



CAV
Comité Asesor de Vacunas

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 2012-2013

AUTORES

David Moreno-Pérez, Javier Arístegui Fernández, Francisco José Álvarez García, Manuel Merino Moína, Jesús Ruiz-Contreras, M^a José Cilleruelo Ortega, José María Corretger Rauet, Teresa Hernández-Sampelayo Matos, José González-Hachero, Francisco Barrio Corrales, Luis Ortigosa del Castillo.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

RECOMENDACIONES CAV-AEP 2012-2013 (MENSAJES CLAVE)

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

- 1) Grupos de riesgo: niños a partir de los 6 meses de edad y adolescentes en determinadas situaciones o enfermedades de base.
- 2) Niños sanos a partir de los 6 meses de edad y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo.
- 3) Adultos en contacto con niños y adolescentes incluidos en grupos de riesgo.

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

Es especialmente importante la recomendación de la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios.

Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del CAV-AEP para la campaña 2012-2013.

Introducción.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) emite todos los años, antes del inicio de la temporada estacional de la gripe, unas recomendaciones sobre la vacunación frente a este virus en la infancia y la adolescencia. Este comité sigue considerando que la vacunación antigripal es una actuación especialmente beneficiosa cuando va dirigida a personas, niños y adultos, que se incluyen en los grupos de población considerados de riesgo. Pertenecen a estos grupos de riesgo aquellas personas que, debido a la enfermedad de base que padecen o por el tratamiento que reciben, en el caso de sufrir una infección por el virus de la gripe pueden padecer formas complicadas y más graves de la enfermedad o desestabilización de su enfermedad de base, comportando 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 anual. Es necesaria una mayor implicación de los profesionales de la salud, las autoridades sanitarias y todos los agentes sociales para transmitir 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.

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 (1).

Vacuna antigripal para la estación epidémica 2012-2013.

Anualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decide las cepas de virus de la gripe que deben incluir estas vacunas. Las cepas que contendrá la vacuna de la campaña 2012-2013 se muestran en la tabla 1 (2).

Tabla 1. Cepas de la vacuna antigripal para la temporada 2012-2013 (recomendaciones de la OMS) (2).

- Cepa viral similar a A/California/7/2009 (H1N1)-like*
- Cepa viral similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2)-like
- Cepa viral similar a B/Wisconsin/1/2010-like (linaje Yamagata)

* La cepa vacunal de virus de la gripe A (H1N1) está derivada del virus de la gripe A pandémica 2009.

Para esta temporada 2012-2013, la cepa A/H1N1 elegida procede de la cepa H1N1-2009, que fue también empleada en las campañas 2010-2011 y 2011-2012. En cambio, las cepas A/H3N2 y la cepa B son diferentes a las empleadas en las dos campañas anteriores (2).

Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

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

1) Grupos de riesgo: niños a partir de los 6 meses y adolescentes en las siguientes situaciones o enfermedades de base:

- Enfermedad respiratoria crónica (p. ej. fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma e hiperreactividad bronquial, etc.).
- Enfermedad cardiovascular grave (congénita o adquirida).
- Enfermedad metabólica crónica (p. ej. diabetes, errores congénitos del metabolismo, etc.).
- Enfermedad crónica renal (p. ej. insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.) o hepática.
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- Inmunodeficiencia congénita o adquirida.
- Asplenia funcional o anatómica.
- Enfermedad oncológica.
- Enfermedad hematológica moderada o grave (p. ej. hemoglobinopatía, leucemia, etc.).
- Enfermedad neuromuscular crónica y encefalopatía moderada o grave.
- Malnutrición moderada o grave.

- Obesidad mórbida (IMC mayor o igual a 3 desviaciones estándar).
- Síndrome de Down y otras cromosomopatías graves.
- Tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico (por riesgo de síndrome de Reye en el caso de infección por virus gripal salvaje).
- Embarazo en adolescentes.

