

**CENTRO NACIONAL PARA LA SALUD DE LA INFANCIA Y  
LA ADOLESCENCIA**

**BASES TÉCNICAS PARA LA APLICACIÓN DE LA  
VACUNA CONTRA INFLUENZA**

JUNIO 2004

## **Antecedentes**

La influenza o gripe es una de las principales causas de enfermedad respiratoria entre los niños. El nombre asignado a esta enfermedad se originó en el siglo XIV en Florencia, Italia por una epidemia que se atribuyó a la influencia de la posición de las estrellas, en Francia se le llamo "gripe", de los cuales deriva el nombre en español. Desde el año 4004 A. C. Hipócrates la definió como "epidemia catarral asociada a períodos estacionales", lo cual probablemente se asoció a episodios a los que hoy en día llamamos influenza, desde hace 400 años se han reportado brotes epidémicos cada tres años. La importancia de la enfermedad se debe a su naturaleza epidemiológica por la elevada tasa de mortalidad ocasionada por complicaciones, que por lo general son pulmonares, debido en gran parte por la variabilidad antigénica de los virus que la producen, entre otros factores. Existe un riesgo global de fallecer de 1 en 5,000 a 1 en 10,000 por año, con una tasa de ataque de 10 a 40%<sup>1</sup>.

## **Panorama epidemiológico**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que la temporada de influenza para el hemisferio Norte se inició desde mediados de octubre de 2003 y terminó a mediados de mayo del 2004. Hasta diciembre de 2003 se detectó una importante actividad de la influenza causada por el virus A H3N2 en diversas naciones europeas (Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Italia, Letonia, Noruega, Portugal, República Checa, Rusia y Suiza)<sup>2</sup>. En Estados Unidos y Canadá también se han reportado casos, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) notificaron que en 2003 se presentó un incremento de casos más tempranamente que en años previos, según se aprecia en la gráfica 1.

Hasta la semana 48 del 2003, los CDC habían caracterizado antigénicamente 157 de las muestras de virus A H3N2; 29% (45) corresponden a la cepa vacunal A/Panamá/2007/99 H3N2 y 71% (112) a la cepa A Fujian/411/2002 H3N2. Esta última es una variante de la cepa vacunal Panamá. También se ha identificado una muestra con virus A H1N1<sup>2</sup>.

México desde el año 2000 se incorporó al Sistema de Vigilancia Mundial de la Influenza (Flunet). En 2003 se notificaron 2,409 casos probables de los cuales 164 se confirmaron. En 103 casos se identificó el virus A y en 17 el B. Adicionalmente se han obtenido 44 aislamientos; en 24 se identificó al virus A/Nueva Caledonia/20/99 H3N2; en seis el virus A/Panamá/2007/99 H3N2; en 13 se identificó al virus A/Korea/770/2002-like H3N2 y en uno al virus B/Hong Kong/330/2001<sup>3</sup>.

## **Características de la enfermedad**

La influenza es una enfermedad viral aguda muy contagiosa que se presenta con mayor intensidad durante los meses de octubre a mayo. Las infecciones menos severas inician con síntomas como estornudos, rinorrea, dolor en la garganta, tos y fiebre que por lo general dura de 3 a 7 días. Tiene un período de incubación de 2 días (1-5 días). Los niños pueden ser infectantes por 10 o más días; los escolares

pueden excretar el virus 5 días antes del inicio de los síntomas; el 50% de los infectados desarrollan el cuadro clínico clásico (fase de ataque) caracterizado por fiebre elevada, mialgias, tos seca y dolor de garganta, postración, las mialgias por lo general afectan los músculos de la espalda; síntomas adicionales pueden ser rinorrea, cefalea, dolor ocular y fotosensibilidad. Los síntomas sistémicos duran 2 a 3 días, rara vez más de 5 días. Puede presentarse linfadenopatía cervical, algunos pueden desarrollar astenia posinfluenza, la severidad del cuadro clínico depende de la experiencia inmunológica previa con variantes antigénicamente relacionadas. En general, la mayor parte de los casos se recuperan en 3 a 7 días, pero los niños, ancianos o personas con enfermedades crónicas degenerativas (pulmonares, cardíacas, renales, diabetes) pueden presentar complicaciones graves como la neumonía, exacerbación de cuadros bronquíticos o asmáticos, sinusitis y otitis media<sup>1</sup>.

