

Vacunas en la Prevención de las Otitis

Lucia Ferro Bricks

Introducción

La otitis media aguda (OMA) es una de las patologías más frecuentes en la consulta médica en los niños menores de 5 años y, en los dos primeros años de vida, se estima que el niño puede presentar entre 1 y 3 episodios de otitis ¹⁻³.

Entre los factores de riesgo asociados a las otitis, se destacan las infecciones respiratorias, que pueden ser causadas por diversos agentes virales o bacterianos ¹.

Se estima que, aproximadamente, 50% de las otitis medias son causadas por bacterias y que el 50% tengan una etiología viral o desconocida ².

Las principales bacterias aisladas de niños con otitis media aguda son: *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* no-tipificable y la *Moraxella catharralis*, siendo el *S. pneumoniae* (neumococo) responsable por 50% de las otitis bacterianas (25% del total) ^{1,2}.

Entre los virus, se destacan: virus sincicial respiratorio, adenovirus, influenza y parainfluenza ^{3,4}. En un estudio prospectivo recientemente publicado que incluyó 294 niños saludables con edades entre 6 meses y 3 años, evaluados por un año, Chonmaitree y colaboradores (2008) ⁴ documentaron 1.295 episodios de infección respiratoria alta (5,06 episodios por niño-año) y 440 episodios de OMA (1.72 episodios por niño-año). Estudios para identificar la etiología viral fueron realizados en 864 episodios de infección respiratoria de vías altas y 63% fueron positivos. En total, 61% de esos episodios fueron complicados por otitis, siendo 37% otitis media aguda (OMA) y 24% otitis con efusión (OME). Aproximadamente la mitad de los niños que tuvieron infección por adenovirus, virus sincicial respiratorio o coronavirus y 30% de los niños infectados por virus influenza, parainfluenza, enterovirus o rinovirus presentaron OMA u OME como complicación ⁴. Como no siempre es fácil distinguir la otitis media aguda de la otitis media con efusión casi todas las otitis son tratadas con antibióticos y el uso excesivo de esos medicamentos está asociado al aumento en la resistencia bacteriana ¹.

El impacto económico y social elevado asociado a las otitis hace esencial el desarrollar estrategias para su prevención ^{1,2}. En este capítulo, serán presentados los aspectos relacionados a la vacunación para prevenir las infecciones causadas por *S. pneumoniae* y por el virus influenza ¹⁻⁴.

Vacunas contra el neumococo

Existen por lo menos 90 serotipos de neumococo, algunos causan más frecuentemente enfermedades de mucosa (otitis y sinusitis), otros están más asociados a las enfermedades invasivas (meningitis, sepsis, neumonía bacteriana) y otros colonizan frecuentemente las mucosas, pero raramente causan enfermedades ².

Las vacunas contra el neumococo fueron desarrolladas primeramente para la prevención de enfermedades invasivas y, actualmente, están disponibles dos tipos de vacuna: la polisacárica y la conjugada ².

La vacuna polisacárica contiene 23 serotipos de neumococo y la vacuna conjugada contiene 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), conjugados con un “mutante” de la toxina diftérica - la proteína CRM197. Ambas presentan limitaciones en la prevención de la otitis media aguda, teniendo en vista que menos del 25% de las otitis son causadas por neumococo y que no todos los serotipos están presentes en las vacunas².

La vacuna polisacárica 23-valente no induce una buena respuesta de anticuerpos en niños menores de dos años, no estimula la memoria inmunológica y no reduce la colonización de las mucosas. Como la OMA incide principalmente en el grupo de edad de 6 a 24 meses y la vacuna polisacárica solo está indicada para personas con mas de dos años, su utilidad en la prevención de otitis es muy baja ².

La vacuna conjugada 7-valente (PCV7) está recomendada en esquema de tres dosis, a partir de los dos meses de edad (2, 4 y 6 meses), con un refuerzo en el segundo año de vida. La conjugación de los polisacáridos de la cápsula del neumococo a la proteína CRM 197 estimula la producción de títulos altos de anticuerpos contra los serotipos vacunales, estimula la memoria inmunológica del tipo T-dependiente, responsable por el efecto *booster* (aumento exponencial de los títulos de anticuerpos después de la dosis de refuerzo) y reduce la colonización de las vías aéreas por los serotipos incluidos ^{2,5}.

