

Recomendaciones sobre influenza en niños

Actualización sobre las recomendaciones del uso de vacuna de influenza estacional y medicación antiviral para la prevención y el tratamiento de la influenza en niños

Autor: American Academy of Pediatrics *Pediatrics* 2016; 138

Página 1

► INTRODUCCIÓN

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la vacunación anual estacional para influenza para *todos* los individuos de 6 meses y mayores, incluyendo niños y adolescentes, durante la temporada de influenza 2016-2017. Debe hacerse un esfuerzo especial para vacunar a las personas de los siguientes grupos:

- Todos los niños, incluidos los lactantes nacidos prematuros, de 6 meses y mayores (basado en la edad cronológica) con condiciones que aumentan el riesgo de complicaciones para influenza (por ejemplo, niños con condiciones médicas crónicas, como asma, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, inmunosupresión o enfermedad neurológica y del neurodesarrollo).
- Todos los contactos del hogar y los cuidadores fuera del hogar de niños con condiciones de alto riesgo y menores de 5 años, especialmente lactantes menores de 6 meses.
- Niños indio americanos / nativos de Alaska.
- Todo el personal de atención médica (PAM).
- Todos los proveedores de cuidado infantil y personal.
- Todas las mujeres embarazadas, que estén considerando el embarazo, que estén en el período posparto, o que estén con lactancia materna durante la temporada de gripe.

► PUNTOS CLAVE RELEVANTES PARA LA TEMPORADA DE INFLUENZA 2016-2017

1. La vacuna estacional anual de influenza se recomienda para todos los individuos de 6 meses y mayores, incluyendo niños y adolescentes, durante la temporada de influenza 2016-2017. Es importante que los contactos de los hogares y los cuidadores fuera del hogar de niños menores de 5 años, especialmente niños menores de 6 meses, y niños de cualquier edad con riesgo de complicaciones de influenza (por ejemplo, niños con condiciones médicas crónicas, como asma, diabetes mellitus enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, inmunosupresión, o trastornos neurológicos y del desarrollo) reciban la vacuna anual contra la influenza.

En los Estados Unidos, más de dos tercios de los niños menores de 6 años y casi todos los niños de 6 años y mayores pasan un tiempo significativo en lugares de cuidados infantiles o en la escuela fuera de la casa. La exposición a grupos de niños aumenta el riesgo de contraer enfermedades infecciosas. Los niños menores de 2 años están en mayor riesgo de hospitalización y de presentar complicaciones atribuibles a la influenza. Los niños en edad escolar tienen una gran carga de enfermedad por influenza y tienen una probabilidad significativamente mayor de recibir atención médica relacionada con la gripe en comparación con los adultos sanos.

Reduciendo la transmisión del virus de la influenza (por ejemplo, utilizando una apropiada higiene de manos e higiene respiratoria/de la tos) entre los niños que asisten a lugares de cuidado fuera del hogar o a la escuela, se demostró que disminuye la carga de influenza infantil y la transmisión del virus de la gripe A a los contactos del hogar y a los miembros de la comunidad de todas las edades.

2. La temporada de gripe 2015-2016 fue moderada en general, con menores niveles de actividad de la influenza, enfermedad de pacientes ambulatorios, hospitalización asociada a influenza y muertes pediátricas en comparación con la temporada anterior. Aunque el comienzo de la temporada fue típico en los Estados Unidos, con el aumento de la actividad observada en enero de 2016, la actividad alcanzó su punto máximo a mediados de marzo, lo que fue más tarde que en las 3 temporadas anteriores. Los virus de la gripe A (H1N1) pdm09 predominaron sobre todos los virus en general, los virus de la influenza A (H3N2) fueron más comúnmente identificados de octubre a principios de diciembre, y los virus de la influenza B fueron más comúnmente identificados de mediados de abril hasta mediados de mayo.

La mayoría de las cepas circulantes coincidieron bien con las cepas vacunales. Las hospitalizaciones pediátricas y las muertes causadas por la influenza varían según la cepa predominante y de una estación a la siguiente. Históricamente, el 80% al 85% de las muertes pediátricas ocurrieron en pacientes no vacunados de 6 meses y mayores. En las últimas 10 temporadas, las tasas de hospitalización de niños menores de 5 años siempre superaron las tasas de los niños de 5 a

A partir del 20 de agosto de 2016, los siguientes datos fueron reportados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) durante la temporada de influenza 2015-2016: ocurrieron 85 muertes pediátricas confirmadas por laboratorio asociadas a la gripe; 53 de ellas estaban asociadas con virus de influenza A, 28 de estas se asociaron con virus de la influenza B y 3 de estas se asociaron con un tipo indeterminado de influenza.

Aunque los niños con ciertas condiciones tienen riesgo más alto de complicaciones, el 59,7% de las muertes ocurrieron en niños sin condición médica subyacente de riesgo. Entre los niños hospitalizados con influenza y en quienes estaban disponibles los datos, aproximadamente el 50% no tenía condición subyacente registrada, mientras que aproximadamente el 21% tenían asma subyacente o enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

3. A la luz de las pruebas de la pobre eficacia de la vacuna tetravalente viva atenuada contra la influenza (VVAI4) documentada durante las últimas 3 temporadas, particularmente contra los virus de la gripe A (H1N1) pdm09, VVAI4 no debería utilizarse en ningún escenario en la temporada 2016-2017.

En la temporada de influenza 2015-2016, la efectividad vaccinal de cualquier vacuna (vacuna inactivada contra influenza [VII] o la vacuna viva atenuada contra la influenza [VVAI]) contra la influenza A y B fue de 47% (intervalo de confianza del 95% [IC]: 39% a 53%) de acuerdo con datos observacionales de la Red de Efectividad de Vacuna contra Influenza de los Estados Unidos. Sin embargo, la efectividad relativa de la vacuna contra ambos tipos de virus influenza A (H1N1) pdm09 (la cepa predominante de influenza esta temporada) y de virus influenza B favoreció fuertemente la VII sobre la VVAI4 entre los niños de 2 a 17 años. La VVAI4 no fue significativamente eficaz contra cualquier influenza (todos los virus A y B combinados) en los niños de 2 a 17 años.

En todos los grupos de edad pediátrica en las 3 temporadas, la VVAI4 **no tuvo ningún beneficio** estadísticamente significativo en la prevención de la gripe (todos los IC 95% cruzaron el cero), mientras que la VII consiguió una protección estadísticamente significativa, aunque difieren los grados por temporada. Los niños que recibieron VVAI4 tenían más de 2,5 veces probabilidades de desarrollar influenza atribuible a cualquier tipo de virus en comparación con los niños que recibieron VII. Para los virus de influenza A (H1N1) pdm09 en particular, la VVAI4 tenía una efectividad vaccinal ajustada de -21% (IC 95%: -108% a 30%) comparado con el 65% para VII (IC 95%: 49% a 76%).

El riesgo ajustado fue de 3,67, indicando que los niños que recibieron VVAI4 tuvieron casi 4 veces más probabilidad de tener influenza que los que recibieron VII. En la temporada de influenza 2014-2015, los datos de la Red de Efectividad de Vacuna contra Influenza de los Estados Unidos indicó que la efectividad de la vacuna tanto VII como VVAI4 era reducida contra los virus de influenza A (H3N2) para todos los grupos de edad debido a la presencia de antígenos derivados de los virus predominantemente circulantes A (H3N2).

Durante la temporada 2013-2014, los datos observacionales de la Red de Efectividad de Vacuna contra Influenza de los Estados Unidos y 2 estudios adicionales mostraron que la VVAI4 no era efectiva contra los virus de influenza A (H1N1) pdm09 que circulan predominantemente en comparación con la VII en niños de 2 a 8 años.

La investigación adicional ayudará a determinar si la recomendación provisional de que la VVAI4 no debe utilizarse en ningún escenario continuará en las siguientes estaciones de influenza. El foco actual debe estar en la administración de VII en todos los niños y adolescentes, particularmente aquellos con condiciones médicas subyacentes asociadas con un riesgo elevado de complicaciones de la gripe.