La influenza puede ser adquirida por cualquier persona, pero los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 65 años tienen mayor riesgo de enfermar y sufrir complicaciones. Las personas que trabajan en el área de salud, de turismo y escuelas también se encuentran en riesgo.

En los Estados Unidos, se estima que todos los años fallecen alrededor de 36,000 personas por efecto de la influenza.

## **Etiología**

La enfermedad es producida por los virus de la influenza, pertenecen a la familia *Orthomixoviridae*, con tres serotipos A, B y C. El serotipo A se subdivide en subtipos de acuerdo con los antígenos de superficie H y N; en los otros virus no se han identificado subtipos. El serotipo A es el responsable de los grandes brotes (epidemias y pandemias) que se presentan periódicamente; el serotipo B ha causado epidemias regionales y brotes pequeños localizados. El virus C ocasiona una enfermedad muy ligera y no ocasiona brotes o epidemias. Durante la actual temporada de Influenza se hallan circulando dos tipos de virus A y uno de virus B<sup>4</sup>.

## **Prevención**

Una de las características de la influenza es la habilidad de eludir la respuesta inmune del huésped, debido a lo cual causa epidemias periódicas, algunas de las cuales se convierten en pandemias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) mantiene la vigilancia de la circulación de los virus cada año, para detectar las mutaciones que sufren y garantizar las cepas vacunales que están circulando para la elaboración de las vacunas correspondientes. La primera generación de vacunas se elaboró en 1958, de virus completos inactivados por procesos químicos. La segunda generación de vacunas se preparó en 1968, de fragmentos virales (split), compuestas de virus desintegrados por solventes o detergentes. Contienen nucleocápside, proteína M, hemaglutinina y residuos de neuraminidasa.

La tercera generación se obtuvo en 1976 de subunidades, compuestas de antígenos de superficie purificados, hemaglutinina, neuraminidasa. La cuarta generación se preparó en 1997 de subunidades, compuestas de antígenos de

superficie purificados, hemaglutinina, neuraminidasa, mezclados al adyuvante **MF 59**, lo cual incrementa la respuesta inmune<sup>5</sup>.

Debido a los cambios antigénicos frecuentes en los virus de influenza, el contenido antigénico de la vacuna contra influenza también se cambia anualmente para optimizar la protección en contra de los serotipos A y B de influenza.

## **Características de la vacuna**

### ***Composición***

Las vacunas inactivadas de influenza son estandarizadas para contener las hemaglutininas de las cepas (típicamente dos para el tipo A y una para el tipo B), de virus circulantes en la temporada invernal anterior. La vacuna viral contra la influenza (purificada por centrifugación zonal, subvirión) para uso intramuscular, es una suspensión estéril preparada a partir de virus de influenza propagados en embriones de pollo. Los líquidos portadores del virus se recogen y son inactivados con formaldehído. El virus de la influenza se concentra y purifica en una solución de sacarosa con gradiente de densidad lineal, utilizando una centrifugadora de débito continuo. Luego de este proceso, se rompe el virus químicamente con éter polietilenglicol p-isooctilfenil, para producir un antígeno fraccionado (subvirión). La unidad viral (subvirión) es después sometida a una segunda purificación mediante procedimientos químicos y suspendida en una solución isotónica de cloruro de sodio tamponada con fosfato de sodio.

