in Spain. 4th International Conference of European Scientific Working Group on Influenza (ESWI). Malta, 2011.
 22. Toback SL, Levin MJ, Block SL, Belshe RB, Ambrose CS, Falloon J. Quadrivalent Ann Arbor strain live-attenuated influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:1293-303.
 23. Heikkinen T, Tsolia M, Finn A. Vaccination of healthy children against seasonal influenza. A European perspective. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:881-8.
 24. Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of a inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:630-6.
 25. Reina J. Las vacunas cuadrivalentes frente a la gripe estacional. ¿Son la solución definitiva? *Med Clin (Barc)*. 2014;142:355-7.
 26. Díez-Domingo J, de Martino M, Lopez JG, Zuccotti GV, Icardi G, Villani A, *et al*. Safety and tolerability of cell culture-derived and egg-derived trivalent influenza vaccines in 3 to <18 year-old children and adolescents at risk of influenza-related complications: a phase III, randomized, multicenter, observer-blind clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2016;49:171-8.
 27. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza in Europe. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza> (último acceso: 30 Sept 2017).
 28. Public Health England (PHE). Weekly National Flu Reports. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/statistics/weekly-national-flu-reports> (último acceso: 30 Sept 2017).
 29. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España Temporada 2016-2017 (Desde la semana 40/2016 hasta la semana 20/2017). Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/fd-informes-semanales-vigilancia-gripe/pdfs_2016_2017/Informe_Vigilancia_GRIPE_2016-2017_v.10agosto2017.pdf (último acceso: 30 Sept 2017).
 30. Thorrington D, van Leeuwen E, Ramsay M, Pebody R, Baguelin M. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent seasonal influenza vaccines in England. *BMC Med*. 2017;15:166.
 31. Public Health England (PHE). Annual flu programme. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/annual-flu-programme#history> (último acceso: 30 Sept 2017).
 32. Public Health England (PHE). Seasonal flu vaccine uptake in children of primary school age: winter season 2016 to 2017. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/statistics/seasonal-flu-vaccine-uptake-in-children-of-primary-school-age-winter-season-2016-to-2017> (último acceso: 30 Sept 2017).
 33. Public Health England (PHE). National flu immunization programme plan. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/national-flu-immunisation-programme-plan> (último acceso: 30 Sept 2017).
 34. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, *et al*. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill*. 2016;21(38):pii=30348.
 35. Pebody R, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, *et al*. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-

- confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Eurosurveill.* 2017; 22(4). pii: 30450.
36. Public Health England (PHE) Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the United Kingdom (UK): provisional end-of- season results 2016-17. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-vaccine-effectiveness-2016-to-2017-estimates> (último acceso: 30 Sept 2017).
 37. Nohynek H, Baum U, Syrjänen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16. *Euro Surveill.* 2016;21:pii=30346.
 38. National Institute for Health and Welfare, Finland. Vaccination registry: Influenza vaccination coverage for children aged 6-35 months. Disponible en: https://sampon.thl.fi/pivot/prod/en/vaccereg/coverage/fact_coverage_infl_infant;jsessionid=79A677371475E257C21F33D6605DEED1.app.s5?row=area-45584&column=time-12979.12976.13107.13094.172586.&column=vaccine-172645 (último acceso: 30 Sept 2017).
 39. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, *et al.* Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics.* 2017;139: pii: e20164244.
 40. Chung JR, Flannery B, Thompson MG, Gaglani M, Jackson ML, Monto AS, *et al.* Seasonal effectiveness of live attenuated and inactivated Influenza vaccine. *Pediatrics.* 2016;137:e20153279.
 41. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, Bresee JS, Cox NJ, Broder KR, *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2014-15 influenza season. *MMWR.* 2014;63:691-8.
 42. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, *et al.* CAIV-T Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med.* 2007;356:685-96.
 43. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. *MMWR.* 2015;64:818-26.
 44. Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, *et al.* Influenza vaccine effectiveness against 2009 pandemic Influenza A(H1N1) virus differed by vaccine type during 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213:1546-56.
 45. Cotter CR, Jin H, Chen Z. A single amino acid in the stalk region of the H1N1pdm influenza virus HA protein affects viral fusion, stability and infectivity. *PLoS Pathog.* 2014;10:e1003831.
 46. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica de Fluenz Tetra®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf (último acceso: 30 Sept 2017).
 47. Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de Flumist Quadrivalent®. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM294307.pdf> (último acceso: 30 Sept 2017).
 48. Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Philips CH, Benoit J, Monto AS, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2015-2016 season. *N Engl J Med.* 2017;377:534-43.
 49. Flannery B, Chung J. Influenza vaccine effectiveness, including LAIV vs IIV in children and adolescents. US Flu VE Network, 2015-16 Influenza Division, CDC. June 22, 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-05-flannery.pdf> (último acceso: 30 Sept 2017).
 50. Caspard H, Belongia E, Bernatoniene J, Clipper L, Congeni B, Faust SN, *et al.* Multicenter study of the effectiveness of live attenuated Influenza vaccine and inactivated Influenza vaccine in children from 2015-2016 in the United States and the United Kingdom - Interim Results. Options IX for the Control of Influenza. ISIRV 2016 Poster P-115. Chicago, August 24-28th 2016. Disponible en: <http://2016.isirv.org/sites/default/files/docs/2>

