



ARTÍCULO ESPECIAL

Vacunación antigripal universal en pediatría, ¿sí o no?

J. González de Dios^a, C. Rodrigo Gonzalo de Liria^b, P.A. Piedra^c,
J.M. Corretger Rauet^d y D. Moreno-Pérez^{e,*}

^a Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Department of Molecular Virology, Microbiology and Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos

^d Consell Assessor de Vacunacions, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

^e Servicio de Pediatría, Hospitals Universitaris Carlos Haya, Universidad de Málaga, Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP), Málaga, España

Recibido el 9 de diciembre de 2012; aceptado el 11 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 26 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Vacuna antigripal;
Lactante;
Niño;
Eficacia;
Efectividad;
Seguridad;
Revisiones sistemáticas;
Medicina basada en la evidencia

Resumen

Introducción: Las recomendaciones sobre la vacunación antigripal no son homogéneas entre los países, con llamativas diferencias entre las recomendaciones actuales entre Estados Unidos y Europa.

Objetivo: El objetivo del estudio es analizar la eficacia, la efectividad y la seguridad de las actuales vacunas antigripales (vacuna inactivada trivalente y vacuna de virus vivos adaptada al frío [LAIV]) en niños sanos para intentar responder a la pregunta: vacunación antigripal universal en pediatría, ¿sí o no?

Material y métodos: Se planteó un esquema de trabajo sobre la base de los 5 pasos característicos de la medicina basada en la evidencia o en pruebas científicas: a) pregunta; b) búsqueda; c) valoración; d) aplicabilidad, y e) adecuación.

Resultados: Seleccionamos 9 revisiones sistemáticas que contestaban a nuestra pregunta clínica, publicadas entre 2005 y 2012, y que aglutinan la mejor información (ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y estudios de casos-controles).

Conclusiones: La vacuna antigripal en la infancia tiene una adecuada relación entre beneficios-costes-riesgos. En todas las revisiones sistemáticas la eficacia de la vacuna antigripal oscila entre el 58 y el 65%, y la efectividad entre el 28 y el 61%. La eficacia y la efectividad aumentan con la edad y hay escasos estudios para permitir una adecuada evidencia en menores de 2 años. Se plantean futuras líneas de trabajo: más y mejores ensayos clínicos sobre vacunas antigripales en lactantes de 6-23 meses; seguir investigando para conseguir mejores vacunas antigripales (adicción de adyuvantes, mayores dosis entre 6 y 23 meses y estudiar la vacuna LAIV entre 6 y 23 meses), y mejorar la predicción de las cepas vacunales responsables del brote epidémico.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmp.malaga@gmail.com (D. Moreno-Pérez).

y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo; b) niños sanos > 6 meses y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo, y c) adultos en contacto con niños y adolescentes pertenecientes a los grupos de riesgo.

En el momento actual, y con las vacunas disponibles en la edad pediátrica en España (solo TIV), el CAV-AEP no considera indicada la vacunación antigripal universal de todos los niños, y ello sobre la base de los siguientes argumentos¹⁰: a) por su efectividad y eficiencia, que se considera limitada con los trabajos publicados (principalmente en niños < 2 años); b) por su seguridad, al considerar que no hay datos suficientes en pediatría para su uso anual, y c) por su aceptabilidad, ya que implica una inyección intramuscular anual (2 en el primer año de vacunación si son niños < 9 años).

Estas dudas se han visto apoyadas por las revisiones sistemáticas de la The Cochrane Library desde el año 2008 y en 2012 de Jefferson et al.^{11,12}, en donde se concluye que «en niños < 2 años la eficacia de la TIV era similar al placebo». Lo cierto es que existe un amplio cuerpo documental en la literatura científica sobre los distintos aspectos de la vacunación antigripal en pediatría (eficacia, efectividad, seguridad, inmunogenicidad y eficiencia), con resultados contradictorios y que, en buena parte, se relacionan con la heterogeneidad de los estudios en relación con el tipo de diseño, los tipos de pacientes, el tipo de vacuna y las diferentes variables principales de estudio.

Ante estos datos, el CAV-AEP se planteó revisar los hechos y las discrepancias sobre este tema en el contexto de las Jornadas de Vacunas de la AEP (Oviedo, 18 de abril del 2012), con los siguientes objetivos: a) objetivo general: revisar los hechos y discrepancias sobre la vacuna antigripal en pediatría; b) objetivos específicos: analizar la eficacia, la efectividad y la seguridad de las actuales vacunas antigripales en niños sanos; estudiar la efectividad y seguridad en distintos intervalos de edad: < 2 años, 2-5 años y 6-18 años, e intentar responder a la pregunta: «Vacunación antigripal universal en pediatría, ¿sí o no?».

Material y métodos

Se planteó un esquema de trabajo sobre la base de los 5 pasos característicos de la medicina basada en la evidencia a os en pruebas científicas (MBE): a) pregunta; b) búsqueda; c) valoración; d) aplicabilidad, y e) adecuación.

1. Pregunta clínica estructurada: los componentes Paciente-Exposición-comparación-Outcome-tiempo (PEcOt) incluyen 3 componentes fundamentales (P, E y O) y 2 secundarios (c y t). En el tema que nos corresponde, los componentes se han desgranado con las siguientes peculiaridades en la literatura científica:
 - Pacientes: la vacuna antigripal se ha estudiado en distintos grupos de edad (niños < 16 años, adultos entre 16 y 65 años y ancianos > 65 años) y en distintos grupos de riesgo (enfermos crónicos, embarazadas, etc.). Dentro de la edad pediátrica, se seleccionaron los subgrupos de estudio en 3 intervalos: < 2 años, 2-5 años y ≥ 6 años.
 - Exposición: a cualquier de las 2 vacunas antigripales actuales (TIV y LAIV). Dado que en España solo está

comercializada la TIV, se pondrá especial hincapié en el análisis de esta vacuna.