Apesar de esas ventajas en relación a la vacuna polisacárica, la vacuna conjugada también presenta limitaciones en la prevención de la otitis media aguda y otitis media con efusión, debido a la diversidad de los serotipos del neumococo y de otros agentes (bacterias y virus) capaces de causar OMA y OME. Además, la respuesta inmune a los serotipos contenidos en las vacunas, así como la media geométrica de los títulos de anticuerpos necesaria para evitar la colonización de las mucosas no son uniformes para todos los serotipos de *S. pneumoniae* ^{1, 2, 5-18}. Mientras tanto, como el número de OMA y OME es muy elevado en lactantes y niños y las vacunas conjugadas contra neumococo reducen la colonización de las mucosas, su utilización puede tener un impacto en la reducción del número de episodios de OMA y, consecuentemente, en el consumo de antibióticos y resistencia bacteriana ^{2,5}.

Dagan y colaboradores (2001)⁶, en un estudio randomizado, doble ciego y controlado, con 264 niños de 8 guarderías de Beer-Sheva, Israel, demostraron que una vacuna contra neumococo con 9 serotipos conjugados con la proteína CRM 197 (PCV9) redujo en un 17% el número de episodios de otitis en niños entre los 12 a los 35 meses en relación al grupo control, que recibió una vacuna conjugada contra meningococo tipo C. Esa vacuna también redujo en un 15% la incidencia de otros problemas respiratorios, en 16% los episodios respiratorios de vías aéreas inferiores, y en un 17% el consumo de antibióticos ⁶.

Durante el estudio de fase III que precedió al licenciamiento de la vacuna PCV7, Fireman y colaboradores (2003) verificaron que la protección ofrecida por esa vacuna contra otitis fue de 7,8% (IC95%: 5.4 - 10.2%), observándose también

una reducción en las prescripciones de antibióticos de un 5.7% (CI 95%: 4.2 - 7.2%). El impacto de la vacunación fue mayor en la reducción de los episodios de otitis frecuentes (10% para 3 consultas y 26% para 10 visitas en seis meses). La colocación de tubos de ventilación en el oído medio se redujo en un 24% (CI 95%: 12 - 35%)¹¹.

Después de su licenciamiento en los EUA, en el año 2000, se verificó que los niños que fueron vacunados con la vacuna PCV7 tuvieron un menor número de consultas por otitis (8.9%), menor número de episodios de otitis (7%) y menor número de ellos tuvieron que ser sometidos a la colocación de tubos de ventilación en el oído medio (20 a 30%)^{2,6,9-13}.

La colonización de las vías respiratorias por el *S. pneumoniae* precede a la ocurrencia de enfermedades invasivas y no invasivas. La prevalencia de portadores sanos del neumococo es mas alta en los niños, particularmente en aquellos que van a guarderías, y en adultos que tienen contacto con niños. Como las vacunas conjugadas reducen las tasas de colonización por neumococo, también existe reducción en la transmisión de esas bacterias en la comunidad, verificandose la protección no solo de los grupos vacunados, si no también de los no vacunados (inmunidad colectiva)².

Debido al gran número de episodios de otitis en lactantes, la introducción de la vacuna PCV7 en el calendario de rutina en los EUA causó una reducción significativa en la incidencia de OMA, y en las tasas de resistencia a los antibióticos². Mientras tanto, se debe resaltar que el principal papel de la vacuna PCV7 es la prevención de enfermedades neumocócicas invasivas y no la prevención de la resistencia bacteriana, teniendo en vista que la utilización de la vacuna lleva al fenómeno de la sustitución de los serotipos vacunales por otros serotipos de neumococo que colonizan las mucosas del tracto respiratorio y que también pueden hacerse resistentes a los antibióticos^{2,7-14}.

Es interesante resaltar que la protección dada por las vacunas conjugadas varia de acuerdo con el serotipo. En un estudio de seguimiento de 1.666 niños en que se evaluó la relación entre medias geométricas de los títulos de anticuerpos (MGT) contra los serotipos 6B, 19F y 23F y el riesgo de otitis causada por esos serotipos, o por el serotipo 6 A, se verificaron grandes diferencias en los títulos protectores. La protección contra el serotipo 19F fue baja cuando comparada con la protección contra el serotipo 6B¹⁹ y la vacuna conjugada no indujo protección cruzada contra el serotipo 19A². En los EUA, actualmente, el serotipo 19A (no incluido en la vacuna PCV7) es uno de los mas importantes serotipos asociados a la resistencia a la penicilina².