4. La vacunación sigue siendo la mejor medida preventiva disponible contra la influenza. Dada la naturaleza impredecible de la influenza cada temporada, debe utilizarse cualquier VII disponible licenciada y apropiada para la edad. Se prevé que las cepas de vacuna están bien adaptadas a las cepas en circulación con la intención de proporcionar una protección óptima. La vacunación es efectiva para reducir las consultas en los servicios médicos ambulatorios por enfermedad causada por virus circulantes de influenza en un 50% a 75%. La administración universal de vacuna a cualquier niños de 6 meses y mayor sigue siendo la mejor estrategia disponible para prevenir la enfermedad por influenza.

5. Las VIIs tanto trivalentes como tetravalentes están disponibles en los Estados Unidos para la temporada 2016-2017. Para vacunar a tantas personas como sea posible para esta temporada de influenza, ninguna formulación de vacuna inactivada es preferible a la otra. Aunque los fabricantes anticipan un aumento de la cantidad de vacuna tetravalente, los pediatras deben dar la formulación que esté disponible en sus comunidades. Ambas formulaciones contienen An A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-virus like, un A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-virus like, y un B/Brisbane/60/2008-virus like (B/Linaje Victoria). Las vacunas tetravalentes contra la influenza también contienen B/Phuket/3073/2013-virus like (B/Linaje Yamagata). El virus de la influenza A (H3N2) difiere en ambas formulaciones del que estaba contenido las vacunas estacionales 2015-2016. El virus de la influenza B en la formulación trivalente es del linaje opuesto que el de la vacuna trivalente de la temporada pasada.

6. El número de dosis de vacuna estacional contra la gripe para ser administrado en la estación de influenza 2016-2017 depende de la edad del niño en el momento de la primera dosis administrada y su historia de vacunación:

- Las vacunas contra la influenza no están licenciadas para administrarse a lactantes menores de 6 meses.
- Los niños de 9 años y mayores sólo necesitan una dosis.
- Los niños de 6 meses a 8 años:

Necesitan 2 dosis si recibieron menos de 2 dosis de cualquier vacuna trivalente o tetravalente de influenza (VII o VVAI) antes del 1 de julio de 2016. El intervalo entre las 2 dosis debe ser por lo menos de 4 semanas.

Requieren sólo 1 dosis si recibieron previamente 2 o más dosis totales de cualquier vacuna trivalente o tetravalente contra la influenza (VII o VVAI) antes del 1 de julio de 2016. No es necesario que las 2 dosis anteriores hayan sido recibidas durante la misma temporada de influenza o en temporadas consecutivas de influenza. A pesar de la reciente evidencia de la pobre eficacia de la VVAI, se espera que por haber recibido la VVAI en el pasado se haya estimulado el sistema inmunológico del niño.

Actualmente no hay datos que sugieran lo contrario. Por lo tanto, los niños que recibieron 2 o más dosis de VVAI antes del 1 de julio de 2016 pueden recibir sólo una dosis de VII en la temporada 2016-2017. Dada la continua circulación de los virus H1N1pdm09 como la influenza A predominante (H1N1) desde 2009 y su inclusión en todas las vacunas contra la gripe desde la temporada 2010-2011, ya no se cree que este virus sea antigénicamente novedoso; por lo tanto, no es necesario hacer consideraciones especiales con respecto a la política de vacunas.

No debería retrasarse la vacunación para obtener un producto específico para cualquiera de las dosis. Puede utilizarse cualquier vacuna trivalente o tetravalente inactivada disponible, apropiada a la edad. Un niño que recibe sólo 1 de las 2 dosis como formulación tetravalente es probable que tenga menos defensa contra los virus B adicionales.

7. Los consultorios de pediatría pueden servir de lugar alternativo para la vacunación contra la influenza para los padres y otros cuidadores de niños, si la práctica es aceptada tanto por los pediatras como por los adultos que deben ser vacunados.

Deben considerarse los asuntos de responsabilidad médica y los requisitos de documentación de la historia clínica antes de que un pediatra comience a inmunizar a adultos. Se les recuerda a los pediatras documentar la recomendación de vacunar a los adultos en las historias clínicas de los niños. Además, los adultos deben ser alentados a comunicar su estado de vacunación a su proveedor de atención primaria.

Ofrecer vacunas para adultos en el consultorio pediátrico no pretende socavar el modelo de médico de cabecera pero podría servir como un lugar adicional para que los padres y otros cuidadores de niños reciban vacunas contra la influenza. La vacunación de los contactos cercanos de los niños en alto riesgo de contagio relacionado con las complicaciones de la gripe intenta reducir su riesgo de contagio (es decir, "efecto rebaño"). La práctica de "rebaño" también ayuda a proteger a los bebés menores de 6 meses que son demasiado pequeños para ser inmunizados con la vacuna contra la influenza.

8. Las mujeres embarazadas pueden recibir la vacuna antigripal de forma segura en cualquier momento durante el embarazo. Las mujeres embarazadas son de especial preocupación porque están en alto riesgo de complicaciones de la influenza.

La vacunación de mujeres embarazadas también proporciona protección para sus hijos, potencialmente hasta los 6 meses a través de la transferencia transplacentaria de anticuerpos. Por ejemplo, 1 estudio reciente documentó que los bebés nacidos de mujeres que reportaron haber recibido vacunación contra la influenza durante el embarazo tuvieron reducciones de riesgo del 70% para influenza confirmada por laboratorio y de 81% para las hospitalizaciones por gripe en sus primeros 6 meses.

9. Una vez que la vacuna contra la influenza estacional está disponible localmente, los pediatras o los vacunadores deberían fomentar la inmunización del PAM, notificar a los padres y cuidadores de la disponibilidad de vacunas y de la importancia de la vacunación anual e inmunizar a los niños de 6 meses y mayores según las recomendaciones, especialmente aquellos con alto riesgo de complicaciones de influenza. El PAM debería idealmente proporcionar la vacunación al final de octubre, si es posible.

Esto es particularmente importante en los niños que necesitan 2 dosis de vacuna contra la gripe para lograr protección óptima antes de la circulación del virus de la influenza en la comunidad. La aprobación del proveedor desempeña un papel importante en la aceptación del paciente y en la aplicación de vacunas. La iniciación inmediata de la vacunación con influenza y la continuación de la vacunación a lo largo de la temporada de influenza, ya sea cuando la influenza está circulando (o ha circulado) en la comunidad, son componentes importantes de una estrategia de vacunación eficaz.

Aunque no hay evidencia de que la disminución de la inmunidad con la administración temprana de la vacuna aumente el riesgo de infección en niños, la literatura reciente plantea la posibilidad de que la vacunación muy temprana en adultos, en particular los ancianos, podría contribuir a reducir la protección más adelante en la temporada de influenza. Hasta allí hay información definitiva que determina si la disminución de la inmunidad influye en la eficacia de la vacuna, la vacuna de la gripe no debe retrasarse hasta una fecha posterior, porque aumenta la probabilidad de que se pierda la

vacunación contra la influenza en conjunto. Será necesaria una futura evaluación antes de cualquier cambio de política que se haga en el tiempo.

10. Los proveedores pueden continuar ofreciendo la vacuna hasta el 30 de junio de cada año, marcando el final de la temporada de influenza, porque la gripe es impredecible. Las respuestas inmunitarias de protección generalmente persisten en los niños durante la temporada de influenza. Aunque la actividad pico de la influenza en los Estados Unidos tiende a ocurrir de enero a marzo, la actividad de la influenza puede ocurrir a principios de otoño (octubre) o finales de la primavera (finales de mayo) y puede tener más de 1 pico de enfermedad. Este enfoque también amplía la oportunidad de administrar una segunda dosis de vacuna en niños de 6 meses a 8 años cuando está indicado, como fue detallado previamente en punto clave

6. Este enfoque también permite lograr la capacidad óptima para inmunizar a los viajeros internacionales, que están expuestos a la influenza durante todo el año, dependiendo del destino.

11. Se solicita al PAM, los organizadores de la campaña contra la influenza y las agencias de salud pública que colaboren para desarrollar estrategias para la planificación, distribución, comunicación y administración de vacunas.