- Comparación: en los múltiples ensayos clínicos, la vacuna antigripal se ha comparado frente a ningún tratamiento, frente a placebo o frente a otra vacuna antigripal. No establecimos criterios de exclusión en este punto, pero destacamos aquellos ensayos en los estudios que comparen TIV y LAIV.
- Outcome o variables de estudios: las vacunas antigripales siempre se estudia sobre la base de 3 criterios principales, como son los de eficacia (reducción de los casos de gripe confirmados por laboratorio, generalmente obtenido de ensayos clínicos), efectividad (reducción de los casos sintomáticos de gripe o de enfermedades relacionadas con la gripe, generalmente obtenido de estudios no experimentales) y seguridad (a corto plazo en el contexto del ensayo clínico y a medio-largo plazo en estudios poscomercialización).
- Tiempo: en este tipo de estudios siempre es interesante estudiar al menos 2 estaciones gripales, para controlar la variación estacional de virus gripales circulantes.

Con estos componentes, la pregunta clínica estructurada fue: «¿En niños ≤ 5 años, cuál es la eficacia, la efectividad y la seguridad de la vacuna antigripal (principalmente de la TIV)?».

2. Búsqueda sistemática de la literatura: para responder a la pregunta se utilizaron las palabras clave de la pregunta clínica estructurada (P, E y O), así como el diseño de los estudios. Los diseños principales fueron revisiones sistemáticas (RS), con o sin metanálisis (MA), ensayos clínicos (aleatorizados y casi aleatorizados), estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Se realizó la revisión de la literatura en fuentes de información de secundaria, secundaria y primaria durante el mes de septiembre del 2012, sin restricción idiomática ni temporal.

- Como fuente de información terciaria, se utilizó Trip-Database, metabuscador de MBE: con el término libre «influenza vaccine» se recuperaron un total de 3.208 documentos. De los documentos recuperados, tenían especial interés la RS de The Cochrane Library.
- Como fuente de información secundaria se utilizó PubMed: el uso del término MeSH «influenza vaccines» devolvió un total de 13.513 documentos. Con el limitador «all child: 0-18 years» se recuperaron 3.412 artículos, y limitando la búsqueda a los 10 últimos años, devolvió 1.914 artículos. Con la función Clinical Queries obtuvimos 366 documentos en la sección de Systematic Reviews. Se filtró la información también con otros términos MeSH: «effectiveness» y «security».

La búsqueda en bases de datos españolas (Índice Médico Español, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud y Medicina en Español), no proporcionó artículos de interés sobre la búsqueda previa.

- Como fuente primaria utilizamos la bibliografía relevante de los artículos seleccionados en las fuentes de información terciarias y secundarias.
3. Lectura y valoración crítica de los artículos seleccionados: en esta valoración hemos analizado las características principales de los estudios (población,

intervención, comparación, variables de interés y resultados principales), su validez científica y su importancia clínica.

Para ello utilizamos 4 tipos de recursos: *a)* los fundamentos del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría¹³⁻¹⁷; *b)* las plantillas de lectura crítica del Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe); *c)* las listas de comprobación de EQUATOR (principalmente para ensayos clínicos [CONSORT]¹⁸, para RS con o sin MA [PRISMA]¹⁹ y para estudios observacionales [STROBE]²⁰), y *e)* las herramientas de valoración del Generic Appraisal Tool for Epidemiology.

4. Aplicabilidad en la práctica clínica: aspecto clave y final de la valoración crítica. La aplicabilidad de cada estudio está condicionado por sus elementos básicos: población, exposición, comparación, outcomes (efectos o resultados) y tiempo de seguimiento (PECOt).

El interés principal de la lectura crítica se fundamenta en 2 puntos: *a)* estudiar las fortalezas y limitaciones de los estudios, así como detectar los errores aleatorios (por azar) y sistemáticos (o sesgos), para conocer mejor la validez interna y externa de los estudios, y *b)* analizar la importancia clínica de los resultados, más que su significación estadística²¹. La importancia clínica se relaciona con el balance entre beneficios, riesgos y costes, así como por la aceptabilidad de la población (niños y padres).

5. Adecuación de la evidencia científica a la práctica clínica: es el objetivo final de la actividad médica, en este caso aplicado a la vacunación antigripal universal en lactantes y niños sanos ≤ 5 años.

Resultados

Lo más interesante de la búsqueda bibliográfica es que pudimos confirmar la existencia de un gran número de RS sobre vacuna antigripal, un buen número volcadas en The Cochrane Library y otras en revistas biomédicas. Aparte de las RS de Jefferson et al.^{11,12} sobre vacuna antigripal en niños sanos (que ha traído la polémica y dudas sobre la vacunación antigripal en ≤ 2 años), otras RS de interés en la base de datos Cochrane sobre vacuna antigripal han tenido como objetivo otras edades (adultos sanos²² y enfermos²³) y otros pacientes con comorbilidad (asma²⁴, enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁵, bronquiectasias²⁶, fibrosis quística²⁷, enfermedad coronaria²⁸, pacientes en tratamiento quimioterápico por cáncer²⁹, entre otros).

Pero, concretando en la búsqueda de RS que contestaran a nuestra pregunta clínica estructurada, pudimos encontrar datos en 9 RS, que por orden cronológico de publicación son: Negri et al.³⁰, publicada en *Vaccine* en 2005; Jefferson et al.³¹, publicada en *Lancet* en 2005; Manzoli et al.³², publicada en *Pediatric Infectious Disease Journal* en 2007; Jefferson et al.¹¹, publicada en The Cochrane Library en 2008; Rhorer et al.³³, publicada en *Vaccine* en 2009; Michiels et al.³⁴, publicada en *Vaccine* en 2011; Heikkinen y Heinonen³⁵, publicada en *Vaccine* en 2011; Osterholm et al.³⁶, publicada en *Lancet Infectious Diseases* en 2012, y Jefferson et al.¹², publicada en The Cochrane Library en 2012. En la [tabla 1](#) se describen las características

principales de estas RS: población, intervención, variables de interés, número y tipos de artículo, criterios de búsqueda y extracción de datos y resultados principales.