2) Niños sanos a partir de los 6 meses y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo.

Se recomienda la vacunación de aquellos niños sanos mayores de 6 meses y adolescentes sanos, sin patología de base, pero que sean contactos domiciliarios (convivientes) de pacientes (niños o adultos) pertenecientes a los grupos de riesgo de complicaciones.

3) Adultos en contacto con niños y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo.

Debe insistirse en la vacunación frente a la gripe estacional de todos los adultos que sean contactos domiciliarios (convivientes o cuidadores) de niños y adolescentes que pertenezcan a los grupos de riesgo (ver apartado 1). Es especialmente importante la vacunación del entorno familiar cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que éstos no pueden recibir la vacuna antigripal. Igualmente, se enfatiza en la recomendación de la vacunación antigripal del personal sanitario que trabaja con niños.

Para el CAV-AEP, la vacunación antigripal en todos estos pacientes y en sus contactos domiciliarios, representa un beneficio evidente y constituye una oferta de salud incuestionable.

Es un deber de todos los profesionales sanitarios implicados recomendar la vacunación antigripal a las personas en las que está indicada, tan pronto como esté disponible la vacuna, obteniéndose el máximo beneficio si la aplicación se produce antes del inicio de la estación gripal. De todas formas, si no se ha podido administrar a tiempo, puede hacerse en cualquier momento de la temporada, mientras exista circulación documentada del virus.

Consideraciones especiales del Comité Asesor de Vacunas de la AEP sobre la vacunación antigripal universal.

Dado que los niños son la fuente principal de propagación del virus de la gripe en la comunidad (familia, escuela, etc.) (3), ya que eliminan una mayor carga viral y durante más tiempo que los adultos (4), que las mayores tasas de incidencia se registran en la población menor de 15 años (5) y que la tasa media de hospitalización en menores de 5 años es de alrededor de 1 por 1000 niños sanos (6), el CAV-AEP considera que los niños mayores de 6 meses sanos y no incluidos en los grupos de riesgo anteriormente mencionados pueden vacunarse frente a la gripe estacional si sus padres lo solicitan o su pediatra lo considera conveniente. Esta actitud preventiva constituye sin duda una oferta de salud que proporciona, al niño o adolescente vacunado, una protección individual directa, además de favorecer una protección familiar y comunitaria indirectas.

La vacunación antigripal universal de todos los niños, en el momento actual en nuestro medio y con las vacunas disponibles, plantea diversas dudas y algunos inconvenientes: 1) necesidad de añadir anualmente una inyección intramuscular al calendario de vacunaciones, con los problemas inherentes de implementación y aceptabilidad, 2) la efectividad de las vacunas antigripales trivalentes inactivadas en niños menores de 2 años es muy baja (7-11), y 3) el coste sería elevado y no existen suficientes datos de eficiencia en la edad pediátrica.

Aspectos prácticos: posología, conservación, administración y contraindicaciones.

- 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 de la actividad gripal, ya que la protección es mayor cuando ambas dosis se administran durante la misma temporada de gripe (12). Solo en los siguientes supuestos, en niños menores de 9 años, sería suficiente con una sola dosis (12):

- Haber recibido 2 o más dosis de vacuna de la gripe estacional desde el 1 de octubre de 2010.

- Haber recibido 2 o más dosis de vacuna de la gripe estacional antes del 1 de octubre de 2010 y, al menos, 1 dosis de vacuna de la gripe pandémica monovalente 2009 (H1N1).
- Haber recibido, al menos, 1 dosis de vacuna de la gripe estacional antes del 1 de octubre de 2010 y, al menos, 1 dosis de la gripe estacional después del 1 de octubre de 2010

El motivo para esta recomendación está basado en la importancia del antecedente de haber recibido una vacuna antigripal que contuviera la cepa pandémica 2009 (H1N1), ya que es muy probable su circulación predominante durante esta temporada.