La vacuna contra la influenza para la temporada invernal 2004-2005 debe ser estandarizada de acuerdo con los requisitos de la USPHS (Farmacopea de los EE.UU.) y contener 45 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de hemaglutinina (HA) por dosis de 0.5 ml, en la proporción recomendada de 15  $\mu\text{g}$  (+ 20%) de HA para cada uno de los tres tipos de las siguientes cepas:

Cepas recomendadas para 2004-2005: A/Fujian/411/2002/H3N2; A/New Caledonia/20/99/H1N1; B/Shangai/361/2002.

La cepa equivalente a A/Fujian/411/2002/ H3N2 es A/Wyoming/3/2003/ H3N2. La cepa equivalente a B/Shangai/361/2002 es B/Jiangsu/10/2003 ó B/jilin/20/2003<sup>4</sup>.

### ***Eficacia***

Los niños de 6 meses de edad pueden desarrollar niveles protectores de anticuerpos después de la vacunación contra influenza, sin embargo, la respuesta de anticuerpos entre niños de alto riesgo para complicaciones relacionadas con influenza es más baja que en niños sanos. En un estudio aleatorio entre niños de 1 a 5 años de edad, la vacuna inactivada contra influenza mostró una efectividad de 77 a 91% contra la enfermedad y tuvo una seroconversión efectiva contra el virus de la influenza de 44-49%, 74-76% y 70-81% en niños de 1-5, 6-10 y 11-15 años, respectivamente. Un estudio reporta eficacia vacunal del 56% contra enfermedad en niños sanos de 3 a 9 años de edad y otro estudio determinó la eficacia de la vacuna de 22 a 54% y 60 a 78% en niños con asma a edades de 2 a 6 años y de 7

a 14 años de edad, respectivamente. Un estudio aleatorio de 2 años de seguimiento entre niños de 6 a 24 meses determinó que  $\geq 89\%$  de los niños seroconvirtieron de manera adecuada para las tres cepas vacunales durante ambos años. Durante el primer año, la eficacia de la vacuna en 411 niños fue de 66% (intervalo de confianza [CI] 95% = 34 - 82%) contra el cultivo confirmatorio de influenza (tasa de ataque: 5.5% y 15.9% entre los grupos de vacuna y placebo). Durante el segundo año, en los 375 niños, la eficacia de la vacuna fue de 57% (CI 95% = 47 - 67%; tasa de ataque: 3.6% y 3.3% entre los grupos de vacuna y placebo). Sin embargo, se registró una reducción general en otitis media. Otros estudios reportan que la vacuna inactivada trivalente contra influenza disminuye la incidencia de otitis media asociada a influenza en los niños en aproximadamente 30%.

### ***Presentación***

Para niños se encuentra disponible en una presentación libre de conservador, la cual se diferencia por el émbolo rosa de la jeringa: una jeringa prellenada con 0.25 ml; elaborada sin conservador aunque contiene trazas de tiomersal ( $< 0.5 \mu\text{g}$  de mercurio/dosis de 0.25 ml) proveniente del proceso de fabricación.

Además está disponible en dos presentaciones adicionales: una jeringa prellenada con 0.5 ml y un frasco ampula con 5 ml de vacuna, los cuales contienen tiomersal (un derivado del mercurio) al 1:10,000 como conservador. Se agrega gelatina al 0.05% como estabilizador. Después de agitar bien las jeringas o frascos ampula, la vacuna es esencialmente transparente y con un poco de color tornasolado. No se usa ningún antibiótico en la elaboración de esta vacuna.

### ***Dosis, vía de administración e intervalo de aplicación***

En los niños de 6 a 23 meses de edad la dosis es de 0.25 ml y de 2 años en adelante de 0.5 ml. En niños no vacunados previamente se recomienda aplicar dos dosis de la vacuna, administradas con intervalo de cuatro semanas entre cada una. Se aplica por vía intramuscular preferentemente en la cara anterolateral del muslo en los menores de un año, en los mayores, en la región deltoidea del brazo izquierdo. Se recomienda un refuerzo cada año.