Las RS fueron realizadas por autores de Estados Unidos^{33,35,36}, Italia^{30,32}, Reino Unido^{11,12,31}, Bélgica³⁴ y Finlandia³⁵. La RS de la The Cochrane Library de Jefferson et al. de 2008¹¹ fue precedida por la RS publicada 3 años antes³¹, con similar metodología, pero con mayor número de estudios incluidos en la RS de 2008.

En 5 RS la población de estudio eran niños sanos, si bien con distintos intervalos de edad: ≤ 18 años^{30,32}, ≤ 17 años³³, ≤ 16 años^{11,12,31} y ≤ 5 años³⁵. En las otras 2 RS, los niños eran un subgrupo de estudio^{34,36}. En todas las RS se estudiaron ambas vacunas (TIV y LAIV), salvo el estudio de Rhorer et al.³⁴ centrado solo en TIV y el estudio de Rhorer et al.³³ solo sobre LAIV.

En todas las RS, las variables principales de estudio son la eficacia y la efectividad (en el estudio de Heikkinen y Heinonen³⁵ se incluye también de forma muy concreta la seguridad). La eficacia se suele estudiar con estudios con el diseño del ECA y en el caso de la vacuna antigripal se corresponde con la reducción en el número de casos de gripe confirmados por laboratorio. La efectividad se suele estudiar con estudios con otros diseños diferentes del ECA y corresponde a lo que ocurre con el fármaco en el «mundo real» y, en el caso de la vacuna antigripal, se corresponde con la reducción de casos sintomáticos de gripe (si bien en esta situación se incluyen aquellos casos que simulan la gripe y que pueden estar ocasionadas por otros virus, sobre todo en la infancia).

La búsqueda de información se especificó en todos los casos, salvo en la revisión de Heikkinen y Heinonen³⁵, lo que podría plantear la duda de si esta última es realmente una RS, pero la exhaustividad de resultados volcados nos permite incluirla como tal. En la mayoría de los casos las bases bibliográficas revisadas fueron Medline, Embase y Cochrane Library. En 3 casos se puede considerar un posible sesgo idiomático, pues solo se consideraron publicaciones en inglés^{30,36} o en inglés y francés³⁴.

Los tipos incluidos en las RS fueron ECA en todas ellas, pero también estudios de cohortes y casos y controles en 5 estudios^{11,12,31,35,36}. Se especificó o describió la calidad de los estudios incluidos en todas las RS, salvo en 2^{1,6}.

En la [tabla 2](#) se expresan los resultados principales de eficacia y efectividad (con sus intervalos de confianza del 95%) de estas 9 RS, destacando los datos que se pueden extraer en niños ≤ 5 años.

Discusión

Existe abundante información y de calidad sobre la vacunación antigripal en edad pediátrica. Finalmente, limitamos el análisis de la literatura a los artículos con diseño de RS, dado que son artículos más actuales (de los años 2005 al 2012) y aglutinan mejor la información sobre la pregunta clínica estructurada (en forma de ECA, estudios de cohortes y estudios de casos y controles). Es cierto que la calidad de una RS (con o sin MA) viene elevada inicialmente por la calidad de los estudios originales incluidos y que al analizar solo RS podemos estar reproduciendo los sesgos de este tipo de estudios, pero para ello llevamos a cabo una valoración crítica en base a los criterios CASPe¹⁷ y la lista de

Tabla 1 Revisiones sistemáticas y metanálisis sobre vacunación antigripal en pediatría. Aspectos metodológicos

Autor, año (cita)	Población	Exposición	Outcome (s)	Búsqueda	N.º y tipo artículos	Extracción datos
Negri et al., 2005 ³⁰ Italia	Niños sanos ≤ 18 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad	Medline Embase Cochrane Library (1990-2003) Solo inglés	13 = 13 ECA (31 subestudios)	No especificados criterios de calidad
Jefferson et al., 2005 ³¹ Reino Unido	Niños sanos ≤ 16 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad (hospitalizaciones, muertes, otras)	Medline (1996-2004) Embase (1974-2004) Cochrane Library (hasta 2004) Science Citation Index (1974-2004) Cualquier idioma	23 = 14 ECA, 8 cohortes y un caso y control	Estandarizado según Cochrane Vaccine Fields Si criterios de calidad: Cochrane para aleatorizados y Newcastle-Ottawa para no aleatorizados
Manzoli et al., 2007 ³² Italia	Niños sanos ≤ 18 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad OMA	Medline (1996-2005) Embase (1974-2005) Cochrane Library (hasta 2005) Cualquier idioma	21 = 21 ECA o cuasialeatorizados (32 subestudios)	Si criterios de calidad: escala de Chalmers, escala de Jadad y componentes de Schulz
Jefferson et al., 2008 ¹¹ Reino Unido	Niños sanos ≤ 16 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad (hospitalizaciones, muertes, otras)	Medline (1966-2007) Embase (1974-2007) Cochrane Library (hasta 2007) Science Citation Index (1974-2007) Cualquier idioma	33 = 16 ECA o cuasi-aleatorizados y 18 cohortes	Estandarizado según Cochrane Vaccine Fields Si criterios de calidad (Cochrane para aleatorizados y Newcastle-Ottawa para no aleatorizados)
Rhorer et al., 2009 ³³ EE. UU.	Niños sanos ≤ 17 años ^a	LAIV	Eficacia	MA de 9 ECA (de Wyeth y MedImmune)	9 = 9 ECA	SAS System y Stata (para MA)
Michiels et al., 2011 ³⁴ Bélgica	Niños sanos (< 16 años), adultos sanos (16-65), ancianos (> 65) y comorbilidad	TIV	Eficacia Efectividad	Medline (2006-2011) Cochrane Library (2006-2007) Solo inglés y francés	29 = 11 RS, un MA, 14 ECA y 3 ensayos clínicos controlados	Si criterios de calidad: Cochrane y AMSTAR para RS. Calidad evidencia clasificada por GRADE
Heikkinen y Heinonen, 2011 ³⁵ Finlandia	Niños sanos ≤ 5 años	TIV, LAIV	Efectividad Seguridad	No especificado Para TIV, revisión bibliográfica Para LAIV, datos del MA de Rhorer ⁷	Para TIV, 10 = 1 ECA, 3 cohortes y 6 casos y controles	Descripción detallada de los estudios
Osterholm et al., 2012 ³⁶ EE. UU.	Niños sanos (< 18 años), adultos sanos (16-65), ancianos (> 65)	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad (PCR o cultivo viral para confirmar)	Medline (1967-2011) Solo inglés	31 = 17 ECA y 14 observacionales	No especificados criterios de calidad
Jefferson et al., 2012 ¹² Reino Unido	Niños sanos ≤ 16 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad (hospitalizaciones, muertes, otras)	Medline (1966-2011) Embase (1974-2011) Cochrane Library (hasta 2011) Science Citation Index (1974-2011) Cualquier idioma	47 = 17 ECA o cuasialeatorizados y 19 cohortes, y 11 casos y controles	Estandarizado según Cochrane Vaccine Fields Si criterios de calidad (Cochrane para aleatorizados y Newcastle-Ottawa para no aleatorizados)