Diversos estudios indican que en niños vacunados con vacunas conjugadas ocurre sustitución de los serotipos incluidos en las vacunas que colonizaban las vías respiratorias por otros serotipos de neumococo no incluidos en la vacuna o por otras bacterias como *H. influenzae* no tipificable^{2,8-10,14}. Además, tanto el impacto como la duración de la protección conferida por la inmunidad de las mucosas todavía son poco conocidos y variables para los diferentes serotipos¹⁴⁻¹⁷.

Essos aspectos estan relacionados al impacto de la vacunación, fenómeno de la sustitución de bacterias que colonizan las vias respiratorias, y en relación a la

mejoría en la calidad de vida en niños con OMA y las tasas de resistencia bacteriana^{2,7-18}.

En relación al fenómeno de la sustitución, en un estudio, se verificó que los niños previamente vacunados con la vacuna PCV7 presentaron mayor número de otitis por *H. influenzae* no tipificable¹⁴. Apesar de ese riesgo debemos recordar que las otitis causadas por neumococo son mas graves que las causadas por *H. influenzae* y que la utilización de la vacuna PCV7 en larga escala en los EUA causó beneficios no solo a los niños vacunados, si no también para toda la comunidad, demostrándose claramente que sus beneficios fueron muy superiores al posible riesgo de aumento en las tasas de infección por serotipos de neumococo no incluidos en la vacuna o por otras bacterias de menor patogenicidad y con menor resistencia a los antibióticos².

Además, no se puede olvidar que esa vacuna redujo en mas de 95% la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas en niños menores de cinco años. Las enfermedades neumocócicas invasivas presentan altas tasas de letalidad y secuelas, por ese motivo, la Sociedad Brasileña de Pediatría recomienda la vacuna PCV7 para todo los niños de los 2a 60 meses².

Nuevas vacunas conjugadas

Actualmente, estan en fase adelantada de desarrollo dos nuevas vacunas conjugadas contra el neumococo: una vacuna que contiene 13 serotipos (incluyendo 19A) y otra, que apesar de contener un menor número de serotipos (10) es capaz de proteger contra infecciones por *H. influenzae* no-tipificables^{2,19}.

Esa nueva vacuna, inicialmente compuesta por 11 serotipos de neumococo conjugados a la proteína D derivada de *Haemophilus influenzae* (PCV11-D) fue probada en 4.968 niños randomizados para recibir la vacuna PCV11-D o la vacuna contra hepatitis A, a los 3, 4, 5 y 12 a 15 meses. Durante dos años de seguimiento, que tuvo inicio dos semanas despues de la tercera dosis de las vacunas, fueron diagnosticados 333 episodios de otitis media en el grupo PCV11-D (n = 2.455) y 499 en el grupo control (n = 2.452). La protección conferida por la vacuna PCV11-D contra otitis fue estimada en un 33.6% (IC 95%:20.8 - 44.3%).

La protección contra otitis causadas por los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna PC11-D fue de, aproximadamente, 50%, pero no hubo impacto en la reducción de otitis causadas por otros serotipos. El mayor beneficio de esa nueva vacuna fue la reducción en un 35.3% (IC 95%:1.8 - 57.4) en la tasa de otitis causada por *H. influenzae* no-tipificable¹⁹.

Apesar del beneficio significativo de la vacuna PCV11-D en la reducción de otitis causadas por *H. influenzae* no-tipificables, debemos resaltar que, hasta el momento, no existen datos suficientes para evaluar su impacto en la reducción de enfermedades neumocócicas invasivas en niños y que las formas invasivas de enfermedad neumocócica presentan altas tasas de mortalidad y secuelas en niños menores de cinco años.

Vacunas contra la influenza

De los diversos factores asociados a la mayor incidencia de otitis media aguda (OMA), el antecedente de infección viral desempeña uno de los datos mas relevantes^{1,3,4,20-23}.

Los virus pueden predisponer a la OMA por medio de diversos mecanismos: aumento de la adherencia de bacterias que normalmente colonizan las vías respiratorias, modificaciones en la respuesta inflamatoria y alteración en la función tubaria. Además, ya está comprobado que la presencia de infección viral concomitantemente con una infección bacteriana predispone a cuadros con evolución más prolongada y mayor probabilidad de falla terapéutica^{3, 4, 20}.

