



Artículo Valorado Críticamente

## **En menores de 36 meses la primovacunación con una dosis de vacuna gripal atenuada confiere cierta protección frente a la gripe**

M<sup>a</sup> Paz González Rodríguez. Centro de Salud Barrio del Pilar. Area 5. Madrid (España).

Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es.

Alvaro Gimeno Díaz de Atauri. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

Correo electrónico: agimenodatauri@gmail.com.

Términos clave en inglés: influenza vaccines; influenza, human; child

Términos clave en español: vacunas de la gripe; gripe en humanos; niños

Fecha de recepción: 19 de agosto de 2009

Fecha de aceptación: 27 de agosto de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de septiembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 68      doi: vol5/2009\_numero\_3/2009\_vol5\_numero3.12.htm

### Cómo citar este artículo

González Rodríguez MP, Gimeno Díaz de Atauri A. En menores de 36 meses la primovacunación con una dosis de vacuna gripal atenuada confiere cierta protección frente a la gripe. Evid Pediatr. 2009; 5: 68

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009\\_numero\\_3/2009\\_vol5\\_numero3.12.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.12.htm)

EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## En menores de 36 meses la primovacunación con una dosis de vacuna gripal atenuada confiere cierta protección frente a la gripe

M<sup>a</sup> Paz González Rodríguez. Centro de Salud Barrio del Pilar. Area 5. Madrid (España).

Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es.

Alvaro Gimeno Diaz de Atauri. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

Correo electrónico: agimenodatauri@gmail.com.

**Referencia bibliográfica:** Neto HB, Farhat CK, Tregnaighi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G et al. D153-P504 LAIV Study Group. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. *Pediatr Infect Dis. J.* 2009; 28:365-71.

### RESUMEN

**Conclusiones de los autores del estudio:** una dosis de vacuna antigripal viva atenuada (VGVA) protege frente a la gripe en niños no vacunados previamente. Una segunda dosis aumenta la protección, que además se prolonga hasta el siguiente año. Los excipientes no producen efectos secundarios significativos.

**Comentario de los revisores:** en los menores de nueve años, la primovacunación con la vacuna de la gripe se realiza con dos dosis. En este ensayo clínico con una calidad de tres sobre cinco en la escala de Jadad, la eficacia de una dosis de vacuna atenuada (VGVA) en niños de 6 a 36 meses es superior a placebo aunque la eficacia de dos dosis es superior a una. La VGVA no es eficaz en la prevención de la otitis media. Con los datos disponibles sería recomendable seguir utilizando dos dosis en la primovacunación de este grupo de edad.

**Palabras clave:** vacunas de la gripe; gripe en humanos; niños

**In children under 36 months the primary vaccination with one doses of attenuated influenza vaccine dose confers some protection against influenza**

### ABSTRACT

**Authors' conclusions:** one dose of live attenuated influenza vaccine (LAIV) provided clinically significant protection against influenza in young children previously unvaccinated against influenza, 2 doses provided additional protection. Protection after 2 doses in year 1 persisted through a second season without revaccination. LAIV excipients were no a major contributor to reactogenicity.

**Reviewers' commentary:** influenza vaccines are administered as a 2-dose schedule for previously unvaccinated children aged younger than 9 years. In this randomized controlled trial with a score of three over five in the Jadad Scale, the efficacy of one doses of live attenuated influenza vaccine (LAIV) is higher than placebo, although the efficacy of two doses is higher than one. LAIV was showed not efficacy in preventing otitis media. With the available data it would be advisable to follow the vaccination with two doses.

**Keywords:** influenza vaccines; influenza, human; child

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar la eficacia de una o dos dosis de vacuna antigripal de virus atenuados (VGVA) en niños de 6 a 36 meses de edad para prevenir la infección por virus de la gripe. Objetivos secundarios fueron la eficacia de la vacuna para prevenir otitis media aguda e infección respiratoria de vías bajas, así como estudiar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna y la posible relación de efectos secundarios con los excipientes de la vacuna.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorio (ECA) multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.

**Emplazamiento:** hospitalario: 35 centros localizados en Sudáfrica, Brasil y Argentina, realizado durante las épocas gripales de los años 2001 y 2002.