### ***Contraindicaciones***

En general la vacuna es bien tolerada pero no debe aplicarse a personas con alergia a las proteínas del huevo, con antecedentes de reacción grave a la vacunación y que hallan padecido Síndrome de Guillain-Barré hasta seis semanas antes de recibir la vacuna. Personas con fiebre mayor de  $38.5^{\circ}\text{C}$ .

### ***Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación***

Es muy importante que se le informe a los padres o responsables del niño vacunado que el biológico aplicado está inactivado, que contiene virus muertos no infecciosos y que no causan influenza, además de que alguna infección respiratoria no relacionada con influenza puede coincidir con la vacunación.

Eventos locales: en estudios controlados con placebo el evento más común es inflamación en el sitio de aplicación en 10 a 64% de los pacientes, que por lo general dura menos de dos días. Cerca de 3% a 5% de los vacunados experimentan dolor local o fiebre después de la vacunación. Se han reportado casos de síndrome de Guillain-Barré seis semanas después de la vacunación.

Fiebre, malestar, mialgia y otros síntomas sistémicos pueden ocurrir después de la vacunación contra influenza y afecta más a menudo a personas que no han tenido ninguna exposición anterior a los antígenos de virus vacunales de la gripe (como lo son los niños jóvenes<sup>28,29</sup>). Estas reacciones comienzan 6 a 12 horas después de la vacunación y pueden persistir por 1 a 2 días. En un estudio seleccionando al azar, en el que participaron niños y adultos con asma, no se reportó ningún aumento en las crisis de asma en ningún grupo de edad<sup>30</sup>.

Las reacciones inmediatas probablemente alérgicas (como la urticaria, angioedema, asma alérgico y anafilaxia) ocurren raramente después de la vacunación de la gripe<sup>31</sup>. Estas reacciones resultan probablemente de hipersensibilidad a ciertos componentes de la vacuna; probablemente la proteína residual del huevo cause la mayoría de las reacciones. Aunque las vacunas actuales de la gripe contienen solamente una cantidad limitada de proteína del huevo, esta proteína puede inducir reacciones inmediatas de hipersensibilidad entre las personas que tienen alergia severa al huevo. Las personas que han tenido urticaria, hinchazón de los labios o de la lengua, o que han experimentado disminución aguda de la función respiratoria o colapso, después de comer el huevo deben consultar a un médico para que la evaluación apropiada ayude a determinar si se administra la vacuna.

La incidencia de Síndrome de Guillain Barré (SGB) entre la población en general es baja, pero las personas con una historia de SGB tienen una probabilidad substancialmente mayor de experimentar posteriormente SGB que personas sin tal historia<sup>32,33</sup>. Se desconoce si la vacunación contra influenza puede aumentar específicamente el riesgo para la repetición de SGB; por lo tanto, se debe evitar la vacunación a estas personas. Como alternativa, los médicos pueden considerar el uso de quimioprofilaxis antiviral de la gripe para estas personas. Aunque los datos son limitados, para la mayoría de las personas que tienen una historia de SGB y que están en el alto riesgo para las complicaciones severas de la gripe, las ventajas establecidas de la vacunación de la gripe justifican la vacunación anual.

### **Costo eficacia**

La vacunación contra influenza puede reducir los costos en salud y la pérdida en la productividad asociada con la enfermedad. Estudios económicos de la vacunación con influenza en personas mayores de 65 años de edad realizados en los Estados Unidos reportaron que generaba un importante ahorro en los costos sociales y reducía sustancialmente las hospitalizaciones y muertes asociadas<sup>6-8</sup>.