Los estudios sobre la eficacia de la vacuna contra la influenza en prevenir la OMA han producido resultados conflictivos²¹⁻²³. En un estudio realizado en Finlandia, con niños menores de tres años de edad que iban a guarderías, Heikkinen y colaboradores (1991) verificaron una reducción de 36% en los episodios de OMA en el grupo de 187 niños vacunados contra la influenza, en comparación con los 187 que recibieron placebo²¹. Resultados semejantes fueron encontrados por Clements y colaboradores (1995) en un estudio semejante realizado en los EUA, en el que la vacuna conteniendo virus inactivados contra la influenza redujo en un 31% la incidencia de OMA en el grupo de 186 niños con edades entre 6 y 36 meses, en comparación con el grupo control²².

Entretanto, Hoberman y colaboradores (2003) no confirmaron esos resultados en un estudio que incluyó 750 niños con edades entre 6 y 24 meses²³. Los motivos para los resultados conflictivos entre los diferentes estudios sobre la efectividad de la vacuna contra influenza en la prevención de OMA en niños probablemente se deba a las variaciones en la ocurrencia de la influenza, el grupo de edad estudiado y el grado de semejanza antigénica entre los virus circulantes y las cepas contenidas en las vacunas. En el estudio en que la vacunación no tuvo ningún impacto en la reducción de la OMA²³, hubo una baja circulación de los virus de la influenza, esperándose un pequeño número de casos de OMA relacionada a esos virus, particularmente, en el segundo año de seguimiento de los niños.

Además, la efectividad de la vacuna parece estar relacionada a la experiencia inmunológica previa de los niños, siendo mayor entre aquellos que responden con mayores títulos de anticuerpos. Como la respuesta a la vacuna depende de la edad, siendo relativamente más baja en lactantes menores, es posible que la inclusión de un mayor número de niños menores de dos años de edad en el estudio en que no hubo impacto de la vacunación en la reducción de la OMA haya tenido un papel relevante en la ausencia de la reducción de OMA^{5,24}.

En los EUA, la vacuna trivalente inactivada de influenza (VTII) está recomendada para niños entre 6 y 24 meses desde 2004^{5,24}; en el año 2007, fue incluida en el calendario de rutina en los EUA para los niños de 6 a 59 meses² y para la temporada de 2008/2009, está indicada para toda la población menor de 18 años de edad, a partir de los 6 meses²⁵. La influenza causa morbilidad e impacto económico sustanciales en niños pequeños, pero su importancia todavía es subestimada en la infancia y había mucha controversia sobre la protección conferida por la vacuna inactivada en niños y sobre la seguridad de la vacuna, particularmente en menores de dos años^{2,24-29}.

En un metanálisis de 14 estudios randomizados y 11 estudios de cohorte, publicados entre 1966 y diciembre de 2004, se pudo evidenciar que la eficacia de las vacunas trivalentes inactivadas de influenza (VTII) en los niños mayores de dos

años fue de 59% (IC 95%:41% - 71%) y la efectividad (protección contra síndrome gripal) de 36% (IC 95%:24% - 46%). En otros estudios, se evidenció que la vacuna inactivada de la influenza protege contra la neumonía y la otitis media aguda ²⁹.

En un estudio publicado recientemente, en que fueron incluídas 579 niños con edades entre 18 y 72 meses con una historia de infecciones respiratorias recurrentes, dos dosis de la vacuna de influenza redujeron la tasa de incidencia de infección respiratoria en 13 a 24%, la tasa de influenza confirmada por PCR en un 50%, y los episodios de OMA en un 57% a 71%, sin embargo, esos beneficios solo fueron observados en la época de mayor circulación de los virus influenza ³¹.

La vacuna contra la influenza contiene solo fracciones antigénicas, por lo tanto, no causa infección; está recomendada para cualquier individuo con mas de seis meses que quiera tener un menor riesgo de contraer la enfermedad, y aunque no presente riesgo para otitis media aguda ^{4,24,25,32}. Hasta recientemente las informaciones sobre su seguridad para niños menores de dos años eran escasas, sin embargo, los datos del programa americano de vigilancia de eventos adversos de las vacunas de los Estados Unidos (*Vaccine Safety Datalink*, USA), con informaciones sobre 45.356 niños con edades entre 6 a 23 meses que habian recibido una o mas dosis de la vacuna de influenza entre 01/01/1991 y 31/05/2003, revelaron que, en ese periodo, no se registró ningun evento adverso grave luego de la administración de 69.359 dosis de la vacuna en los niños menores de dos años ³².