- Planificar para que la vacuna estacional de la gripe sea de fácil acceso para todos los niños. Los ejemplos incluyen enviar alertas a las familias de que la vacuna está disponible (por ejemplo, correos electrónicos, textos, cartas y portales de pacientes); crear clínicas de vacunación contra la gripe de acceso rápido; extender horas más allá de la rutina durante los períodos picos de vacunación; administrar la vacuna de la gripe tanto durante las visitas de control de salud como las de enfermedad; considerar cómo inmunizar a los padres, a los cuidadores y a los hermanos al mismo tiempo en el consultorio con los niños; y trabajar con otras instituciones (por ejemplo, escuelas, programas de cuidado de niños, departamentos locales de salud pública, y organizaciones religiosas) o en sitios de atención alternativos, como departamentos de emergencia, para ampliar los lugares para administrar la vacuna.

Si un niño recibe una vacuna antigripal fuera de su consulta médica, como por ejemplo en una farmacia, una clínica de venta al por menor, o en otro lugar, deberá proporcionarse al paciente documentación apropiada de la vacunación para su médico e ingresarla en el registro estatal o regional de inmunización como lo requiere la ley estatal.

- También son necesarios los esfuerzos concertados entre los grupos antes mencionados, además de los fabricantes de vacunas, los distribuidores y pagadores, para priorizar la distribución adecuada en la oficina de atención primaria y en los centros médicos antes de en otros lugares, especialmente cuando el suministro de vacuna está demorado o limitado. Deben hacerse esfuerzos similares para aliviar la discrepancia en el suministro de vacunas entre los pacientes asegurados y los elegibles para la vacunación a través del programa Vacunas para los Niños. Sin que esté recomendada la vacuna contra la influenza intranasal para esta temporada 2016-2017, la AAP está trabajando estrechamente con los fabricantes para disponer de una oferta adecuada geográficamente amplia y una distribución oportuna de vacuna inactivada para los pacientes en edad pediátrica.

- La salud pública se beneficiará de las discusiones de los pediatras sobre la seguridad de las vacunas, la eficacia, y las indicaciones, particularmente desde que la VVA14 no debe utilizarse durante la temporada 2016-2017 debido a su escasa efectividad contra los virus de influenza A (H1N1) pdm09 durante las temporadas de influenza 2013-2014 y 2015-2016 en los Estados Unidos. Los pediatras pueden influenciar en la aceptación de la vacuna explicando la importancia de la vacunación anual contra la gripe en niños, enfatizando cuándo está indicada una segunda dosis de vacuna y explicando por qué la formulación intranasal no está disponible esta temporada. La AAP y el CDC están desarrollando recursos de comunicación para transmitir estos importantes mensajes y para ayudar al público a entender esta recomendación sobre influenza. Los recursos están disponibles en Red Book Online (www.aapredbook.org/flu).

- El PAM debería actuar como modelo tanto para sus pacientes como para sus colegas recibiendo vacunación antigripal anualmente y diciéndole a otros que recibieron la vacuna, destacando la seguridad y la efectividad de la vacunación anual contra la influenza. Los programas de vacunación contra la influenza para el PAM benefician la salud de los empleados, sus pacientes y los miembros de la comunidad. La inmunización obligatoria contra la influenza a todo el PAM es ética, justa y necesaria para mejorar la seguridad del paciente. Los empleados de instituciones de atención médica están obligados a actuar en el mejor interés de la salud de sus pacientes y a honrar el requerimiento de no causar daño.

12. Los medicamentos antivirales también son importante en el control de la gripe pero no son un sustituto de la vacunación contra la influenza. Los inhibidores de la neuraminidasa (INAs) oseltamivir oral (Tamiflu; Roche Laboratories, Nutley, NJ) y zanamivir inhalado (Relenza; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) son los únicos medicamentos antivirales que se recomiendan como quimiopprofilaxis o tratamiento de la gripe en niños durante la temporada 2016-2017. Peramivir (Rapivab; BioCryst Farmacéuticos, Durham, NC), un tercer INA, fue licenciado el 19 de diciembre de 2014, para su uso en adultos de 18 años o mayores y está siendo estudiado en niños. El uso intravenoso de peramivir está aprobado para adultos.

El zanamivir intravenoso sigue en investigación, pero puede ser utilizado consultando con especialistas en enfermedades infecciosas, y también puede obtenerse para uso compasivo en niños gravemente enfermos, actualmente

apoyado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de EE.UU a través del fabricante, GlaxoSmithKline. Esta información es especialmente importante para personas inmunocomprometidas o que no pueden tolerar o absorber oralmente o entéricamente el oseltamivir. El zanamivir intravenoso está siendo estudiado en pacientes pediátricos, pero el fabricante no ha publicado información sobre cualquier plan para presentar la licencia en adultos o niños.

La vigilancia viral reciente y los datos de resistencia de los CDC y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que la mayoría de los virus circulantes de influenza actuales que pueden causar gripe en América del Norte durante la temporada 2016-2017 continúan siendo susceptibles al oseltamivir, zanamivir y peramivir. Si es una preocupación la emergencia de un nuevo virus emergente resistente al oseltamivir o al peramivir, puede ser factible el uso de zanamivir.

La amantadina y rimantadina (adamantanes que bloquean canales de protones M2) no deberían ser utilizados para tratar la gripe 2016-2017, porque los virus de influenza A circulantes continúan teniendo niveles extremadamente altos de resistencia a estos fármacos, que tampoco son eficaces contra los virus de influenza B. Debido a que las características de la resistencia pueden cambiar durante el curso de un tratamiento, especialmente en personas severamente inmunocomprometidas que pueden recibir cursos prolongados, los pediatras pueden verificar los datos de susceptibilidad para las cepas circulantes al comienzo de la temporada de influenza y monitorizar los datos a través de la temporada. Puede encontrarse información actualizada en la página web de la AAP (www.aap.org o www.aapredbook.org/flu), a través de los capítulos específicos por estado de la AAP o en el sitio web de los CDC (www.cdc.gov/flu/index.htm).

► VACUNAS DE INFLUENZA ESTACIONAL

Antes de la temporada de influenza 2013-2014, sólo estaban disponibles vacunas trivalentes de influenza que incluían una sola cepa de influenza B. Desde la década de 1980, circularon globalmente 2 linajes antigénicamente distintos (es decir, Victoria o Yamagata) del virus de la influenza B. La vacunación contra el linaje viral 1 B confiere poca protección cruzada contra los otros linajes virales B. Por lo tanto, las vacunas trivalentes ofrecen inmunidad limitada contra las cepas de influenza B circulantes de los linajes que no están en la vacuna. Además, en los últimos años resultó difícil predecir consistentemente que linaje B predominará durante una temporada determinada de influenza. Por lo tanto, una vacuna tetravalente contra la influenza B de ambos linajes debería ofrecer protección adicional, pero no hay pruebas en este momento de que la vacuna tetravalente sea más efectiva.

► VIs

Para la temporada 2016-2017, las VIs estarán disponibles para la inyección vía intramuscular tanto en formulaciones trivalentes (VII3) como en tetravalentes (VII4). Las VIs no contienen virus vivos. Las formulaciones intramusculares pueden ser utilizadas en niños con y sin condiciones médicas crónicas. El evento adverso más común después de la administración de la VII3 es dolor y tensión local en el sitio de inyección. La fiebre ocurre dentro de las 24 horas posteriores a la inmunización en aproximadamente el 10% a 35% de los niños menores de 2 años pero rara vez en niños mayores y adultos. Los síntomas sistémicos leves, como náuseas, letargo, dolor de cabeza, dolores musculares y escalofríos, pueden ocurrir luego de la administración de la VII3.

Las formulaciones intramusculares de VII4 están disponibles de varios fabricantes. Diferentes formulaciones tienen diferentes indicaciones de edad, pero hay marcas con licencia para uso en niños desde los 6 meses. En niños las reacciones adversas más comunes del sitio de inyección fueron dolor, enrojecimiento e hinchazón. Los eventos adversos sistémicos más comunes fueron somnolencia, irritabilidad, pérdida de apetito, fatiga, dolores musculares, cefalea, artralgia y síntomas del tracto gastrointestinal. Estos eventos fueron reportados con frecuencia comparables entre los participantes que recibieron el comparador licenciado VII3. La VII4 es una vacuna aceptable para las personas de 6 meses o mayores, cuando es apropiado y podría ofrecer una protección más amplia contra las cepas circulantes de influenza B que la VII3.