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; LAIV: vacuna de virus vivos adaptada al frío; MA: metanálisis; RS: revisión sistemática; OMA: otitis media aguda; PCR: polymerase chain reaction; TIV: vacuna inactivada trivalente.

^a Salvo 2 ECA que incluían niños con infecciones respiratorias recurrentes y/o asma.

Tabla 2 Revisiones sistemáticas y metanálisis sobre vacunación antigripal en pediatría. Resultados

Autor, año (cita)	Resultados principales, % (IC del 95%)	Otros resultados	Resultados en niños ≤ 5 años
Negri et al., 2005 ³⁰ Italia	Eficacia global (por cultivo, 12 estudios): 74% (57-84) TIV (6 estudios) 65% (45-77) y LAIV (6 estudios) 80% (53-91) Eficacia global (por serología, 11 estudios): 59% (43-71) TIV (6 estudios) 63% (43-76) y LAIV (5 estudios) 54% (20-74) Efectividad global (18 estudios): 33% (29-36) TIV (8 estudios) 33% (22-42) y LAIV (10 estudios) 34% (31-38)	No diferencias entre TIV y LAIV. 1/3 en la efectividad clínica frente a la gripe tiene importante relevancia en términos de salud pública.	Escasos estudios para permitir adecuada evidencia
Jefferson et al., 2005 ³¹ Reino Unido	Eficacia: TIV (en 8 ECA) 65% (47-76), TIV (en 6 cohortes) 58% (27-75) y LAIV (4 estudios) 79% (48-92) Efectividad: TIV (en 6 ECA) 28% (22-33), TIV (en 9 cohortes) 57% (32-73) y LAIV (12 estudios) 38% (33-43)	No diferencias en OMA, infecciones respiratorias inferiores, hospitalización	Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo
Manzoli et al., 2007 ³² Italia	Eficacia (18 estudios): 67% (51-78) TIV (11 estudios) 62% (38-87) y LAIV (7 estudios) 72% (-11 a 88) Efectividad (19 estudios): 36% (31-40) TIV (9 estudios) 45% (33-55) y LAIV (10 estudios) 35% (30-40) OMA (11 estudios): 51% (21-71) TIV (6 estudios) 42% (-16 a 60) y LAIV (5 estudios) 73% (25-90)	Las fuentes de heterogeneidad significativas en el estudio de metarregresión fueron la edad de los participantes (mayor efecto de la vacunación antigripal con la edad de los niños) y la calidad de los estudios (a diferencia de estudios previos, la eficacia de la vacuna antigripal aumenta en los ECA de mayor calidad) Cuando en el análisis de sensibilidad se excluyeron los estudios de Rusia, la efectividad se incrementó de un 36% a un 61% (IC del 95%, 49-70)	Solo encontraron 3 ECA para valorar los resultados de la vacuna en < 2 años, por lo que no se puede obtener una conclusión sólida con los datos actuales
Jefferson et al., 2008 ¹¹ Reino Unido	Eficacia: TIV (en ECA) 59% (47-71), TIV (en cohortes) 64% (27-75), LAIV (en ECA) 82% (71-89) y LAIV (en cohortes) 44% (9-65) Efectividad: TIV (en ECA) 36% (24-46), TIV (en cohortes) 45% (30-58), LAIV (en ECA) 33% (28-38) y LAIV (en cohortes) 37% (31-43)	No diferencias en OMA, infecciones respiratorias inferiores, hospitalización	Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo
Rhorer et al., 2009 ³³ EE. UU.	Eficacia LAIV vs. placebo: 2 dosis vacuna (6 ECA) 75% (71-79) y una dosis vacuna (3 ECA) 58% (49-66) Riesgo relativo LAIV vs. TIV: 2 dosis vacuna (2 ECA) 0,54 (0,42-0,69) y una dosis vacuna (2 ECA) 0,65 (0,49-0,88)	Resultados dados por análisis por intención de tratar (en original también constan datos por protocolo, pero no diferencias significativas)	No especificado
Michiels et al., 2011 ³⁴ Bélgica	Niños sanos: eficacia en ≥ 6 años: 67% (55-78), efectividad en ≥ 6 años: 28% (22-34) y efectividad en < 6 años 61% (31-79)	Adultos sanos (16-65 años): eficacia 73% (54-84) y efectividad 30% (17-41) Ancianos (> 65 años): eficacia 58% (34-73) y efectividad 41% (27-53)	Escasos estudios para permitir adecuada evidencia en < 2 años