Los estudios realizados en personas menores de 65 años reportan que la vacunación puede reducir tanto los costos médicos directos e indirectamente los

costos de ausentismo laboral<sup>9-14</sup>. Reducciones en las visitas médicas del 34 al 44%; 32 a 45% en los días laborales perdidos<sup>10,12</sup> y 25% en el uso de antibióticos usados para tratar la enfermedad asociada con influenza<sup>12</sup>. Un estudio de costo beneficio estimó un costo aproximado de 60 a 4,000 dólares por enfermedad prevenida entre personas sanas de 18 a 64 años de edad, considerando el costo de la vacunación, tasa de ataque de influenza, y la eficacia vacunal contra la enfermedad<sup>13</sup>. Otro estudio de costo beneficio de la vacunación estima el modelo económico en un promedio anual de ahorro de 13.66 dólares por persona vacunada<sup>15</sup>. En el segundo estudio, 78% de todos los costos prevenidos fueron de la pérdida de productividad laboral, mientras que en el primer estudio no se incluyó la pérdida de la productividad por la enfermedad. Estudios económicos en los que se evalúa el costo beneficio de la vacunación en personas de 50 a 64 años de edad no están disponibles, y el número de estudios que examinan los costos económicos de la vacunación de rutina en niños son limitados<sup>9, 16-19</sup>. Sin embargo, en un estudio de vacuna inactivada que incluyó todos los grupos de edad, el costo utilidad mejora con el incremento de la edad y entre los que tienen padecimientos crónicos<sup>9</sup>. En las personas mayores de 65 años de edad, los resultados de la vacunación se traducen en una ganancia neta en calidad de vida por año obtenido y los resultados en los costos se estiman en 23 a 256 dólares por año en los grupos de edad más jóvenes. Estudios adicionales de costo efectividad relacionados y costo utilidad de la vacunación contra influenza en niños y adultos menores de 65 años de edad son necesarios y deben diseñarse de acuerdo a la importancia en las variaciones de las tasas de ataque de influenza año con año, gravedad de la enfermedad y la eficacia de la vacuna cuando se evalúan los costos a largo plazo y beneficios de la vacunación anual.

La vacunación contra influenza es el método primario para la prevención de la influenza y sus complicaciones graves. La vacunación se ha asociado con la reducción de enfermedades respiratorias relacionadas con influenza y consultas médicas en todos los grupos de edad, hospitalización y muertes entre las personas de alto riesgo, otitis media en niños y ausentismo laboral en los adultos.

Los riesgos para las complicaciones, las hospitalizaciones y las muertes por influenza, son más altos entre las personas mayores de 65 años, los niños jóvenes y las personas de cualquier edad con ciertas condiciones subyacentes de salud, que entre los niños sanos y adultos más jóvenes<sup>20,21,9,22,23</sup>. En estudios conducidos durante diversas epidemias de la gripe, los índices de hospitalización asociadas a la influenza han variado sustancialmente según el grupo de edad. Entre los niños de 0-4 años, las tasas de hospitalización han variado de 500/100,000 para los niños con condiciones médicas de riesgo elevado a 100/100,000 para los niños sin las condiciones médicas de riesgo elevado<sup>24-25</sup>. Dentro del grupo de edad de 0-4 años, la tasa de hospitalización es más alta en los niños de 0-1 años y son similares a las tasas observadas entre personas de más de 65 años<sup>26-27</sup>. Por esta razón The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), recomienda la aplicación de influenza en los niños.

## **Recomendaciones publicadas por los CDC para el 2004**

Como se señaló en otoño del 2003, en el apogeo de la temporada de influenza, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendó la vacunación anual contra la influenza a todos los niños de 6 a 23 meses de edad. Los CDC hicieron públicas las recomendaciones del 2004 para la prevención y control de influenza en el Morbidity and Mortality Weekly Recommendations and Reports (MMWR). Las recomendaciones provenientes del ACIP, fueron informadas a los CDC y a la Secretary of Health and Human Services (HHS) en un panel de expertos relacionado con esta vacuna y serán aplicables para la temporada de influenza 2004-2005.