Una formulación intradérmica de VII4 tiene licencia y está disponible para uso en personas de 18 a 64 años. La administración de la vacuna intradérmica se realiza por medio de una micro inyección con una aguja más corta que las agujas utilizadas para aplicaciones intramusculares. Los eventos adversos más comunes son enrojecimiento, endurecimiento, hinchazón, dolor y picazón, que ocurren en el sitio de administración. No hay preferencia para la administración por vía intramuscular o intradérmica de la VII4 en personas de 18 a 64 años. Por lo tanto, los pediatras pueden optar por utilizar el producto intramuscular o intradérmico en sus pacientes adultos jóvenes y para cualquier adulto que vacunen en su consultorio.

Durante las 2 temporadas de influenza 2010-2012, se incrementaron los informes de convulsiones febriles en Estados Unidos en niños pequeños que recibieron la VII3 y la vacuna conjugada para neumococo 13-valente (PCV [PCV13]) concomitantemente. El análisis retrospectivo subsecuente de las temporadas pasadas reveló un ligero aumento del riesgo de convulsiones febriles en niños de 6 a 23 meses cuando se administran las vacunas concomitantemente con VII. Por ejemplo, aunque un estudio encontró que la VII3 no estaba asociada independientemente con un riesgo de convulsiones febriles, se observó un aumento del riesgo de convulsiones febriles cuando se administró VII3 en el mismo día que la PCV o la difteria-tétano-Pertussis acelular (DTaP). Los datos sobre dosis en la serie para cualquiera de estas vacunas no estaban documentados.

La administración concomitante de VII3, PCV, y DTaP se asoció con mayor riesgo relativo estimado, correspondiente a un máximo de 30 casos de convulsiones febriles adicionales por 100000 niños vacunados, en comparación con la administración de las vacunas en días separados. En contraste, los datos del programa de Monitoreo Rápido de Seguridad de Inmunización Post licencia de la FDA (PRISM), el mayor programa de vigilancia de vacunas en los Estados Unidos, reveló que no hubo un aumento significativo en las convulsiones febriles asociadas con la administración concomitante de estas 3 vacunas en niños de 6 a 59 meses durante la temporada 2010-2011.

Aunque la posibilidad de un mayor riesgo de convulsiones febriles no puede descartarse, la administración simultánea de VII con PCV13 y/u otras vacunas para la temporada de influenza 2016-2017 sigue siendo recomendada cuando estas vacunas están indicadas. En general, los beneficios de la vacunación oportuna con la administración el mismo día de VII y PCV o DTaP superan al riesgo de convulsiones febriles, que raramente tienen secuelas a largo plazo, con la administración simultánea.

También estarán disponibles dos vacunas trivalentes contra la influenza fabricadas utilizando nuevas tecnologías para personas mayores de 18 años durante la temporada 2016-2017: la vacuna de influenza de hemaglutinina recombinante trivalente (VIR3) y la vacuna de influenza inactivada basada en cultivo celular trivalente (ccVII3), ambas administradas intramuscularmente. La VIR3 es una vacuna recombinante de hemaglutinina expresada en baculovirus producida en cultivo celular.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados después de la administración de VIR3 y ccVII3 son dolor, cefalea, mialgia y fatiga. Se demostró que la VIR3 y ccVII3 son eficaces contra la enfermedad influenza en ensayos aleatorizados controlados de eficacia. También estará disponible una vacuna de influenza inactivada tetravalente basada en cultivo celular (ccVII4), administrada en forma intramuscular, para personas de 4 años y mayores durante la temporada 2016-2017.

Los estudios no mostraron inferioridad de la ccVII4 en comparación con la ccVII3; con ccVII4 se obtiene una respuesta inmune robusta tanto en niños como en adultos. La ccVII4 tiene un perfil de seguridad similar a la ccVII3 y a las otras vacunas trivalentes contra la gripe licenciadas. En niños de 4 a 17 años, el dolor en el lugar de inyección y el eritema fueron las reacciones locales más comunes ($\geq 10\%$), y las reacciones sistémicas más comunes ($\geq 10\%$) incluyeron somnolencia/fatiga e irritabilidad/cefalea.

En noviembre de 2015, la FDA licenció una VII trivalente, adyuvada con MF-59 para personas de 65 años y mayores. Esta vacuna es la primera vacuna contra la influenza con adyuvante comercializada en Estados Unidos. Los adyuvantes llevan a una respuesta inmune más robusta, lo que podría conducir a una reducción del número de dosis necesarias para los niños. La vacuna está actualmente siendo estudiada en niños. Más de 1 producto puede ser apropiado para un paciente dado. La vacunación no debe demorarse para obtener un producto específico.

Existe mucha evidencia científica que demuestra que el timerosal que contienen las vacunas no está asociado con un aumento del riesgo de trastornos del espectro autista en los niños. El timerosal de las vacunas no se ha vinculado a cualquier otra condición médica. Por lo tanto, la AAP extiende su más fuerte apoyo a las recomendaciones actuales de la OMS para retener el uso del timerosal como conservante en viales multiuso en el suministro mundial de vacunas.

Algunas personas pueden plantear inquietudes sobre las mínimas cantidades de timerosal en algunas formulaciones de VII, y en algunos estados, incluyendo California, Delaware, Illinois, Missouri, Nueva York y Washington, hay legislación que restringe el uso de vacunas con timerosal. Los beneficios de proteger a los niños contra los riesgos conocidos de influenza son claros. Por lo tanto, si está autorizado por ley estatal, los niños deben recibir cualquier formulación disponible de VII en lugar de retrasar la vacunación en espera de vacunas con contenido reducido de timerosal o libres de timerosal. Aunque algunas formulaciones de VII contienen trazas de timerosal, se pueden obtener VII libres de timerosal. Los fabricantes de vacunas están entregando cantidades crecientes de vacunas contra la gripe sin timerosal cada año.

► Eficacia de la vacuna y VVAI

La AAP apoya la decisión de los CDC de que la VVAI4 no se utilice en ningún lugar durante la temporada de influenza 2016-2017. Esta recomendación se basa en que en 3 temporadas de influenza durante las cuales los datos de Red de Efectividad de la Vacuna contra la Influenza de EE.UU. revelaron que la VVAI tuvo un pobre desempeño.

La temporada de influenza 2015-2016 fue la primera temporada en la que se utilizó una actualización de la cepa de virus influenza A (H1N1) pdm09 en la VVAI en respuesta a un inesperado descenso en la eficacia de la vacuna VVAI contra los virus de la influenza A (H1N1) pdm09 en la temporada de influenza 2013-2014. A pesar de este ajuste en la cepa viral, la VVAI no fue eficaz contra los virus de la influenza A (H1N1) pdm09 y de la influenza B entre niños de 2 a 17 años. Los resultados de esta relativa eficacia de la vacuna favorecieron la VII sobre la VVAI para ambos virus de gripe A (H1N1) pdm09 en niños de este rango de edad.

Durante la temporada de gripe 2014-2015, los virus circulantes predominantes de influenza A (H3N2) fueron antigénicamente distintos de los virus de la vacuna contra la gripe A (H3N2), lo que llevó a una reducción de la eficacia de la vacuna contra el virus de la gripe A (H3N2) en todas las edades. En contraste con lo que había sido anticipado en

estudios previos, la VVAI no ofrece una mayor protección que la VII contra los virus derivados de H3N2. Durante la temporada 2013-2014, los datos observacionales de la Red de Efectividad de la Vacuna contra la Influenza en los Estados Unidos y 2 estudios adicionales demostraron que la VVAI no era efectiva contra los virus predominantemente circulantes de influenza A (H1N1) pdm09 cuando se compara con la VII en niños de 2 a 8 años.

► VACUNAS DE INFLUENZA Y ALERGIA AL HUEVO

Aunque la mayoría de las vacunas VII son producidas en huevos y contienen cantidades medibles de proteína de huevo, datos recientes demostraron que la VII administrada en una dosis sola y apropiada para la edad es bien tolerada por los receptores con historia de alergia al huevo de cualquier gravedad. La literatura reciente demostró que la alergia al huevo no lleva a un aumento del riesgo de reacción anafiláctica a la vacunación con VII. Una revisión de 2012 de los datos publicados no encontró casos de anafilaxia entre 4172 pacientes alérgicos al huevo, 513 de los cuales tenían una historia de alergia grave al huevo, después de la vacunación con la vacuna de influenza; algunos tuvieron reacciones más suaves.