En niños de 9 años o más es suficiente con una dosis de vacuna antigripal cada temporada, si existe indicación para ello (12).

- Vía de administración y conservación.

La vía de administración es 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 y para el resto es el deltoides (14).

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 (14).

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

- Contraindicaciones.

En la tabla 2 se muestran las contraindicaciones de la vacunación contra la gripe en pediatría.

Tabla 2. Contraindicaciones de la vacunación antigripal.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Reacción alérgica grave a los componentes de la vacuna - Antecedentes de reacción grave a una dosis previa de la vacuna - Reacción alérgica grave (anafilaxia) al huevo - Niños menores de 6 meses |
|---|

- Preparados disponibles de vacuna antigripal para menores de 18 años.

Es de esperar que para esta temporada estén disponibles numerosos preparados comerciales de vacuna frente a la gripe, todos con la misma composición antigénica. Se están incorporando, de forma progresiva, diversos preparados novedosos (vacunas vivas atenuadas, vacunas adyuvadas, tetravalentes, de cultivos celulares...)

y con vías de administración alternativas (vía intradérmica, intranasal, etc.). Sin embargo, las únicas vacunas disponibles autorizadas para menores de 18 años en nuestro medio, en el momento actual, son los preparados trivalentes inactivados (13), procedentes de cultivos en huevos de gallina embrionados, para su administración por vía intramuscular.

En la tabla 3 se exponen todas las vacunas antigripales disponibles para menores de 18 años autorizadas actualmente en España para la temporada 2012-2013. Todas estas vacunas cumplen con la recomendación actual de la OMS (2) y con la decisión de la Unión Europea para esta campaña (15).

Tabla 3. Vacunas antigripales autorizadas en menores de 18 años disponibles en España (última revisión: 28 de septiembre 2012) (13)

Nombre comercial	Laboratorio	Características	Presentación	Dosificación	Vía de admón.	Edad
Chiroflu®	Novartis	Subunidades, inactivadas. Sin adyuvante.	Jeringa con 0,5 ml precargada	- Mayores de 36 meses: 0,5 ml. - Niños de 6-35 meses: experiencia limitada. Se han administrado dosis de 0,25 ml o 0,5 ml.	IM	≥6 meses
Fluarix®	GSK	Virus fraccionados e inactivados. Sin adyuvante.	Jeringa con 0,5 ml precargada	- Mayores de 36 meses: 0,5 ml. - Niños de 6-35 meses: experiencia limitada. Se han administrado dosis de 0,25 ml o 0,5 ml.	IM	≥6 meses
Gripavac®	Sanofi Pasteur MSD	Virus fraccionados e inactivados. Sin adyuvante.	Jeringa con 0,5 ml precargada	- Mayores de 36 meses: 0,5 ml. - Niños de 6-35 meses: experiencia limitada. Se han administrado dosis de 0,25 ml o 0,5 ml.	IM	≥6 meses
Inflexal V®	Berna	Subunidades, inactivadas. Adyuvante/transportador: virosomas.	Jeringa con 0,5 ml precargada	- Mayores de 36 meses: 0,5 ml. - Niños de 6-35 meses: experiencia limitada. Se han administrado dosis de 0,25 ml o 0,5 ml.	IM	≥6 meses
Influvac®	Solvay Pharma	Subunidades, inactivadas. Sin adyuvante.	Jeringa con 0,5 ml precargada	- Mayores de 36 meses: 0,5 ml. - Niños de 6-35 meses: experiencia limitada. Se han administrado dosis de 0,25 ml o 0,5 ml.	IM	≥6 meses
Mutagrip®	Sanofi Pasteur MSD	Virus fraccionados e inactivados. Sin adyuvante.	Jeringa con 0,5 ml precargada	- Mayores de 36 meses: 0,5 ml. - Niños de 6-35 meses: experiencia limitada. Se han administrado dosis de 0,25 ml o 0,5 ml.	IM	≥6 meses
Vacuna antigripal Pasteur®	Sanofi Pasteur MSD	Virus fraccionados e inactivados. Sin adyuvante.	Jeringa con 0,5 ml precargada	- Mayores de 36 meses: 0,5 ml. - Niños de 6-35 meses: experiencia limitada. Se han administrado dosis de 0,25 ml o 0,5 ml.	IM	≥6 meses