Conclusiones

La vacuna PCV7 reduce en aproximadamente 10% la incidencia de OMA, en hasta 25% el número de consultas, y en 20 a 30% la necesidad de colocación de tubos de ventilación en el oído medio. Independientemente de su papel en la protección contra la otitis, debe indicarse para todo niño con edades entre 2 y 60 meses debido a la protección que confiere contra las formas invasivas de enfermedad neumocócica.

La vacuna contra la influenza puede reducir en un 30% a 50% la incidencia de OMA y protege contra neumonía y las otras complicaciones de la influenza, siendo indicada para todos los niños com mas de seis meses de edad, de preferencia, en el otoño, antes del inicio de la temporada de influenza.

Si ambas vacunas fuesen incluídas en el calendario básico de inmunización, los beneficios para la comunidad serian mucho mayores, debido a la inmunidad colectiva y al impacto en la reducción del uso de antimicrobianos.

Referencias bibliográficas

1. Bricks LF. Therapeutics for upper respiratory infections. In: Sih T, Chinsky A, Eavey R, Godinho R. (Org.). *VIAPO Manual of Pediatric Otorhinolaryngology*. São Paulo: Editora e Gráfica Vida & Consciência, 2006, p. 143-8.
2. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J)* 2006 19; 82(3 Supl): S67-74.

3. Nokso-Koivisto J, Raty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjanen R, Pitkaranta A et al. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J Med Virol.* 2004; 72:241-8.
4. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:815-23.
5. Bricks LF. Crianças saudáveis devem receber a vacina contra influenza? *Pediatria (S. Paulo).* 2004; 26: 49-58.
6. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006; 295:1668-74.
7. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(10):951-8.
8. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(9):1155-64
9. Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 2:S127-31.
10. Straetemans M, Palmu A, Auranen K, Zielhuis GA, Kilpi T. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (11):1235-42.
11. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(1):10-6.
12. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(8):732-8.
13. van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics.* 2006;117(3):603-8.
14. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet.* 2003; 361 (9376):2189-95.

15. Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Makela PH, Kayhty MH. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis.* 2004; 190:545-50.
16. Nurkka A, Lahdenkari M, Palmu A, Kayhty H; FinOM Study Group. Salivary antibodies induced by the seven-valent PncCRM conjugate vaccine in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Vaccine.* 2004; 23 (3):298-304.
17. Bogaert D, Veenhoven RH, Ramdin R, Luijendijk IH, Rijkers GT, Sanders EA et al. Pneumococcal conjugate vaccination does not induce a persisting mucosal IgA response in children with recurrent acute otitis media. *Vaccine.* 2005; 23(20):2607-13.
18. Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005;115:273-9.
19. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugate to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006; 367(9512):740-8.
20. Glezen WP. Prevention of acute otitis media by prophylaxis and treatment of influenza virus infections. *Vaccine.* 2000;19 Suppl 1:S56-8.
21. Heikkinen T, Ruskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145:445-448.
22. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(10):1113-7.
23. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Haralam MA, Byers CJ, Zoffel LM, Fabian IA, Bernard BS, Kerr JD. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290(12):1608-16.
24. Cintra OA, Rey LC. Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(3 Suppl):S83-90.
25. CDC. Influenza activity--United States and worldwide, 2007-08 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57(25):692-7.
26. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1):CD004879.
27. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(2):97-106.

28. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs. 2 doses. *Pediatrics*. 2005; 116: 153-9.
29. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 seasons. *J Pediatr*. 2006; 149:755-762.
30. Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006(5):401-4.
31. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Effects of Influenza Plus Pneumococcal Conjugate Vaccination Versus Influenza Vaccination Alone in Preventing Respiratory Tract Infections in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2008 Jul 11. [Epub ahead of print]
32. Hambidge SJ, Glanz JM, France EK, McClure D, Xu S, Yamasaki K et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA*. 2006; 296:1990-7.
33. DiHeilly SJ, Blade MA, Nichol KL. Safety of influenza vaccinations administered in nontraditional settings. *Vaccine*. 2006; 24(18):4024-7.