Según el estudio de la Red de Datos de Seguridad, la tasa de anafilaxia después de la administración de la VII3 era de aproximadamente 1 por 1000000 de dosis (10 casos en casi 7,5 millones de dosis administradas solas de 2009 a 2011). Esta tasa no es diferente de las de otras vacunas, incluyendo aquellas que no contienen huevo. Aunque se recomendaba previamente un período de espera de 30 minutos después de la vacunación en los pacientes con alergia al huevo, este estudio también encontró que los síntomas de anafilaxia comenzaron luego de 30 minutos de haber recibido cualquier vacuna en 21 de los 29 casos. Además, la ccVII4 se prevé que esté disponible para personas mayores de 4 años durante la temporada 2016-2017.

El Grupo de Trabajo Conjunto sobre Parámetros de Práctica, representando la Academia Americana de Alergia, Asma, e Inmunología y el Colegio Americano de Alergia, Asma, e Inmunología, establece que las precauciones especiales del entorno médico y los períodos de espera más allá de los recomendados para cualquier vacuna después de la administración de la VII a los alérgicos al huevo ya no están justificados. Por lo tanto, el algoritmo utilizado a partir de la temporada de influenza 2011-2012 para guiar las precauciones de vacunación en base a la gravedad de la reacción alérgica al huevo no es necesario. El período de espera recomendado para la vacuna antigripal, como para cualquier vacuna, es de 15 minutos después de la vacunación para todos los receptores de la vacuna para disminuir el riesgo de lesión si se desmayan. La práctica estándar de vacunación debe incluir la capacidad de responder a reacciones de hipersensibilidad.

► ALMACENAMIENTO DE VACUNAS Y ADMINISTRACIÓN

La Hoja de Recomendaciones de Almacenamiento y Manejo de la AAP proporciona recursos para desarrollar protocolos de manejo adecuado de vacunas para mantener constante la temperatura del almacenamiento de las vacunas durante una falla de energía u otro percance (https://www.aap.org/en-us/Documents/inmunization_disasterplanning.pdf). Cualquiera de las vacunas contra la influenza pueden ser administradas en la misma visita con cualquier otra vacuna de rutina recomendada.

► Vacuna intramuscular

Las VIIs para inyección intramuscular se envían y se almacenan a 2° a 8°C (36°-46°F); las vacunas congeladas no deberían usarse. Estas vacunas se administran por vía intramuscular en la región antero lateral del muslo de lactantes y niños pequeños y en el músculo deltoides de niños mayores y adultos. El volumen de la vacuna depende de la edad; los infantes y niños de 6 meses a 35 meses deben recibir una dosis de 0,25 ml, y todas las personas de 3 años (36 meses) y mayores deben recibir una dosis de 0,5 ml. Una dosis unitaria de 0,5 ml de cualquier VII no debería dividirse en 2 dosis separadas de 0,25ml debido a las preocupaciones de seguridad por falta de esterilidad, variación con el prospecto del paquete y las potenciales dificultades de cumplimiento con los impuestos específicos de la vacuna.

► Vacuna intradérmica

Las VIIs para inyección intradérmica son enviadas y almacenadas entre 2° y 8°C (36°-46°F). Estas vacunas son administradas intradérmicamente sólo a personas de 18 a 64 años, preferentemente sobre el músculo deltoides, y sólo utilizando el dispositivo incluido en el paquete de la vacuna. La vacuna es suministrada en una sola dosis, con un sistema de micro inyección precargada (0,1 ml) para adultos. El prospecto contiene los detalles completos de la administración de este producto.

► RECOMENDACIONES ACTUALES

La vacunación estacional contra la influenza con VII se recomienda para todos los niños de 6 meses y mayores. No se debería usar VVAI. Los niños y adolescentes con ciertas condiciones médicas subyacentes tienen un riesgo elevado de complicaciones de la influenza. Dichas condiciones son las siguientes:

- Asma u otras enfermedades pulmonares crónicas, incluida la fibrosis quística.
- Enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa.
- Trastornos o terapias inmunosupresores.
- Infección por VIH.
- Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías.
- Enfermedades que requieren un tratamiento con aspirina a largo plazo, incluyendo artritis idiopática juvenil o enfermedad de Kawasaki.
- Disfunción renal crónica.
- Enfermedad metabólica crónica, incluyendo diabetes mellitus.
- Cualquier condición que pueda comprometer la función respiratoria o el manejo de secreciones o que puedan aumentar el riesgo de aspiración, como los trastornos del desarrollo neurológico, las lesiones de la médula espinal, los trastornos convulsivos, o las anomalías neuromusculares.
- El embarazo

► **Deberían hacerse esfuerzos adicionales de vacunación para los siguientes grupos para prevenir la transmisión de influenza a las personas en riesgo, a menos que esté contraindicado:**

- Contactos hogareños y cuidadores de niños menores de 5 años y de niños en riesgo de todas las edades
- Cualquier mujer embarazada o que esté considerando el embarazo, que esté en el período postparto, o que esté amamantando durante la temporada de gripe. Los estudios demostraron que los lactantes nacidos de mujeres inmunizadas tienen mejores resultados de salud en relación con la influenza en comparación con los lactantes de mujeres no vacunadas. Sin embargo, de acuerdo con las encuestas de panel basadas en Internet realizadas por los CDC, sólo aproximadamente el 50% de las mujeres embarazadas reportaron haber recibido una vacuna contra la influenza durante la temporada 2014-2015, aunque tanto las mujeres embarazadas como sus bebés están en mayor riesgo de complicaciones.

Además, los datos de algunos estudios sugieren que la vacunación contra la influenza durante el embarazo puede disminuir el riesgo de parto prematuro y de lactantes pequeños para la edad gestacional. La lactancia materna también se recomienda para proteger contra el virus de la gripe activando los mecanismos antivirales innatos, específicamente los interferones tipo 1. Además, la leche materna de las madres vacunadas durante el tercer trimestre contiene mayores niveles de inmunoglobulina A específica de influenza.

La mayor exclusividad de la lactancia materna en los primeros 6 meses de vida disminuye los episodios de enfermedad respiratoria con fiebre en lactantes de madres vacunadas. Las mujeres embarazadas pueden recibir la vacuna contra la gripe de forma segura durante cualquier trimestre.

- Niños y adolescentes Indio Americanos/Nativos de Alaska
- PAM o voluntarios de atención sanitaria. A pesar de la recomendación de la AAP de la inmunización de influenza obligatoria para todo el personal de salud, muchos continúan sin vacunar. Con un aumento del número de organizaciones que obligan a la vacunación contra la influenza, la cobertura entre el PAM aumentó a 77% en la temporada 2014-2015.

La prevención óptima de la influenza en el escenario de atención de la salud depende de la vacunación de al menos el 90% del PAM, lo cual es consistente con el objetivo nacional de *Gente Sana 2020* para la vacunación anual contra la influenza entre el PAM. Sin embargo, las tasas de vacunación en general para este grupo permanecen constantemente por debajo de este objetivo. La AAP recientemente reafirmó su apoyo a un sistema obligatorio de vacunación contra la influenza a todo el PAM en todo el país.

La vacuna contra la influenza obligatoria para todo el PAM es ética, justa y necesaria para mejorar la seguridad del paciente, especialmente porque el PAM entra en contacto frecuentemente con pacientes de alto riesgo de enfermedad de influenza en su lugar de trabajo. Para la prevención y control de la influenza, todos los PAM deberían continuar poniendo la salud y la seguridad de los pacientes en primer lugar.

- Contactos cercanos de personas inmunosuprimidas

► **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

Las enfermedades menores, con o sin fiebre, no son contraindicaciones para el uso de vacunas contra la gripe, particularmente en niños con síntomas de infección leve del tracto respiratorio superior o rinitis alérgica. Los niños con enfermedad febril moderada a severa, basada en la evaluación del clínico, no deben vacunarse con VII hasta la

resolución de la enfermedad.

Los bebés menores de 6 meses no deben vacunarse con VII. Una reacción alérgica grave previa (es decir, anafilaxia con cambios cardiovasculares, síntomas del tracto respiratorio o gastrointestinal, o reacciones que requirieron el uso de epinefrina) a la vacuna de influenza, independientemente del componente sospechoso de ser el responsable de la reacción, sigue siendo una contraindicación para la recepción futura de la vacuna.