**Población de estudio:** niños sanos de 6-36 meses de edad. Se excluyeron los niños con enfermedades crónicas importantes, inmunodeprimidos o sus familiares, historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna, o cualquier situación que el investigador consi-

derase que podría interferir con los resultados.

**Intervención:** se distribuyeron aleatoriamente (2:2:1:1) 3200 niños en cuatro grupos: dos dosis de vacuna con un intervalo de un mes (VV:944 niños), una dosis de vacuna y una de placebo con suero salino (VPs: 935 niños), dos dosis de placebo con los excipientes de la vacuna (Pe: 468 niños) y dos dosis de placebo con suero salino (Ps: 474 niños). De los 2821 niños (88,2%) que completaron el primer año, 2002 (VV:676, VP: 690, Pe:345, Ps: 342) continuaron con el estudio al año siguiente en el que, según protocolo, se debía administrar una dosis de vacuna a VV y VP (VV-V y VP-V respectivamente), placebo con excipientes a Pe (Pe-Pe) y placebo con salino a Ps (Ps-Ps). Por un error de dispensación se administró placebo con salino a 337 niños de los 676 del grupo VV y vacuna a los 346 del grupo Pe. Debido a estas pérdidas la población de análisis por protocolo en la fase 2 del estudio fue de 1364 niños (42,6% de la muestra inicial). Durante 11 días tras la vacunación se investigaron los posibles efectos secundarios en el primer año y durante 28 días el segundo año. Se extrajo

muestra nasal para cultivo al 4º día del inicio de síntomas compatibles con infección respiratoria u otitis.

**Medición de los resultados:** la eficacia se definió como una tasa de incidencia de la siguiente manera: 1-*Iv*/*Ip* (*Iv* = tasa de incidencia en los que reciben la VGVA; *Ip*: tasa de incidencia en los que reciben placebo). La variable principal para medir la eficacia fue el primer episodio de enfermedad gripal en el que se aisló el virus de la gripe (AG) de un subtipo antigénico similar a los vacunales (AGS) durante el primer año de estudio. Las variables secundarias fueron: AGS durante el segundo año de estudio, AG de cualquier subtipo durante el primer o el segundo año, episodios de otitis media aguda y episodios de infección respiratoria de vías bajas. Se comparó la respuesta inmunogénica entre los grupos VV-V, VP-V y Ps-Ps, tanto el primer año como el segundo. La eficacia y la inmunogenicidad se estudiaron por protocolo (al menos una dosis del tratamiento y seguimiento de al menos 15 días). La seguridad del fármaco se valoró según la aparición de efectos adversos y el análisis se hizo por intención de tratar (al menos una dosis del tratamiento).

**Resultados principales:** en la tabla 1 se pueden ver los resultados.

En resumen, la eficacia de ambas pautas fue superior a la del placebo. Al comparar la administración de dos dosis frente a una, la eficacia fue superior con dos dosis.

La pauta de VV en el primer año tuvo una eficacia frente a la otitis media de 19,3 (IC 95%: -0,4 a 35,1).

**Conclusión:** una dosis de VGVA protege frente a la gripe en niños previamente no vacunados. Una segunda dosis aumenta la protección, que además se prolonga hasta el año siguiente. Los excipientes no producen efectos secundarios significativos. La eficacia de una dosis el segundo año es similar que la del primer año.

**Conflicto de intereses:** los autores no declaran conflicto de intereses.

**Fuente de financiación:** *Wyeth Vaccines*.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la gripe produce un importante número de consultas e ingresos con una tasa de ataque elevada en niños. Por ello se ha sugerido la vacunación universal, especialmente en los menores de dos años<sup>1</sup>. Ésta se realiza con vacunas inactivadas de administración parenteral (VGVI) y atenuadas de administración intranasal (VGVA)<sup>2</sup>. La VGVA es de fácil administración y hay estudios que confirman su eficacia, incluso superior a la VGVI sobre todo en cepas antigénicamente diferentes<sup>3</sup>. En ambos casos la primovacunación en los menores de nueve años se realiza con dos dosis, con el objeto de aumentar la eficacia. Sin embargo, en algunos estudios se ha descrito un bajo cumplimiento (50%), por lo que la utilización de una dosis contribuiría a facilitar el mismo, reduciendo además los costes.