- [016/isirv-16-fp-web.pdf](#) (último acceso: 30 Sept 2017).
51. Fogel B, Hicks S. Influenza vaccination rates in children decline when the live attenuated influenza vaccine is not recommended. *Vaccine*. 2017;35:5278-82.
 52. Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K, Earn D, Horsman G, *et al*. Live attenuated versus inactivated Influenza vaccine in Hutterite children: a cluster randomized blinded trial. *Ann Intern Med*. Published online 16 August 2016. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=2543271> (último acceso: 30 Sept 2017).
 53. Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2017-2018. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2017-2018.html> (último acceso: 30 Sept 2017).
 54. Singanayagam A, Zambon M, Lalvani A, Barclay W. Urgent challenges in implementing live attenuated influenza vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2017; Aug 2. pii: S1473-3099(17)30360-2.
 55. Belongia EA, Karron RA, Reingold A, Walter EB, Bennett NM. The Advisory Committee on Immunization Practices recommendation regarding the use of live influenza vaccine: A rejoinder. *Vaccine*. 2017; Jul 3. pii: S0264-410X(17)30794-6. pii: 30394.
 56. Bandell A, Woo J, Coelingh K. Protective efficacy of live-attenuated influenza vaccine (multivalent, Ann Arbor strain): a literature review addressing interference. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:1131-41.
 57. Ambrose CS, Bright H, Mallory R. Letter to the editor: Potential causes of the decreased effectiveness of the influenza A(H1N1)pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines. *Euro Surveill* 2016;21(45) pii: 30394.
 58. Caspard H, Coelingh KL, Mallory RM, Ambrose CS. Association of vaccine handling conditions with effectiveness of live attenuated influenza vaccine against H1N1pdm09 viruses in the United States. *Vaccine*. 2016;34:5066-72.
 59. Hawkes N. UK stands by nasal flu vaccine for children as US doctors are told to stop using it. *BMJ*. 2016;353:i3546.
 60. Pebody R, McMenamin J, Nohynek H. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Arch Dis Child*. 2017;0:1-5.
 61. INFOVAC. Bulletin Juillet-Aout 2016. Disponible en: <http://www.infovac.ch/fr/infovac> (último acceso: 30 Sept 2017).
 62. STIKO. Epidemiologisches Bulletin, August 2016. Disponible en: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_node.html (último acceso: 30 Sept 2017).
 63. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpaa R, Ruuskunen O, Heikkinen T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:e24-8.
 64. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, *et al*. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355:31-40.
 65. Wong KK, Jain S, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Fry AM, *et al*. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004–2012. *Pediatrics*. 2013;132:796-804.
 66. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med*. 1978;298:587-92.
 67. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1065-8.
 68. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis*. 1981;144:433-41.
 69. Charu V, Viboud C, Simonsen L, Sturm-Ramirez K, Shinjoh M, Chowell G, *et al*. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PLoS One*. 2011;6:e26282.
 70. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren

- against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344:889-96.
71. Sugaya N, Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis.* 2005;41:939-47.
 72. Sugaya N. A review of the indirect protection of younger children and the elderly through a mass influenza vaccination program in Japan. *Expert Rev Vac.* 2014;13:1563-70.
 73. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, *et al.* Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA.* 2010;303:943-50.
 74. Cohen SA, Chui KK, Naumova EN. Influenza vaccination in young children reduces influenza-associated hospitalizations in older adults, 2002-2006. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:327-32.
 75. Kim TH. Seasonal influenza and vaccine herd effect. *Clin Exp Vacc Research.* 2014;3:128-32.
 76. Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Piedra PA. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *J Infect Dis.* 2010;202:1626-33.
 77. Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLoS Med.* 2013;10:e1001527.
 78. Pitman RJ, White LJ, Sculpher M. Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales. *Vaccine.* 2012;30:1208-24.
 79. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine.* 2013;31:927-42.
 80. Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1228-39.
 81. Puig-Barbera J, Mira-Iglesias A, Tortajada-Girbes M, Lopez-Labrador FX, Belenguera-Varea A, Carballido-Fernandez M, *et al.* Effectiveness of influenza vaccination programme in preventing hospital admissions, Valencia, 2014/15 early results. *Euro Surveill.* 2015;20(8):pii=21044.
 82. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010 (2):CD004876.
 83. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med.* 2007;357:1373-81.
 84. Domínguez A, Godoy P, Torner N. The effectiveness of influenza vaccination in different groups. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15:751-64.
 85. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, *et al.* Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342:232-9.
 86. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342:225-31.
 87. Nunes B, Falcao I, Machado A, Rodrigues E, Falcao JM. Influenza vaccine coverage and the attack rate of influenza-like illness among the elderly in Portugal: is there a correlation? *Euro Surveill.* 2007;12(20):pii=3195.
 88. Aguilar I, Reyes M, Martinez-Baz I, Guevara M, Albeniz E, Belza M, *et al.* Use of the vaccination register to evaluate influenza vaccine coverage in seniors in the 2010/11 influenza season, Navarre, Spain. *Euro Surveill.* 2012;17(17):pii=20154.
 89. Mereckiene J, O'Donnell J, Collins C, Cotter S, Igoe D, O'Flanagan D. Risk groups and uptake of influenza and pneumococcal vaccine in Ireland. *Euro Surveill.* 2007;12(12):E13-4.
 90. Kroneman MW, van Essen GA. Stagnating influenza vaccine coverage rates among high-risk groups in Poland and Sweden in 2003/4 and 2004/5. *Euro Surveill.* 2007;12(4):E1-2.
 91. Alguacil-Ramos AM, Garrigues-Pelufo TM, Muelas-Tirado J, Portero-Alonso A, Pérez-

- Panadés J, Fons-Martínez J. Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28:193-9.
92. Wood NJ, Blyth CC, Willis GA, Richmond P, Gold MS, Buttery JP, *et al.* The safety of seasonal influenza vaccines in Australian children in 2013. *Med J Aust.* 2014;201:596-600.
93. Li-Kim-Moy J, Yin JK, Rashid H, Khandaker G, King C, Wood N, *et al.* Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children. *Euro Surveill.* 2015;20(24):pii=21159.
94. Tse A, Tseng HF, Greene SK, Vellozzi C, Lee GM; VSD Rapid Cycle Analysis Influenza Working Group. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. *Vaccine.* 2012;30:2024-31.
95. Kawai AT, Martin D, Kulldorff M, Li L, Cole DV, McMahon-Walraven CN, *et al.* Febrile seizures after 2010-2011 trivalent inactivated influenza vaccine. *Pediatrics.* 2015;136:e848-55.
96. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, Jackson LA, Kharbanda EO, Klein NP, *et al.* Vaccine Safety Datalink. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics.* 2016;138(1):pii: e20160320.
97. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
98. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1149-55.
99. Feltelius N, Persson I, Ahlqvist-Rastad J, Andersson M, Arnheim-Dahlström L, Bergman P, *et al.* A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J Intern Med.* 2015;278:335-53.
100. Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, *et al.* Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med.* 2015;7:294ra105.
101. Ambrose CS, Luke C, Coelingh K. Current status of live attenuated influenza vaccine in the United States for seasonal and pandemic influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2008;2:193-202.
102. Izurieta HS, Haber P, Wise RP, Iskander J, Pratt D, Mink C, *et al.* Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA.* 2005;294:2720.
103. Haber P, Moro PL, Cano M, Vellozzi C, Lewis P, Woo EJ, *et al.* Post-licensure surveillance of trivalent live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-18 years, Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, July 2005-June 2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:205-13.
104. Ray GT, Lewis N, Goddard K, Ross P, Duffy J, DeStefano F, *et al.* Asthma exacerbations among asthmatic children receiving live attenuated versus inactivated influenza vaccines. *Vaccine.* 2017;35:2668-75.
105. Echeverría Zudaire L, Ortigosa del Castillo L, Alonso Lebrero E, Álvarez García FJ, Cortés Álvarez N, García Sánchez N, *et al.* Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) y Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). *An Pediatr (Barc).* 2015;83:63.e1-10.
106. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:868-78.
107. Influenza: The Green Book, Chapter 9. 2015. Disponible en <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19> (último acceso: 30 Sept 2017).
108. Hamiel U, Kventsel I, Youngster I. Recurrent immune thrombocytopenia after