Actualmente, no se dispone de vacuna antigripal atenuada de administración intranasal en España. En EE. UU. se emplea junto a los preparados intramusculares dentro del programa de vacunación universal de personas mayores de 6 meses, ya que está autorizada su aplicación en individuos de 2 a 49 años que no presenten asma, inmunodepresión o embarazo. Su mayor eficacia y la comodidad para su administración podrían ser factores importantes para mejorar la aceptabilidad de la vacunación antigripal en la población general, así como en los profesionales sanitarios.

En Reino Unido, para esta temporada 2012-2013, han extendido la indicación de vacunación universal a niños de 2 a 17 años (con énfasis a los 5-17 años), basándose en datos de coste-efectividad propios (16). En principio, se va a realizar con la vacuna intranasal aunque, dada la dificultad para llevar a cabo el programa, no comenzarán hasta el otoño del 2014 (16).

Es probable que en las próximas temporadas se comercialicen las vacunas antigripales tetravalentes, con dos cepas A y dos cepas B. Existen dos tipos de cepas B (linaje Victoria y linaje Yamagata), antigénicamente diferentes y con protección cruzada limitada. Dado que es complicado saber cuál de las dos va a circular predominantemente durante la temporada gripal, podría ser muy útil añadir ambas cepas B en la misma vacuna, aumentando así su eficacia, según algunos datos publicados (17). Actualmente, se encuentran en fases muy avanzadas de desarrollo las vacunas inactivadas tetravalentes y en EE. UU. es muy factible que se comercialice un preparado intranasal con las cuatro cepas (2 A y 2 B) para la temporada 2013-2014, dado que ya cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. (12).

Recomendaciones sobre vacunación antigripal en niños alérgicos al huevo.

Las vacunas antigripales actualmente disponibles en España contienen pequeñas cantidades de huevo, ya que son vacunas procedentes de cultivos en huevos de gallina. Aún no están disponibles las vacunas cultivadas en medios celulares y por tanto exentas totalmente de proteínas de huevo. Con relación a la vacunación antigripal en la edad pediátrica y la alergia al huevo, el CAV-AEP, en consonancia con la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergia y Asma Pediátrica (SEICAP), hace las siguientes consideraciones y recomendaciones (12, 18, 19):

- Una reacción anafiláctica grave tras la administración de una dosis previa de la vacuna antigripal, independientemente del componente sospechoso de ser responsable de la reacción, es una contraindicación absoluta para la recepción de esta vacuna.
- El antecedente de reacción anafiláctica grave inmediatamente o de minutos a horas después de una exposición al huevo, o el empleo de adrenalina u otras medidas médicas urgentes tras esto, harán que no se recomiende la administración de la vacuna antigripal. Si se considera que la vacunación es totalmente necesaria, ésta deberá administrarse, previa valoración por un alergólogo pediátrico, en un medio hospitalario con los medios adecuados para el tratamiento de la anafilaxia.
- El antecedente solamente de urticaria u otras manifestaciones clínicas no graves tras la exposición al huevo no contraindica la administración de la vacuna antigripal. Tras la emisión de esta recomendación por el CDC para la campaña 2011-2012, no se ha observado un incremento de las reacciones en el informe del VAERS sobre esta campaña (20).
- Algunas personas que se consideran alérgicas al huevo podrían 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 tests*), no son recomendables (19).
Dentro de las recomendaciones generales, recordamos las siguientes:
- Como tras cualquier acto vacunal, se debe realizar una observación de, al menos, 30 minutos tras la administración de la vacunación antigripal.
- Las vacunas deben administrarse por personal entrenado en el reconocimiento rápido de reacciones alérgicas y con equipo disponible para el tratamiento urgente de la anafilaxia.