Tabla 2 (continuación)

Autor, año (cita)	Resultados principales, % (IC del 95%)	Otros resultados	Resultados en niños ≤ 5 años
Heikkinen y Heinonen, 2011 ³⁵ Finlandia	Efectividad TIV datos en tabla 1 para los distintos estudios (un ECA, 3 cohortes y 6 casos y controles)	También comentados datos de seguridad para TIV y LAIV	Análizado ECA de Hoberman ⁵⁻²² en < 2 años
Osterholm et al., 2012 ³⁶ EE. UU.	Efectividad LAIV referidos a MA de Rhorer ⁷ Eficacia TIV (en 8 ECA de adultos 18-65 años) 59% (51-67) Eficacia LAIV (en 9 ECA de 6 meses a 7 años) 83% (69-91)	No datos de eficacia TIV en < 18 y > 65 años No datos de eficacia LAIV en 8-17 años, 18-65 años y > 65 años	
Jefferson et al., 2012 ¹² Reino Unido	Eficacia: TIV (en ECA) 59% (41-71), TIV (en cohortes) 64% (-11-88), LAIV (en ECA) 80% (68-87) y LAIV (en cohortes) 44% (8-65) Efectividad: TIV (en ECA) 36% (24-46), TIV (en cohortes) 47% (33-58), LAIV (en ECA) 33% (28-38) y LAIV (en cohortes) 37% (31-43)	No diferencias en OMA, infecciones respiratorias inferiores, prescripción de fármacos, hospitalización	Eficacia y efectividad de TIV en < 2 años similar a placebo. Eficacia y efectividad de LAIV en < 2 años: no fue posible extraer conclusiones

^aSalvo 2 ECA que incluían a niños con infecciones respiratorias recurrentes y/o asma.

comprobación PRISMA³⁷. Un análisis detallado de las tablas 1 y 2 nos permitirá realizar los comentarios oportunos a los objetivos planteados en el artículo.

Aunque las 2 primeras RS^{30,31}, realizadas en el año 2005, se plantearon con similar población (niños ≤ 18 y ≤ 16 años, respectivamente), intervención (TIV y LAIV) y variables de interés, cabe decir que los estudios incluidos en estas 2 RS^{30,31} solo coincidían en 9 de los 18 ECA encontrados en ambos trabajos. Así, ambas RS encontraron similares resultados cuantitativos en sus estudios de MA: eficacia de la TIV del 65% (IC del 95%, 45-77)³⁰ y del 65% (IC del 95%, 47-76)³¹, y eficacia de la LAIV del 80% (IC del 95%, 53-91)²¹ y del 79% (IC del 95%, 48-92)³¹; efectividad de la TIV del 33% (IC del 95%, 22-42)³⁰ y del 28% (IC del 95%, 22-33)³⁸, y efectividad de la LAIV del 34% (IC del 95%, 31-38)³⁰ y del 38% (IC del 95%, 33-43)³¹. Sin embargo, las conclusiones de los autores fueron sorprendentemente diferentes:

- El estudio de Negri et al.³⁰ pone énfasis en que una efectividad clínica frente a la gripe que consigue una reducción de casos de un tercio tiene relevancia importante en términos de salud pública. Las conclusiones sobre la falta de efectividad en < 2 años se explicaron por el bajo número de pacientes a esta edad para hacer un análisis de subgrupo por edad.
- El estudio de Jefferson et al.³¹ se focalizó en la diferencia entre la mayor eficacia de los ECA y la menor efectividad en la práctica clínica (aproximadamente la mitad de la eficacia), expresando su escepticismo en cuanto a vacunación antigripal universal su escepticismo en cuanto a vacunación (especialmente en < 2 años), dado que no existen pruebas convincentes de que se reduzcan la mortalidad, las hospitalizaciones, las complicaciones graves y la transmisión de la enfermedad.

La posterior RS de Manzoli et al.³² se planteó ante esta discrepancia y con el objetivo de estudiar las potenciales fuentes de heterogeneidad entre los estudios incluidos (mediante técnicas de metarregresión), algo no valorado en profundidad en las RS previas. En esta RS de Manzoli et al.³² solo se incluyeron ECA (o cuasialeatorizados) en niños sanos ≤ 18 años y se estudiaron la eficacia, la efectividad y la protección frente a otitis media aguda. El resultado global medio del MA para la eficacia procede de 18 ECA y ofreció unos resultados similares a las RS previas^{30,31}: el 67% (IC del 95%, 51-78) para ambas vacunas, el 72% para TIV y el 62% para LAIV. El resultado global medio del MA para la efectividad procede de 14 ECA y ofreció unos resultados similares a las RS previas^{30,31}: el 36% (IC del 95%, 31-40) para ambas vacunas, el 45% para TIV y el 35% para LAIV. El resultado global medio del MA para la reducción de otitis media aguda procede de 11 ECA y fue de del 51% (IC del 95%, 21-71) para ambas vacunas, el 42% para TIV y el 73% para LAIV, resultados protectores, a diferencia de Jefferson et al.³¹. Cuando en el análisis de sensibilidad se excluyeron los estudios de Rusia, la efectividad se incrementó de un 36 a un 61% (IC del 95%, 49-70).

Las fuentes de heterogeneidad significativas fueron la edad de los participantes (mayor efecto de la vacunación antigripal con la edad de los niños) y la calidad de los estudios (a diferencia de estudios previos, la eficacia de la

vacuna antigripal aumenta en los ECA de mayor calidad). Al igual que en las RS previas^{30,31}, Manzoli et al.³² solo encontraron 3 estudios para valorar los resultados de la vacuna en < 2 años, por lo que no se puede obtener una conclusión sólida con los datos actuales.