- influenza vaccination: A case report. *Pediatrics*. 2016;138(6). pii:e20160124.
109. Des Roches A, Samaan K, Graham F, Lacombe-Barrios J, Paradis J, Paradis L, *et al*. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:138-9.
 110. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, SNIFFLE Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clinical Immunol*. 2015;136:376-81.
 111. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:25-43.
 112. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza: Vaccine safety update. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices meeting, Atlanta, Georgia; June 19-20, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun13.pdf> (último acceso: 30 Sept 2017).
 113. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de Vacunas en línea de la AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14> (último acceso: 30 Sept 2017).
 114. Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:3065-71.
 115. Martin A, Cox S, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kulkarni A, Tepper NK. Respiratory illness hospitalizations among pregnant women during influenza season, 1998-2008. *Matern Child Health J*. 2013;17:1325-31.
 116. McMillan M, Porritt K, Kralik D, Costi L, Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine*. 2015;33:2108-17.
 117. Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. The effects of influenza vaccination during pregnancy on birth outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatal*. 2016;33:1104-14.
 118. Nunes MC, Madhi SA. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jul 14:0. doi: 10.1080/21645515.2017.1345385.
 119. Nunes MC, Cutland CL, Jones S, Downs S, Weinberg A, Ortiz JR, *et al*. Efficacy of maternal influenza vaccination against all-cause lower respiratory tract infection hospitalizations in young infants: Results from a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2017 May 29. doi: 10.1093/cid/cix497.
 120. Moro P, Baumblatt J, Lewis P, Cragan J, Tepper N, Cano M. Surveillance of adverse events after seasonal influenza vaccination in pregnant women and their infants in the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 2010-May 2016. *Drug Saf*. 2017;40:145-152.
 121. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Fireman BH, Klein NP, Croen LA. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism Spectrum disorder. *JAMA Pediatr*. 2017;171:e163609.
 122. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA, Naleway AL, Cheetham TC, Lipkind HS, *et al*; Vaccine Safety Datalink. First trimester influenza vaccination and risks for major structural birth defects in offspring. *J Pediatr*. 2017;187:234-239.e4.
 123. Donahue JG, Kieke BA, King JP, DeStefano F, Mascola MA, Irving SA, *et al*. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12. *Vaccine*. 2017;35:5314-22.
 124. Vila-Candel R, Navarro-Illana P, Navarro-Illana E, Castro-Sánchez E, Duke K, Soriano-Vidal FJ, *et al*. Determinants of seasonal influenza vaccination in pregnant women in Valencia, Spain. *BMC Public Health*. 2016;16:1173.
 125. Barber A, Muscoplat MH, Fedorowicz A. Coverage with tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine and influenza vaccine among pregnant women - Minnesota, March 2013-December 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:56-59.
 126. Vilca ML, Esposito S. The crucial role of maternal care providers as vaccinators for pregnant women. *Vaccine*. 2017 Aug 16. pii: S0264-410X(17)31084-8.
 127. Velasco Munoz C, Sequera VG, Vilajeliu A, Aldea M, Mena G, Quesada S, *et al*. Adverse

- events self-declaration system and influenza vaccination coverage of healthcare workers in a tertiary hospital. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:155-9.
128. Astray-Mochales J, López de Andres A, Hernandez-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, Carrasco Garrido P, Esteban-Vasallo MD, *et al*. Influenza vaccination coverages among high risk subjects and health care workers in Spain. Results of two consecutive National Health Surveys (2011-2014). *Vaccine*. 2016;34:4898-904.
129. Encuesta 2012-2013: ¿Los pediatras nos vacunamos de la gripe? Disponible en: <http://vacunasaep.org/resultados-de-la-encuesta-vacgripe-2012> (último acceso: 30 Sept 2017).
130. Arrazola P, Benavente S, De Juanes JR, García de Codes A, Gil P, Jaén F, *et al*. Cobertura vacunal antigripal de los trabajadores de un hospital general, 2004-2011. *Vacunas*. 2012;13:138-44.
131. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination in Europe. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-europe> (último acceso: 30 Sept 2017).
132. Backer H. Counterpoint: in favor of mandatory influenza vaccine for all health care workers. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1144-7.
133. Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. *Infection*. 2006;34:142.
134. Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):459-64.
135. Huynh S, Poduska P, Mallozzi T, Culler F. Mandatory influenza vaccination of health care workers: a first-year success implementation by a community health care system. *Am J Infect Control*. 2012;40:771-3.
136. Galanakis E, Jansen A, Lopalco PL, Giesecke J. Ethics of mandatory vaccination for healthcare workers. *Euro Surveill*. 2013;18:20627.
137. Hayward AC. Influenza vaccination of healthcare workers is an important approach for reducing transmission of influenza from staff to vulnerable patients. *PLoS One*. 2017; 12:e0169023.
138. Hulo S, Nuvoli A, Sobaszek A, Salembier-Trichard A. Knowledge and attitudes towards influenza vaccination of health care workers in emergency services. *Vaccine*. 2017;35:205-7.