Diversos estudios han demostrado que los niños menores de dos años de edad tienen un riesgo elevado para hospitalizaciones relacionadas con influenza. Informes preliminares de defunciones en niños ocurridas durante la temporada invernal 2003-04, involucran como causa a la influenza en 143 muertes, 58 ocurrieron en niños menores de dos años de edad. Las vacunas inactivadas utilizadas actualmente están aprobadas por la FDA para su uso en personas de seis meses de edad en adelante.

Se deben administrar dos dosis de vacuna inactivada contra la influenza, con intervalo de cuatro semanas entre cada una, en los niños menores de 9 años de edad no vacunados previamente. De ser posible, la segunda dosis debe ser administrada antes del mes de diciembre. Después la vacunación anual requiere de una sola dosis.

La vacunación está encaminada a ampliar la protección contra la influenza de la mayoría de la población. Por ello, se recomienda vacunar prioritariamente a todos los niños de 6 a 23 meses de edad y a sus contactos estrechos.

La mejor manera de prevenir la influenza y sus graves complicaciones es la vacunación. Además de los niños sanos y sus contactos, la vacunación anual contra influenza se recomienda para personas con alto riesgo de evolucionar hacia las complicaciones como las personas mayores de 60 años de edad, residentes y cuidadores de las casas hogar; personas con enfermedades crónicas de los sistemas respiratorios o cardiovasculares; personas que requieren estar hospitalizadas de manera periódica por motivos de seguimiento médico; personas que reciben terapia a largo plazo con aspirina.

### **Vacunación en octubre**

Para evitar las oportunidades perdidas de vacunación en personas con alto riesgo para complicaciones graves, se debe ofrecer la vacuna en octubre durante las visitas de rutina al médico o durante las hospitalizaciones, si la vacuna está disponible. En las casas hogar la vacunación en octubre se ofrece debido a que los niveles de anticuerpos de estas personas puede disminuir en corto tiempo después de la vacunación. Además, los niños menores de 9 años de edad que no han sido previamente vacunados y que necesitan dos dosis de la vacuna antes de que inicie la temporada de influenza deben recibir su primera dosis en octubre.

### **Bibliografía**

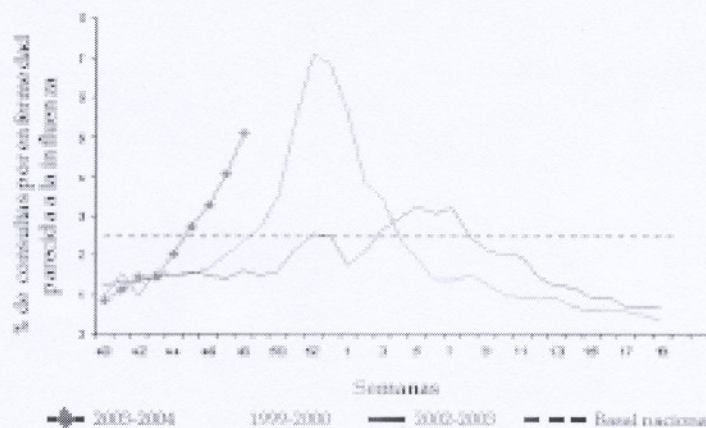


1. Treanor J. In: Mandell. Principles and Practice of ID, 2000, pp1823
2. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585-93
3. MMWR 2003;52[No. RR-8]:1--34
4. MMWR 2004;53[No. RR-6]:1--30)
5. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36:299--305.
6. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947--52.
7. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769--76.
8. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499--505.
9. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908--13.
10. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. Effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333:889--93.
11. Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408--14.
12. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655--63.
13. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957--1030.
14. Mixeu MA, Vespa GNR, Forleo-Neto E, Toniolo-Neto J, Alves PM. Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:876--80.
15. Nichol KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:749--59.
16. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000;106:973--6.

17. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 1999;103:73e.
18. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gomez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine* 2001;19:4204--13.
19. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in children. *Pediatrics* 2001;108:E24.
20. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179--86.
21. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798--811.
22. Simonsen L, Schonberger LB, Stroup DF, Arden N, Cox NJ. Impact of influenza on mortality in the USA. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, eds. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Conference on Options for the Control of Influenza*, Cairns, Australia. Amsterdam: Elsevier Science, 1996:26--32.
23. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998;178:53--60.
24. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978--1981. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:550--5.
25. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856--64.
26. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232--9.
27. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225--31.
28. Scheifele DW, Bjornson G, Johnston J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *CMAJ* 1990; 142:127--30.
29. Barry DW, Mayner RE, Hochstein HD, et al. Comparative trial of influenza vaccines. II. Adverse reactions in children and adults. *Am J Epidemiol* 1976;104:47--59.

30. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529--36.
31. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, Taylor JW, Foy HM, Fox JP. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977;136(Suppl):S652--5.
32. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barré syndrome and the 1978--1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981;304:1557--61.
33. Barohn RJ, Saperstein DS. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Semin Neurol* 1998;18:49--61.

GRÁFICA 1. Consultas notificadas por unidades centinela por enfermedad parecida a la influenza. Resumen nacional 2003-2004



FUENTE CDC

La temporada 1999-2000 fue seleccionada para comparación ya que fue en la que se presentó actividad de gravedad moderada por virus A/H3N2.

TABLE 1. Estimated rates of influenza-associated hospitalization by age group and risk group from selected studies.\*

Study years	Population	Age group	Hospitalizations/ 100,000 persons with high-risk conditions	Hospitalizations/ 100,000 persons without high-risk conditions
1973–1993 <sup>†§</sup>	Tennessee	0–11 mos	1,900	496–1,038 <sup>¶¶</sup>
1973–1993 <sup>†**</sup>	Medicaid	1–2 yrs	800	186
		3–4 yrs	320	86
		5–14 yrs	92	41
1992–1997 <sup>††§§</sup>	Two health maintenance organizations	0–23 mos		144–187
		2–4 yrs		0–25
		5–17 yrs		8–12
1968–1969, 1970–1971, 1972–1973 <sup>†††</sup> ***	Health maintenance organization	15–44 yrs	56–110	23–25
		45–64 yrs	392–635	13–23
		≥65 yrs	399–518	—
1969–1995 <sup>††††</sup> ***	National Hospital Discharge Data	<65 yrs	—	20–42 <sup>§§§§</sup> ¶¶¶¶
		≥65 yrs	—	125–228 <sup>¶¶¶¶</sup>

\* Rates were estimated in years and populations with low vaccination rates. Hospitalization rates can be expected to decrease as vaccination rates increase. Vaccination can be expected to reduce influenza-related hospitalizations by 30%–70% among older persons and likely by even higher percentages among younger age groups when vaccine and circulating influenza virus strains are antigenically similar.

† Source: Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *New Engl J Med* 2000;342:225–31.

§ Outcomes were for acute cardiac or pulmonary conditions.

¶ The low estimate is for infants aged 6–11 months, and the high estimate is for infants aged 0–5 months.

\*\* Source: Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856–64.

†† Source: Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *New Engl J Med* 2000;342:232–9.

§§ Outcomes were for acute pulmonary conditions. Influenza-attributable hospitalization rates for children at high risk were not included in this study.

¶¶ Source: Barker WH, Mullooly JR. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798–811.

\*\*\* Outcomes were limited to hospitalizations in which either pneumonia or influenza was listed as the first condition on discharge records (Simonsen) or included anywhere in the list of discharge diagnoses (Barker).

††† Source: Simonsen L, Fukuda, K, Schonberger LB, Cox NJ. Impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831–7.

§§§ Persons at high risk and not at high risk for influenza-related complications are combined.

¶¶¶ The low estimate is the average during influenza A(H1N1) or influenza B-predominate seasons, and the high estimate is the average during influenza A (H3N2)-predominate seasons.