**Validez o rigor científico:** en este ECA se describe el método de aleatorización, pero no como se realizó el

cegamiento. Los grupos al inicio fueron similares, pero no se describen las características de las pérdidas, ni si a los diferentes grupos se les trató por igual, lo cual llevaría a una puntuación de 3 sobre 5 en la escala de Jadad. Se realiza análisis por protocolo, excepto en los resultados de seguridad, concluyendo que la administración tanto de dos dosis como de una es superior a placebo. Al comparar estas entre si, la eficacia de dos dosis es mayor que la de una.

En la prevención de la otitis media los vacunados con ambas pautas tienen menor incidencia de otitis, no siendo estos resultados significativos. El estudio se realiza en niños de 6 a 36 meses, sin embargo concluye que la VGVA es eficaz y segura en los mayores de dos años, no aportando datos que apoyen esta conclusión en diferentes grupos de edades.

**Importancia clínica:** en un metanálisis<sup>4</sup> que incluye este ensayo, en el análisis por protocolo, la eficacia de dos dosis en comparación con placebo fue del 77%. Si se administra una dosis la eficacia fue del 60%, y en el análisis por intención de tratar de 58%. Así pues, también concluye que tanto una como dos dosis son superiores a placebo para prevenir la gripe, aunque en el metanálisis no compara las dos pautas entre sí.

Una revisión de la Cochrane reciente<sup>5</sup> estudia la eficacia vacunal (prevención de una infección confirmada por influenza) y la efectividad (prevención de una enfermedad similar a la producida por la gripe), encontrando que en menores de dos años la eficacia de la vacuna inactivada fue similar a placebo. En este estudio no se describe la respuesta en los diferentes grupos de edad, por lo que no contribuye a dilucidar con exactitud la edad de la población diana.

En cuanto a la utilidad de la vacuna gripal para prevención de la otitis media los resultados de este estudio demuestran poca eficacia, lo que concuerda con otros estudios<sup>5</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** al no disponer de la VGVA, en nuestro medio se utiliza la VGI, realizando la primovacunación de los menores de nueve años con dos dosis. Aunque la eficacia de dos dosis de VGVA es superior, la utilización de una sola dosis podría ser de utilidad en situaciones de dificultad de cumplimiento. Estudios de coste beneficio podrían ayudar a tomar una decisión acerca de la conveniencia de ampliar la cobertura vacunal o mejorar la eficacia en el grupo seleccionado para la inmunización. Un aspecto importante es la necesidad de disponer de estudios en los menores de dos años para conocer la eficacia y la seguridad de las vacunas gripales en estos niños.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

### Bibliografía:

1.- Bekker A, Chou C, Bernsein HH. Update on universal annual influenza immunization recommendations for children. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21:122-6.

2.- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedara P et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1405-12.

3.- Ambrose CS, Walter RE, Connor EM. Live attenuated influenza vaccine in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006;17: 206-12.

4.- Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials.

*Vaccine.* 2009; 27: 1101-10.

5.- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008.Issue 2; CD004879.

6.- Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 24: 1608-16.

Tabla 1: Eficacia de la vacuna gripal de virus vivos atenuados (VGVA) frente a la gripe confirmada por cultivo (población por protocolo)			
VV/V			VP/V
Año/Cepa gripal	Eficacia frente a PP/P en % (IC 95%)	Eficacia relativa frente a VP/V en % (IC 95%)	Eficacia frente a PP/P en % (IC 95%)
Primer año, n*	944		935
Una cepa antigenicamente similar a las de la vacuna	73,5(63,6 a 81)	37,3 (9,5 a 56,9)	57,7 (44,7 a 67,9)
Cualquier tipo de cepa	72 (61,9 a 79,8)	36 (8,5 a 55,6)	56,3 ( 43,1 a 66,7)
Segundo año, n*	338		684
Una cepa antigenicamente similar a la de la vacuna	73,6 (33,8 a 91,2)	24,1 (-104,2 a 75,7)	65,2 (31,2 a 82,8)
Cualquier tipo de cepa	46,6 (14,9 a 67,2)	0,5 (57,7 a 38,5)	46,4 (21,1 a 63,5)
n* : número de pacientes VV/V: dos dosis de vacuna el primer año/ una dosis de vacuna el segundo VP/P: una dosis de vacuna y una de placebo el primer año/una dosis de vacuna el segundo PP/P: dos dosis de placebo el primer año/una dosis de placebo el segundo .			