El riesgo estimado de síndrome de Guillain-Barré (SGB) es bajo, especialmente en niños. Como precaución, las personas que no tienen un alto riesgo de sufrir influenza y que se sabe que tuvieron un SGB dentro de las 6 semanas de la vacunación antigripal generalmente no deberían vacunarse. Sin embargo, los beneficios de la vacunación contra la influenza podrían compensar los riesgos para ciertas personas que tienen antecedentes de SGB y que también corren un alto riesgo de complicaciones de la influenza.

► VIGILANCIA

La información sobre la vigilancia de influenza está disponible a través del Sistema de Información de Voz del CDC (actualización de la gripe: 888-232-3228) o en www.cdc.gov/flu/index.htm. Aunque los datos de la actual temporada de influenza sobre las cepas circulantes no necesariamente predicen cuáles y en qué proporción circularán las cepas en la siguiente temporada, es instructivo estar al tanto de los datos de vigilancia de la influenza 2015-2016 y utilizarlos como una guía para la terapia empírica hasta que los datos estacionales del CDC estén disponibles del.

La información se publica semanalmente en el Sitio Web del CDC (www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivitysurv.htm). La AAP ofrece "¿Qué es lo último con la gripe?" (<http://www.aap.org/disasters/flu>) que son mensajes para resaltar aquellos detalles más relevantes para los miembros de la AAP y los que asisten a niños, en forma mensual durante la temporada de influenza.

► IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA

Estas recomendaciones actualizadas para la prevención y el control de la gripe en niños pueden tener considerables efectos operativos y fiscales en la práctica pediátrica. Por lo tanto, la AAP desarrolló una guía de orientación sobre oferta, pago, codificación y responsabilidad; estos documentos se pueden encontrar en <http://redbook.solutions.aap.org/ss/vaccine-policy-guidance.aspx>.

Además, la Asociación para la Implementación de Políticas de la AAP desarrolló una serie de definiciones utilizando información médica aceptada según normas tecnológicas para ayudar a la aplicación de esta guía en sistemas informáticos y con esfuerzos de medición de calidad. Este documento está disponible en www2.aap.org/informatics/PPI.html.

La recomendación provisional de que la VVAI no debe utilizarse en ningún entorno durante la temporada 2016-2017 podría tener efectos de oferta y financieros en entornos de atención de la salud que ya pre ordenaron sus vacunas de la gripe. La AAP está abogando con el fabricante para el reembolso de la VVAI. En respuesta a una disminución del suministro de vacuna antigripal (es decir, la VVAI representó aproximadamente el 8% de un anticipado de 171-176 millones de dosis), los fabricantes pueden ajustar su capacidad de producción de VII.

► USO DE MEDICAMENTOS ANTIVIRALES

El oseltamivir oral sigue siendo el fármaco antiviral de elección para el manejo de las infecciones por influenza. El zanamivir inhalado es una alternativa igualmente aceptable para los pacientes que no tienen una enfermedad respiratoria crónica. Sin embargo, es más difícil de administrar. Puede surgir resistencia antiviral a cualquiera de los fármacos, por lo que se necesita una evaluación continua basada en la población que se lleva a cabo por el CDC.

Si los datos de vigilancia de influenza locales o nacionales indican la aparición de una cepa de influenza con un perfil de resistencia antiviral conocido, el tratamiento empírico puede dirigirse hacia esa cepa con un agente antiviral eficaz. Durante la temporada 2015-2016, la gran mayoría de cepas de influenza fueron sensibles a oseltamivir, zanamivir, y peramivir. En contraste, existen altos niveles de resistencia a la amantadina y a la rimantadina, por lo que estas drogas no deberían utilizarse en las próximas estaciones a menos que los patrones de resistencia cambien significativamente.

- Las guías actuales de tratamiento para medicamentos antivirales se mantienen sin cambios para la temporada 2016-2017 y son aplicables a lactantes y niños con sospecha de influenza cuando se sabe que las cepas están circulando en la comunidad o cuando los lactantes o los niños son testeados y se confirma que tienen influenza.
- El oseltamivir está disponible en cápsulas y en formulaciones de suspensión oral. La formulación líquida fabricada comercialmente tiene una concentración de 6 mg/ml. Si la suspensión oral fabricada comercialmente no está disponible, la cápsula puede ser abierta y el contenido mezclado con jarabe simple o Ora-Sweet SF (sin azúcar) en las farmacias minoristas a una concentración final de 6 mg/ml.
- El seguimiento continuo de la epidemiología, cambio en la gravedad, y los patrones de resistencia de las cepas de la

gripe pueden conducir a nuevas guías.

Independientemente del estado de vacunación contra la influenza y si el inicio de la enfermedad fue <48 horas, el tratamiento debe *ofrecerse* lo antes posible a las siguientes personas:

- cualquier niño hospitalizado que clínicamente se presume que tiene enfermedad por influenza o con enfermedad severa, complicada o progresiva atribuible a influenza; e
- infección por influenza de cualquier severidad en niños con alto riesgo de complicaciones de influenza.

Se debe *considerar* el tratamiento en las siguientes personas:

- cualquier niño por lo demás sano en el que clínicamente se presume que tiene enfermedad por influenza (el mayor efecto sobre el resultado ocurrirá si se puede iniciar el tratamiento dentro de las 48 horas de la aparición de la enfermedad pero aún debería considerarse más adelante en el curso de la enfermedad); y
- niños en los que clínicamente se presume que tienen enfermedad por influenza y cuyos hermanos o contactos del hogar son menores de 6 meses o que tienen condiciones médicas subyacentes que los predisponen a complicaciones de la influenza.

Las revisiones de los estudios disponibles del CDC, la OMS y de investigadores independientes encontraron consistentemente que el tratamiento oportuno con oseltamivir puede reducir la duración de la fiebre y los síntomas de la enfermedad y los riesgos de complicaciones, incluidos los que llevan a hospitalización y muerte. Sin embargo, la eficacia del tratamiento aún no se ha evaluado entre los niños hospitalizados o en niños con condiciones comórbidas en ensayos aleatorizados.

Aunque no existen datos prospectivos comparativos hasta la fecha, se realizaron múltiples estudios retrospectivos y metaanálisis para determinar el papel de los INAs en el tratamiento de la influenza grave. La mayoría de los expertos apoyan el uso de los INAs para disminuir las complicaciones y hospitalizaciones, pero existe menos acuerdo sobre el uso de los INAs en poblaciones de bajo riesgo en quienes los beneficios probables son modestos.

Es importante destacar que el tratamiento con oseltamivir en niños con enfermedad grave, complicada o progresiva presuntivamente o definitivamente causada por influenza, independientemente del estado de vacunación antigripal o si la enfermedad comenzó más de 48 horas antes de la admisión, sigue siendo recomendado por la AAP, el CDC y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América.

El tratamiento precoz proporciona mejores respuestas clínicas. Sin embargo, el tratamiento después de las 48 horas de síntomas en adultos y niños con enfermedad moderada a grave o con enfermedad progresiva se demostró que proporciona algunos beneficios y debe ser fuertemente considerado. En años anteriores, el uso de doble dosis de oseltamivir, particularmente en los hospitalizados con enfermedad grave causada por influenza A (H1N1) pdm09, se cree que proporciona mejores resultados comparados con la dosificación estándar. Sin embargo, los datos publicados a partir de un ensayo prospectivo aleatorizado con el 75% de los sujetos menores de 15 años no documentaron ningún beneficio del tratamiento con dosis doble sobre la terapia con dosis estándar.

Los niños menores de 2 años tienen un mayor riesgo de hospitalización y complicaciones atribuibles a influenza. La FDA ha autorizado el oseltamivir para niños tan pequeños como de 2 semanas de vida. Dado los datos farmacocinéticos preliminares y los datos de seguridad, la AAP considera que el oseltamivir se puede utilizar para tratar la influenza tanto en lactantes de término como prematuros desde el nacimiento porque los beneficios de la terapia superan los posibles riesgos del tratamiento.