Madrid, 28 de septiembre de 2012.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

Bibliografía consultada.

1. Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario, 2012. Documento de Consenso de Sociedades Científicas españolas. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunacion-frente-la-gripe-del-personal-sanitario> (último acceso: 28 de septiembre 2012)
2. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012-2013 northern hemisphere influenza season. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf (último acceso: 28 de septiembre de 2012).
3. Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine*. 2011;29:7524-8.
4. Esposito S, Daleno C, Baldanti F, Scala A, Campanini G, Taroni F, et al. Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Virol J*. 2011;8:349.
5. 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:e24-28.
6. 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.
7. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD004879.
8. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis on nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009;27:1001-10.
9. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence of the effectiveness and risk of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011;29:9159-70.
10. Heikkinen T, Heinonen S. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine*. 2011;29:7529-34.
11. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)- United States, 2012-3 influenza season. *MMWR*. 2012;61:613-8.
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: 28 de septiembre de 2012).

14. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2011;60(No. RR-2):1-64.
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/Pages/index.aspx> (último acceso: 28 de septiembre de 2012).
16. JCVI statement on the annual influenza vaccination programme – extensión of the programme to children, 25 July 2012. Disponible en: <https://www.wp.dh.gov.uk/transparency/files/2012/07/JCVI-statement-on-the-annual-influenza-vaccination-programme-25-July-2012.pdf> (último acceso: 28 de septiembre 2012).
17. Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. Vaccine. 2012;30:1993-8.
18. Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP), Grupo de Trabajo de Alergia Alimentaria. Protocolo de vacunación antigripal en niños alérgicos a proteínas de huevo. Disponible en: www.seicap.es (último acceso: 28 de septiembre 2012).
19. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:25-43.
20. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update on influenza vaccine safety monitoring. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices meeting, Atlanta, GA; June 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-jun-2012.html> (último acceso: 28 de septiembre 2012).

Autores.

David Moreno-Pérez (DMP), Javier Arístegui Fernández (JAF), Francisco José Álvarez García (FJAG), Manuel Merino Moína (MMM), Jesús Ruiz-Contreras (JRC), M^a José Cilleruelo Ortega (MJCO), José María Corretger Rauet (JMCR), Teresa Hernández-Sampelayo Matos (THM), José González-Hachero (JGH), Francisco Barrio Corrales (FBC), Luis Ortigosa del Castillo (LOC).

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

Conflictos de intereses de los autores.

DMP ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por *GlaxoSmithKline*, *Pfizer* y *Sanofi Pasteur MSD*, como investigador en ensayos clínicos de *GlaxoSmithKline* y como asesor científico para *Astra-Zeneca* y *Pfizer*.

FJAG ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por *GlaxoSmithKline*, *Pfizer* y *Sanofi Pasteur MSD*.

JAF ha colaborado en actividades docentes y como investigador en ensayos clínicos subvencionados por *GlaxoSmithKline*, *Pfizer* y *Sanofi Pasteur MSD*.

FBC ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por *GlaxoSmithKline* y *Sanofi Pasteur MSD* y como investigador en ensayos clínicos de *GlaxoSmithKline* y *Baxter*.

MJCO ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por *GlaxoSmithKline*, *Pfizer* y *Sanofi Pasteur MSD* y como investigadora en ensayos clínicos de *Pfizer*.

JMCR ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por *GlaxoSmithKline*, *Sanofi Pasteur MSD* y *Novartis*.

JGH ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por *GlaxoSmithKline*, *Pfizer*, *Sanofi Pasteur MSD*.

THM ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por *Pfizer*, *Sanofi Pasteur MSD*.

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

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

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