La RS de Rhorer et al.³³ se planteó solo con la vacuna LAIV. En los estudios que comparaban LAIV frente a placebo, la eficacia con 2 dosis de vacuna (en 6 ECA) fue del 75% (IC del 95%, 71-79) y con una dosis (en 3 ECA) del 58% (IC del 95%, 49-66). En los estudios que comparaban LAIV frente a TIV, el riesgo relativo con 2 dosis vacuna (en 2 ECA) fue 0,54 (IC del 95%, 0,42-0,69) y con una dosis (en 2 ECA) fue 0,65 (IC del 95%, 0,49-0,88).

La RS de Michiels et al.³⁴ se planteó solo con la vacuna TIV (la única comercializada en Europa en estos momentos) y en distintas poblaciones diana: niños sanos (< 16 años), adultos sanos (16-65 años), ancianos (> 65 años), embarazadas, profesionales de la salud e individuos con enfermedades crónicas. Este trabajo añadió la particularidad de incluir una graduación de la evidencia según el método GRADE^{39,40}: el nivel de evidencia es favorable y con grado A en adultos sanos y ancianos para la prevención de la enfermedad similar a gripe y gripe, así como en niños sanos ≥ 6 años para enfermedad similar a gripe. El grado de evidencia de la vacuna TIV es más inconsistente (grado B de GRADE) en la prevención de la enfermedad similar a gripe en ≥ 6 años, así como en la prevención de gripe y enfermedad similar a gripe en < 6 años (cuando se estudia específicamente los < 2 años no hay datos suficientes para estimar la evidencia, aunque en el caso de la prevención de gripe no se encuentra relación con los actuales estudios).

La RS de Heikkinen y Heinonen³⁵ estudia la efectividad y la seguridad de la vacunación antigripal en niños sanos ≤ 5 años, edad de especial interés en la polémica de los resultados adultos (especialmente en < 2 años) y porque a esta edad ya hemos visto que el impacto de la enfermedad gripal es mayor y, por ende, las medidas preventivas serán mucho más interesantes.

- En la revisión de la vacuna TIV (la única autorizada en Europa para todos niños a partir de los 6 meses) se encuentran 10 estudios (un ECA, 3 estudios de cohortes y 6 estudios de casos y controles). Destaca que el estudio de Hoberman et al.³⁸ es el único ECA doble ciego realizado en niños entre 6 y 24 meses y durante 2 estaciones consecutivas: en la primera estación, con una presentación habitual de la gripe (tasa de ataque en grupo control del 16%), la eficacia vacunal fue del 66% (IC del 95%, 34-82), sin diferencias significativas entre intervalos de edad (63% entre 6-12 meses, 66% entre 13-18 meses y 69% entre 19-24 meses); sin embargo, en la segunda estación, con una excepcional baja presentación de la gripe (tasa de ataque en grupo control del 3%), no se pudo demostrar eficacia vacunal (-7%; IC del 95%, 247 a 67). La seguridad de la vacuna no difiere de las habituales vacunas intramusculares en el caso de TIV no adyuvada; en el caso de las vacunas TIV adyuvadas (con MF59 y ASO3, principalmente), está pendiente de aclararse la potencial relación (causal o casual) entre ASO3 y narcolepsia⁴¹.
- En la revisión de la vacuna LAIV (autorizada en Estados Unidos para todos los niños entre 2 y 17 años) se han tenido en cuenta los resultados de la RS de Rhorer et al.³³.

Dos ECA han evaluado la relativa eficacia de LAIV y TIV en ≤ 5 años: el de Ashkenazi et al.⁴² en 2.187 niños entre 6-71 meses con historia de infecciones respiratorias recurrentes y el de Belshe et al.⁴³ en 7.852 niños sanos entre 6-59 meses. En ambos casos, se demuestra mayor eficacia con la vacuna LAIV, dado el menor número de casos de gripe confirmados por laboratorio: 53% (IC del 95%, 22-72)⁴² y 55% (IC del 95%, 45-63)⁴³. Respecto a la seguridad, la vacuna LAIV presenta mayor frecuencia de rinorrea y congestión nasal, cefalea y cansancio, así como mayor frecuencia de sibilancias⁴³.

La RS de Osterholm et al.³⁶ se planteó con unos criterios de inclusión más estrictos (para minimizar sesgos y factores de confusión de estudios previos), de forma que el diagnóstico de gripe se estableciera siempre en base a la confirmación de laboratorio (por PCR o cultivo). Solo se pudo estimar la eficacia de TIV en 8 ECA de adultos entre 18-65 años (59%; IC del 95%, 51-67), pero no en < 18 años y ≥ 65 años, y para la vacuna LAIV se pudo estimar la eficacia en 9 ECA entre 6 meses y 7 años (83%, IC del 95%, 69-91), pero no entre los 8 y los 59 años.

Las posteriores RS de Jefferson et al.^{11,12}, publicadas en 2008 y 2012, respectivamente, en The Cochrane Library, fueron una ampliación de la RS publicada por los mismos autores en el año 2005³¹: aunque se aumenta el número de estudios (ahora 17 ECA frente a los 14 iniciales, y actualmente 19 estudios de cohortes frente a los 8 previos), los porcentajes de eficacia y efectividad para los distintos tipos de estudios (ECA y cohortes) y tipos de vacunas (TIV y LAIV) no diferían de los publicados en su primer estudio. En la RS de 2012¹², la eficacia de la vacuna LAIV en los ECA fue del 80% entre los 2 y los 6 años (RR: 0,2; IC del 95%, 0,13-0,32), con un número necesario de vacunación para prevenir un caso de gripe (NNV) de 6 entre 2 y 16 años. No fue posible extraer conclusiones en menores de 2 años. La eficacia de la vacuna TIV fue del 59% (RR: 0,41; IC del 95%, 0,29 a 0,59), con un NNV de 28 en mayores de 6 años. No se observaron diferencias con el placebo en los menores de 2 años. Los resultados de efectividad fueron menores: 33% para la vacuna LAIV (RR: 0,67; IC del 95%, 0,62 a 0,72) y 36% para la vacuna TIV (RR: 0,64; IC del 95%, 0,54 a 0,76; NNV: 8), sin poderse extraer conclusiones en menores de 2 años. Se volvía pues a poner énfasis en que la efectividad de la vacuna TIV en < 2 años era equivalente al placebo, si bien el número de estudios que avalan esta conclusión son escasos e insuficientes. Además, cabe comentar 2 limitaciones importantes de los ECA realizados con vacuna TIV en < 2 años: las cepas vacunales utilizadas no estaban bien emparejadas con las cepas circulantes en el momento del estudio, y los niños no tratados previamente con vacuna antigripal habían recibido una dosis y no las 2 requeridas para conferir protección.