En los datos de eventos adversos recolectados sistemáticamente en ensayos prospectivos, el vómito fue el único efecto adverso visto más a menudo con oseltamivir en comparación con placebo cuando se estudiaron niños de 1 a 12 años (es decir, el 15% de los tratados frente al 9% de los que recibieron placebo). Además, tras los informes de Japón de los efectos adversos neuropsiquiátricos atribuibles al oseltamivir, una revisión de datos de ensayos clínicos controlados y la vigilancia continua no establecieron un vínculo entre este fármaco y eventos neurológicos o psiquiátricos. La información está disponible en [www.gene.com/download/pdf/tamiflu_prescribing .pdf](http://www.gene.com/download/pdf/tamiflu_prescribing.pdf) y www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/comiteesmeetinmaterials/pediatricadvisory committee/ucm302449.pdf.

El juicio clínico (en base a las condiciones subyacentes, la gravedad de la enfermedad, el tiempo desde el inicio de los síntomas, y la actividad local de la gripe) es un factor importante en las decisiones de tratamiento en los pacientes pediátricos que se presentan con enfermedad tipo influenza. El tratamiento antiviral debería comenzarse tan pronto como sea posible después del comienzo de la enfermedad y no debería demorarse mientras se esperan los resultados de la prueba de influenza, ya que la terapia precoz proporciona los mejores resultados.

Las pruebas de diagnóstico de influenza varían por método, disponibilidad, tiempo de procesamiento, sensibilidad y costo, todos los cuales deberían considerarse haciendo el mejor juicio clínico. Las pruebas deberían realizarse cuando los resultados oportunos estén disponibles para influenciar en el manejo clínico o en las medidas de control de infecciones. Aunque las decisiones sobre tratamiento y control de infección se pueden hacer en base a los resultados

positivos de la prueba rápida de antígeno, los resultados negativos no deberían utilizarse de manera similar debido a la sensibilidad subóptima y potenciales resultados falsos negativos.

Los resultados positivos de las pruebas rápidas ayudan, porque pueden reducir pruebas adicionales para identificar la causa de la enfermedad tipo influenza del niño. Los ensayos moleculares rápidos disponibles aprobados por la FDA son pruebas diagnósticas altamente sensibles y específicas realizadas en menos de 20 minutos utilizando la detección de ARN. Se prefieren estos ensayos moleculares o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de confirmación en los pacientes hospitalizados porque son más sensibles en comparación con la detección de antígenos.

El tratamiento antiviral presuntivo en pacientes de alto riesgo y hospitalizados debería comenzarse antes de recibir los resultados de la prueba rápida, del ensayo molecular o de la PCR. Los ensayos de inmunofluorescencia pueden ser una alternativa a las pruebas de PCR, aunque la sensibilidad es menor. La detección temprana, el tratamiento antiviral precoz y las intervenciones de control de infecciones pueden conducir a mejorar los resultados individuales del paciente y permitir una contención efectiva de cohorte y de enfermedad.

A las personas con sospecha de influenza que presentan una enfermedad febril no complicada debería ofrecerse el tratamiento con medicamentos antivirales si están en mayor riesgo de complicaciones de influenza. Cualquier niño por otro lado sano, que tiene una presentación similar no complicada debe ser considerado para recibir medicamentos antivirales, especialmente si él o ella está en contacto con otros niños menores de 6 meses o que tengan condiciones médicas que predisponen a complicaciones de la gripe.

Si hay escasez local de medicamentos antivirales, las autoridades de salud pública locales deberían proveer orientación adicional sobre las pruebas y el tratamiento. En los últimos años, la escasez local de suspensión de oseltamivir ocurrió debido a una desigual distribución de drogas, aunque no hay escasez desde 2009, particularmente debido a que se dispone de la cápsula que puede convertirse en suspensión para los niños pequeños.

Estudios aleatorizados controlados con placebo mostraron que el oseltamivir y el zanamivir fueron eficaces cuando fueron administrados como quimioprofilaxis a los contactos hogareños después de que un miembro de la familia tenía influenza confirmada por laboratorio. Durante la pandemia de 2009, se observó la aparición de resistencia al oseltamivir entre las personas que recibieron profilaxis postexposición, destacando la necesidad de ser conscientes de la posibilidad de que emerja resistencia en esta población.

Las decisiones sobre si administrar quimioprofilaxis con antivirales debe tomar en cuenta el riesgo de la persona expuesta de tener complicaciones de la gripe, el estado de vacunación, el tipo y la duración del contacto, las recomendaciones de las autoridades locales o de salud pública, y el juicio clínico. De manera óptima, la quimioprofilaxis postexposición sólo debe utilizarse cuando los agentes antivirales pueden iniciarse dentro de las 48 horas de la exposición; la dosis más baja de la profilaxis no debe usarse para el tratamiento de los niños sintomáticos. Las dosis precoces, de tratamiento completo que se proveen a pacientes sintomáticos de alto riesgo sin esperar la confirmación de laboratorio son una estrategia alternativa.

Aunque la vacunación es el enfoque preferido para la prevención de la infección, la **quimioprofilaxis** durante un brote de influenza, como fue definido por el CDC (<http://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section11.html>), se recomienda en las siguientes situaciones:

- Para niños con alto riesgo de complicaciones por influenza en quienes la vacuna contra la influenza está contraindicada;
- Para niños con alto riesgo durante las 2 semanas posteriores a la vacunación para influenza, cuando se alcanza la inmunidad óptima;
- Para los miembros de la familia o PAM que no están inmunizados y que tienen una exposición continua y cercana a niños no inmunizados con alto riesgo o niños no inmunizados y niños pequeños menores de 24 meses;
- Para el control de los brotes de influenza para el personal y niños no inmunizados en un entorno institucional cerrado con niños de alto riesgo (por ejemplo, centros de atención prolongada);
- Como complemento a la vacunación en niños de alto riesgo, incluidos los niños inmunocomprometidos y los que no tienen respuestas inmunes protectoras después de la vacunación;
- Como profilaxis postexposición para los miembros de la familia y contactos cercanos de una persona infectada si esas personas tienen alto riesgo de complicaciones de influenza; y
- Para niños con alto riesgo y los miembros de su familia y contactos cercanos, así como PAM, cuando las cepas circulantes de virus de la influenza en la comunidad no se corresponden con las cepas de la vacuna contra la gripe en base de los datos actuales de los CDC y los departamentos locales de salud.

Estas recomendaciones se aplican en circunstancias rutinarias, pero cabe señalar que la guía puede cambiar en base a las recomendaciones actualizadas del CDC de acuerdo con la disponibilidad antiviral, los recursos locales, el juicio clínico, las recomendaciones de las autoridades locales o de salud pública, el riesgo de complicaciones de influenza, el tipo y duración de la exposición del contacto, y el cambio en la epidemiología o la severidad de la influenza. La

quimioprofilaxis no está recomendada para bebés menores de 3 meses a menos que la situación sea crítica debido a los limitados datos de eficacia en este grupo de edad.

► **La quimioprofilaxis no debe considerarse un sustituto de la vacunación.** Debería ofrecerse la vacuna contra la influenza siempre antes y dentro de la temporada de influenza cuando no está contraindicado, incluso después de que el virus de la influenza ha estado circulando en la comunidad. Los medicamentos antivirales actualmente licenciados son adjuntos importantes a la vacunación contra la influenza para el control y la prevención de la enfermedad de la influenza.

Pueden asociarse toxicidades con los agentes antivirales; el uso indiscriminado podría limitar su disponibilidad. Los pediatras deberían informar a los receptores de quimioprofilaxis con antivirales que el riesgo de influenza se reduce, pero permanece mientras toma la medicación, y que la susceptibilidad a la influenza regresa cuando el medicamento es interrumpido. El uso de oseltamivir no es una contraindicación para la vacunación con VII. Entre algunas personas de alto riesgo pueden considerarse tanto la vacunación como la quimioprofilaxis antiviral. Las actualizaciones estarán disponibles en www.aapredbook.org/flu y www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm.

► DIRECCIONES FUTURAS

Para la temporada 2016-2017, la seguridad post comercialización y los datos en tiempo real sobre la eficacia de la vacuna serán analizados a medida que estén disponibles. La evaluación continua de la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna contra la gripe, especialmente en niños menores de 2 años, es importante.

El papel potencial de la vacunación antigripal previa en la eficacia global de la vacuna por la formulación de la vacuna, la cepa del virus y la edad de las personas en la prevención de las visitas a los consultorios médicos, las hospitalizaciones y las muertes siguen siendo evaluados. Además, es necesario el análisis completo de las vacunas tetravalentes ya que aumentó el número de formulaciones de VII4.