• AUTORES Y FILIACIONES

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) 2017

David Moreno-Pérez (DMP). Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Grupo de Investigación IBIMA. Departamento de Pediatría y Farmacología. Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Nuria García Sánchez (NGS). Pediatra. Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza. Profesora Asociada en Ciencias de la Salud. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

Jesús Ruiz-Contreras (JRC). Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Javier Álvarez Aldeán (JAA). Pediatra. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Francisco José Álvarez García (FJAG). Pediatra. Centro de Salud de Llanera. Asturias. Profesor Asociado en Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo.

María José Cilleruelo Ortega (MJCO). Servicio de Pediatría. Hospital Universitario

Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

María Garcés-Sánchez (MGS). Pediatra. Centro de Salud Nazaret. Valencia. Investigadora adscrita al Área de Vacunas. FISABIO. Valencia.

Ángel Hernández Merino (AHM). Pediatra. Centro de Salud La Rivota. Alcorcón. Madrid.

María Méndez Hernández (MMH). Pediatra. Coordinadora de la Unidad de enfermedades infecciosas. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. Profesora Asociada de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Manuel Merino Moína (MMM). Pediatra. Centro de Salud El Greco. Getafe. Madrid. Madrid.

Abián Montesdeoca Melián (AMM). Pediatra. Centro de Salud de Guanarteme. Las Palmas de Gran Canaria.

• ASESORÍA

Este documento ha contado con la asesoría interna de Javier Arístegui Fernández.

• FINANCIACIÓN

La elaboración de estas recomendaciones (análisis de los datos publicados, debate, consenso y publicación) no ha contado con ninguna financiación externa a la logística básica facilitada por la AEP.

• CONFLICTOS DE INTERESES POTENCIALES DE LOS AUTORES (últimos 5 años)

DMP ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Astra, Pfizer, GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD, como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline y como investigador en ensayos clínicos de Novartis.

NGS ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Sanofi Pasteur MSD y ha asistido a actividades docentes subvencionadas por Novartis y Pfizer.

JRC ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como investigador en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y Pfizer.

JAA ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Astra, GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, y como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline y Pfizer.

FJAG ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline y Novartis.

MJCO ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigadora en

ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y Pfizer, y como consultora en Advisory Board de GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD.

MGS ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Astra, GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como consultora en Advisory Board de GlaxoSmithKline y Novartis, y como investigadora en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline, Janssen y Sanofi Pasteur MSD.

AHM ha recibido ayuda económica para asistir a actividades docentes nacionales, y ha participado en actividades docentes subvencionadas por Pfizer.

MMH ha colaborado como investigadora en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y Novartis.

MMM ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigador en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como consultor en Advisory Board de Novartis.

AMM ha recibido ayuda económica de Pfizer para asistir a actividades docentes nacionales e internacionales.

• **Anexo 1.** Vacunas antigripales autorizadas en menores de 18 años comercializadas en España (última revisión: 30 de septiembre de 2017)¹¹

Nombre (fabricante)	Características			Presentación	Edad	Vía	Dosificación
Afluria [®] (Seqirus)	Inactivada	Fraccionada	Trivalente	Jeringa precargada 0,5 ml	≥5 años	IM	A partir de 60 meses: 0,5 ml
Chiroflu [®] (Novartis)	Inactivada	Subunidades	Trivalente	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml* A partir de 36 meses: 0,5 ml
Influvac [®] (Abbott)	Inactivada	Subunidades	Trivalente	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml* A partir de 36 meses: 0,5 ml
Mutagrip [®] (SP-MSD)	Inactivada	Fraccionada	Trivalente	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml* A partir de 36 meses: 0,5 ml
Vaxigrip [®] (SP-MSD)	Inactivada	Fraccionada	Trivalente	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml* A partir de 36 meses: 0,5 ml
Fluarix Tetra [®] (GSK)**	Inactivada	Fraccionada	Tetraivalente	Jeringa precargada 0,5 ml	≥36 meses	IM	A partir de 36 meses: 0,5 ml

* Experiencia limitada.

** Esta temporada su distribución será reducida por decisión del fabricante.