Con los datos previos de las 9 RS, podemos establecer los siguientes comentarios respecto al balance beneficios-riesgos-costes de la vacuna antigripal en pediatría:

1. Beneficios:

- Respecto a la eficacia: en todas las RS la vacuna antigripal resulta eficaz en la infancia. La eficacia de la vacuna TIV oscila entre el 58 y el 65%, y la eficacia de LAIV oscila entre el 48 y el 82%. Casi siempre la eficacia es algo mayor para LAIV que TIV y la eficacia es mayor

(alrededor de un 20% más) con 2 dosis de vacuna que con una dosis. Hay escasos estudios para permitir una adecuada evidencia científica en < 2 años. Además, se confirma que hay heterogeneidad significativa con la edad y calidad de los estudios: la eficacia aumenta con la edad (mayor en ≥ 6 años que < 2 años) y al excluir ciertos estudios (de menor calidad). Sin duda, la eficacia es dependiente de los virus gripales predominantes y de la tasa de ataque.

- Respecto a la efectividad: en todas las RS la vacuna antigripal resulta efectiva en la infancia (lógicamente, inferior a la eficacia). La efectividad de la vacuna TIV oscila entre el 28 y la 61%, y la efectividad LAIV oscila entre el 33 y el 38%. La efectividad es mayor para TIV y LAIV, y la efectividad es mayor con 2 dosis de vacuna que con una dosis. También se confirma que hay heterogeneidad significativa con la edad y calidad de los estudios: la efectividad aumenta con la edad (mayor en ≥ 6 años que < 2 años) y al excluir ciertos estudios (de menor calidad). También la efectividad dependiente de los virus gripales predominantes y de la tasa de ataque. Hay que recordar que la vacuna LAIV no está indicada en ficha técnica para < 2 años.
- Otros efectos: respecto a la presencia de otitis media aguda, no se encuentran diferencias en los estudios de Jefferson et al.^{11,12,31}, pero sí en el de Manzoli et al.³². Las RS de Jefferson et al.^{11,12,31} también analizaron la presencia de infecciones del tracto respiratorio inferior y hospitalizaciones, sin encontrar diferencias en ambos casos entre vacunados y no vacunados.

2. Riesgos:

- Efectos adversos: en la vacuna TIV no adyuvada son similares a cualquier vacuna intramuscular y en la TIV adyuvada queda pendiente de aclarar la potencia de narcolepsia, aun que son bien toleradas en general. En la vacuna LAIV se detecta mayor rinorrea, congestión nasal, cefalea, cansancio y sibilancias. La vacuna TIV se ha demostrado segura en lactantes de 6 a 23 meses.
- Aceptabilidad: mayor para la vacuna LAIV (intranasal) que para TIV (intramuscular).

3. Costes: aunque no ha sido una variable relacionada con esta revisión, sí hay artículos recientes que abogan por una buena relación coste-efectividad. La revisión de Nichol⁴⁴ concluye que del gran número de estudios de evaluación económica sobre vacunación antigripal, diferentes en la metodología y asunciones del modelo, muchos encuentran que la vacunación es coste-efectiva o supone un ahorro de costes. El estudio de Prosser et al.⁴⁵ encuentra que el coste-efectividad de la vacuna LAIV oscila entre 20.000 \$/AVAC (entre 6-23 meses) a 33.000 \$/AVAC (entre 3-4 años) y de la vacuna TIV oscila entre 21.000 \$/AVAC a 37.000 \$/AVAC en niños santos entre 6 meses y 4 años.

Sobre la base de estos resultados, es posible ofrecer las siguientes recomendaciones:

1. Recomendaciones para la práctica clínica: la vacuna antigripal en la infancia tiene una adecuada relación entre

beneficios, costes y riesgos. En todas las RS la vacuna antigripal es eficaz y efectiva en pediatría y, concretamente con TIV, la eficacia oscila entre el 58 y el 65%, y la efectividad entre el 28 y el 61%. La eficacia y la efectividad aumentan con la edad y hay escasos estudios para permitir adecuada evidencia en < 2 años.

2. Recomendaciones para la investigación: se plantean algunas futuras líneas de trabajo.
 - Se precisan más y mejores ECA sobre vacunas antigripales (principalmente con TIV) en lactantes de 6 a 23 meses.
 - Se debe seguir investigando en conseguir mejores vacunas antigripales (con mejor eficacia, efectividad e inmunogenicidad), mediante la adición de adyuvantes (MF59, AS03), mayores dosis (0,5 ml) entre 6 y 23 meses y estudiar más la vacuna LAIV entre 6 y 23 meses.
 - Se debe seguir investigando en vacunas antigripales tetravalentes (con 2 influenza A y 2 influenza B) y cuya potencia inmunógena mejore para no ser precisa la vacunación en todas las estaciones (sino que se realice cada 2 estaciones, sin perder protección en la estación que no se vacuna).
 - Mejorar la predicción de las cepas vacunales responsables del brote epidémico.

La reflexión final que subyace a esta revisión y a estos datos: ¿cuánta evidencia científica más es necesaria para abogar por la vacunación universal frente a la gripe en la infancia en España?