Además, con los datos limitados sobre el uso de los INAs en niños hospitalizados o en niños con condiciones comórbidas, serán necesarios ensayos clínicos prospectivos aleatorizados en esta población. Además, para administrar terapia antiviral de forma óptima en pacientes hospitalizados con influenza que no toleran los antivirales en forma oral o por inhalación, también serán necesarios INAs intravenosos aprobados por la FDA para niños. Una droga de dosis única, intranasal, el octanoato de lananimivir, necesita de futura investigación como una opción potencial para la profilaxis de la influenza en niños.

La recomendación provisional de que la VVAI4 no debe usarse en niños deberá ser reevaluada para las futuras temporadas de influenza, aunque se reconoce que los análisis de la eficacia de la VVAI en los Estados Unidos durante la temporada de influenza 2016-2017 será limitada. Faltan datos sobre la eficacia de la vacuna VVAI4 frente a un virus H3N2.

El análisis de la efectividad de la VVAI también difiere algo entre los CDC y otros grupos en Estados Unidos y en el extranjero. Esta discrepancia puede ser atribuible a los variados tamaños de muestra, disímiles tasas de exposición a la vacuna en diferentes poblaciones, interferencias con la adición del cuarto antígeno vaccinal en la formulación tetravalente, u otros factores desconocidos. Además, recientemente se ha documentado que la VVAI es bien tolerada en niños con antecedentes de anafilaxia después de la exposición al huevo, similar a la VII. Este descubrimiento podría ser clínicamente útil en el futuro.

La inmunización de todo el PAM, un paso crucial en los esfuerzos para reducir infecciones por influenza asociadas con el cuidado de la salud, sirve como un ejemplo para los pacientes, destacando la seguridad y eficacia de la vacunación anual. Los esfuerzos en curso deberían incluir una aplicación y evaluación más amplia de la vacunación obligatoria tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

Es necesario promover la investigación sobre el alcance de ofrecer la inmunización a los padres y cuidadores adultos de los niños en el consultorio pediátrico; el nivel de satisfacción del contacto familiar con esta práctica; cómo se maneja la logística, la responsabilidad legal, y las barreras financieras que limitan o complican este servicio; y lo más importante, cómo esta práctica afecta las tasas de enfermedad en niños y adultos. También hay una necesidad de investigación más sistemática de los servicios de salud sobre la adherencia y el rechazo a la vacuna de influenza así como sobre la identificación de métodos para mejorar la captación.

Se deben hacer esfuerzos para crear un alcance e infraestructura adecuados para facilitar la distribución óptima de la vacuna para que más personas estén inmunizadas. Los pediatras también deberían considerar involucrarse más en preparación para pandemias y esfuerzos de planificación de desastres. Un diálogo bidireccional entre los pediatras y los tomadores de decisiones de salud pública ayudaría a direccionar los problemas de los niños durante el estado inicial, regional y local de las etapas del desarrollo de planes. Puede encontrarse información adicional en www.aap.org/disasters/resourcekit.

Con el aumento de la demanda de vacunación durante cada temporada de gripe, la AAP y el CDC recomienda la administración de la vacuna en cualquier visita al médico durante la temporada de influenza cuando no está

contraindicada, en consultas especialmente organizadas para la vacunación, y mediante la cooperación con sitios comunitarios, escuelas y centros de atención de niños para recibir la vacuna de influenza.

Si se utilizan lugares alternativos, como farmacias y otros centros clínicos, para la vacunación, es beneficioso tener un sistema de transferencia de expedientes de pacientes para mantener la exactitud de los registros de inmunización. Los sistemas de información de inmunización deberían utilizarse siempre que estén disponibles. Se utilizaron códigos de barras bidimensionales para facilitar la documentación precisa de la administración de vacunas, con experiencia limitada hasta la fecha.

El acceso a la atención, la falta de registros de inmunización y las preguntas sobre quien puede dar su consentimiento pueden dirigirse conectando a los niños (por ejemplo, los que viven en hogares de guarda o refugiados, inmigrantes o niños sin hogar) con un centro médico, utilizando todos los encuentros de atención de la salud como oportunidades para la vacunación, y más consistentemente utilizando los datos de registro de la inmunización. Las estrategias innovadoras para capturar a aquellos que usualmente prefieren la formulación intranasal serían valiosas dada la reciente recomendación de no utilizar VVAI esta temporada.

Continúan los esfuerzos para desarrollar una vacuna universal contra la influenza que induzca una mayor protección y elimine la necesidad de vacunación anual. Además, es esencial el desarrollo de una vacuna segura, inmunogénica para bebés menores de 6 meses. Están desarrollándose estudios sobre la eficacia y seguridad de las vacunas de influenza que contienen adyuvantes que mejoran las respuestas inmunitarias a las vacunas contra la influenza.

Por último, continúan los esfuerzos para mejorar el proceso de desarrollo de vacunas que permitan un intervalo más corto entre la identificación de las cepas vacunales y la producción de vacunas. Los pediatras pueden informarse durante la temporada de gripe siguiendo la Página de Recursos sobre Influenza del *Red Book Online* de la AAP (www.aapredbook.org/flu).

► Comentario:

El presente estudio es una actualización de las recomendaciones para el uso rutinario de la vacuna estacional de la influenza y la medicación antiviral para la prevención y el tratamiento de la influenza en niños. La AAP recomienda la vacunación para todos los niños de 6 meses y mayores. Para la temporada 2016-2017 se destaca que: la vacunación está indicada con las vacunas trivalentes o tetravalentes inactivadas sin preferencia; no se recomienda el uso de la vacuna VVAI debido a la pobre efectividad en las temporadas recientes; los niños con alergia al huevo pueden recibir la vacuna sin precauciones adicionales; todo el PAM debería recibir la vacuna anualmente; los pediatras deberían identificar en forma precoz los niños con sospecha de influenza para indicar el tratamiento cuando corresponde.

Resumen y comentario objetivo: Dra. Alejandra Coarasa

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas:

1. Lessin HR, Edwards KM; Committee on Practice and Ambulatory Medicine; Committee on Infectious Diseases. Immunizing parents and other close family contacts in the pediatric office setting. *Pediatrics*. 2012; 129(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/129/1/e247

2. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Policy statement: Influenza

immunization for all health care personnel: keep it mandatory. *Pediatrics*. 2015; 136(4):809–818

3. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine. Preparation for emergencies in the offices of pediatricians and pediatric primary care providers. *Pediatrics*. 2007; 120(1):200–212. Reaffirmed June 2011

Recursos adicionales:

American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine; American Academy of Pediatrics Committee on Medical Liability; Task Force on Terrorism. The pediatrician and disaster preparedness. *Pediatrics*. 2006; 117(2):560–565. Reaffirmed September 2013

American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:476–493. Available at: <http://aapredbook.aappublications.org/flu>

Chan-Tack KM, Kim C, Moruf A, Birnkrant DB. Clinical experience with intravenous zanamivir under an Emergency IND program in the United States (2011-2014). *Antivir Ther*. 2015; 20(5):561–564 Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2015–2016. *Pediatrics*. 2015; 136(4):792–808

Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al; Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network. Egg allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(5):1213–1216.e1

Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. *Pediatrics*. 2005; 115(4):1039–1047

Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeku TM; Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(1 RR-1):1–24

Frey SE, Reyes MR, Reynales H, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2014; 32(39):5027–5034

Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2016–17 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(RR-3):1–54

Haber P, Moro PL, Cano M, et al. Postlicensure surveillance of trivalent live-attenuated influenza vaccine in children aged 2–18 years, Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, July 2005–June 2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015; 4(3):205–213

Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(8):1003–1032

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4:CD008965

Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(1):25–43

Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT; Joint Task Force on Practice Parameters. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(4):301–302

Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. *J Infect Dis*. 2013; 207(5):709–720

McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(3):868–878

Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al; Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(6):817–840

Sawyer MH, Simon G, Byington C. Vaccines and febrile seizures: quantifying the risk. *Pediatrics*. 2016; 138(1):e20160976

Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. *PLoS One*. 2013; 8(8):e70867

Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, et al. Influenza in infants born to women vaccinated during pregnancy. *Pediatrics*. 2016; 137(6):e20152360

South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013; 346:f3039

Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M; SNIFFLE Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(2):376–381

Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M; SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2015; 351:h6291