Con los datos presentados en este artículo de revisión de la evidencia científica, y analizados desde el punto de vista de la práctica clínica y de la salud pública, podemos afirmar que la vacunación antigripal es una medida preventiva recomendable en la infancia, con beneficios para la salud (tanto de forma directa como poblacional) y, probablemente, incluso coste-efectiva ante una estrategia de vacunación universal. Sin embargo, dadas las dificultades para la implementación sistemática en España y la falta de pruebas en un grupo diana tan relevante como son los menores de 2 años, se reiteran las recomendaciones para grupos de riesgo mientras se esperan los resultados de nuevos estudios (principalmente en menores de 2 años) y la disponibilidad de vacunas más eficaces.

Los estudios más recientes van en esa línea, así como las estrategias de países que realizan importantes esfuerzos en salud pública. Mientras que en Estados Unidos se mantiene la recomendación de la vacunación universal a partir de los 6 meses de edad⁴, en Reino Unido acaban de extender la vacunación antigripal sistemática a los 2-17 años (con énfasis a los 5-17 años) sobre la base de datos de coste-efectividad propios; en principio, lo realizarán con la vacuna LAIV (intranasal) y, dada la dificultad en implementar el programa, no comenzarán hasta el otoño del 2014⁴⁶.

Conflicto de intereses

Javier González de Dios declara no tener ningún conflicto de interés, ni ha participado en ningún estudio sobre vacuna antigripal.

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria declara que haber participado en asesoría científica de Astra-Zeneca y de Novartis.

Pedro A. Piedra declara haber sido conferenciante de MedImmune, haber recibido becas de investigación por MedImmune, Novavax y Merck, y haber participado en asesoría científica de Novavax, Novartis y Abbott.

Josep María Corretger Rauet declara no tener ningún conflicto de interés.

David Moreno Pérez declara haber participado en actividades docentes promocionadas por GSK y Sanofi, ensayos clínicos de GSK, y asesoría científica para Astra-Zeneca.

Agradecimientos

A Rosa Trigueros Terres y Encarnación Aguilar Cañizares, bibliotecarias del Hospital General Universitario de Alicante, por el apoyo logístico en la búsqueda de la información científica.

Bibliografía

- Burney LE. Influenza immunization: statement. *Public Health Rep.* 1960;75:944.
- Long PH. Recommendations for influenza immunization and control 1965-1965. *Med Times.* 1964;92:1203-5.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1-62.
- 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:613-8.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. *Pediatrics.* 2011;128:813-25.
- Heikkinen T, Booy R, Campins M, Finn A, Olcén P, Peltola H, et al. Should healthy children be vaccinated against influenza? A consensus report of the Summits of Independent European Vaccination Experts. *Eur J Pediatr.* 2006;165:223-8.
- Usonis V, Anca I, André F, Chlibek R, Ivaskeviciene I, Mangarov A, et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. *BMC Infect Dis.* 2010;10:168.
- Blank PR, Schwenkglenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect.* 2009;58:446-58.
- Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine.* 2006;24:4934-41.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del CAV-AEP para la campaña 2012-2013 [último acceso 28 Feb 2013]. Disponible en: www.vacunasaep.org
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD004879.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD004879.
- González de Dios J, González Rodríguez P. Evaluación de artículos científicos sobre intervenciones terapéuticas. *Evid Pediatr.* 2006;2:90.
- Ochoa Sangrador C, Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. Evaluación de artículos sobre intervenciones diagnósticas. *Evid Pediatr.* 2007;3:24.
- González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. Evaluación de artículos científicos sobre efectos perjudiciales de intervenciones y/o exposiciones. *Evid Pediatr.* 2007;3:54.
- González de Dios J, Ibáñez V, Modesto Alapont V. Evaluación de artículos científicos sobre pronóstico. *Evid Pediatr.* 2007;3:81.
- González de Dios J, Balaguer Santamaría A. Revisión sistemática y metanálisis (ii): evaluación crítica de la revisión sistemática y metanálisis. *Evid Pediatr.* 2008;4:19.
- Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* 1996;276:637-9.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
- Vandenbroucke JP, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Epidemiology.* 2007;18:805-35.
- Ochoa Sangrador C. Evaluación de la importancia de los resultados de estudios clínicos. Importancia clínica frente a significación estadística. *Evid Pediatr.* 2010;6:40.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD001269.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorne S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2:CD004876.
- Cates C, Jefferson T, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD000364.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD002733.
- Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD006218.
- Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza 2009 with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD001753.
- Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3:CD005050.
- Goosen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD006484.
- Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine.* 2005;23:2851-61.
- Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: Systematic review. *Lancet.* 2005;365:773-80.
- Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children. A meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatric Infect Dis J.* 2007;26:97-106.
- 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.
- 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.

35. Heikkinen T, Heinonen S. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine*. 2011;29:7529–34.
36. 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.
37. Lista de comprobación de revisiones sistemática y metaanálisis: declaración PRISMA. *Evid Pediatr*. 2010;35:505–6.
38. Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, Trusccon RK, Rotthoff JR, Newton DW, et al. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005–2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis*. 2008;198:312–7.
39. Martín Muñoz P, González de Dios J. Valoración de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones (i). El sistema GRADE. *Evid Pediatr*. 2010;6:48.
40. Martín Muñoz P, González de Dios J. Valoración de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones (ii). Consideraciones prácticas en la aplicación del sistema GRADE. *Evid Pediatr*. 2010;6:91.
41. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7:e33536.
42. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith D, Klemola T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis*. 2006;25:870–9.
43. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356:685–96.
44. Nichol KL. Cost-effectiveness and socio-economic aspects of childhood influenza vaccination. *Vaccine*. 2011;29:7554–8.
45. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, Epperson S, Bridges CB, Hinrichsen V, et al. Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:112–8.
46. JCVI statement on the annual influenza vaccination programme – extensión of the programme to children, 25 July 2012 [consultada 10 Ago 2012]. Disponible en: <https://www.wp.dh.gov.uk/transparency/flies/2012/07/JCVI-statement-on-the-annual-influenza-programme-25-July-2012.pdf>.