

# Efectividad de las actuales vacunas antigripales en pediatría

**Javier González de Dios**

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante  
Universidad Miguel Hernández. Alicante  
Co-director de “Evidencias en Pediatría”  
Asesor Externos del Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP)

# Polémica: vacuna antigripal en pediatría

- ✓ **En EE.UU.** se recomienda la vacunación universal de niños sanos entre 6 y 59 meses de edad
  
- ✓ **En Europa**, a pesar de las recomendaciones de grupos de expertos, los niños son vacunados de forma infrecuente frente a la gripe
  - Sólo Finlandia realiza vacunación universal entre 6 y 35 meses desde el año 2007
  
  - El CAV-AEP no recomienda la vacunación universal en niños sanos. Pero considera que pueden vacunarse si sus padres lo solicitan o su pediatra lo considera oportuno

# RS vacuna gripe en niños sanos

**8 RS**, que por orden cronológico son:

- ✓ **2005.- Negri y cols.** Italia. Publicada en Vaccine
- ✓ **2005.- Jefferson y cols.** Reino Unido. Publicada en Lancet \*
- ✓ **2007.- Manzoli y cols.** Italia. Publicada en Pediatr Infect Dis J
- ✓ **2008.- Jefferson y cols.** Reino Unido. Publicada en Cochrane Library \*
- ✓ **2009.- Rhorer y cols.** EE.UU. Publicada en Vaccine
- ✓ **2011.- Michiels y cols.** Bélgica. Publicada en Vaccine
- ✓ **2011.- Heikkinen y cols.** Finlandia. Publicada en Vaccine
- ✓ **2012.- Osterholm y cols.** EE.UU. Publicada en Lancet Infect Dis

Autor, año	Población	Exposición	Outcome(s)	Búsqueda	Nº y tipo artículos	Criterios calidad
<b>Negri, 2005</b> Italia	Niños sanos ≤ 18 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad	Medline Embase Cochrane 1990-2003	13= 13 ECA	No
<b>Jefferson, 2005</b> Reino Unido	Niños sanos ≤ 16 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad (Hospitalizaciones, muertes, otras)	Medline (1996-2004) Embase (1974-2004) Cochrane Library (a 2004) SCI(1974-2004)	23= 14 ECA, 8 cohortes y 1 casos y controles	Si
<b>Manzoli, 2007</b> Italia	Niños sanos ≤ 18 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad OMA	Medline (1996-2005) Embase (1974-2005) Cochrane Library (a 2005)	21= 21 ECA o cuasi- aleatorizados	SI
<b>Jefferson, 2008</b> Reino Unido	Niños sanos ≤ 16 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad (Hospitalizaciones, muertes, otras)	Medline (1996-2007) Embase (1974-2007) Cochrane Library (a 2007) SCI(1974-2007)	51= 16 ECA o cuasi- aleatorizados y 18 cohortes	SI
<b>Rhorer, 2009</b> ÉE.UU.	Niños sanos ≤ 17 años *	LAIV	Eficacia	MA de 9 ECA (de Wyeth y MedImmune)	9= 9 ECA	Si
<b>Michiels, 2011</b> Bélgica	Niños sanos (< 16 años), adultos, ancianos y comorbilidad	TIV	Eficacia Efectividad	Medline (2006-2011) Cochrane Library (2006- 2007)	29= 11 RS, 1 MA, 14 ECA y 3 ensayos clínicos controlados	SI
<b>Heikkinen, 2011</b> Finlandia	Niños sanos ≤ 5 años	TIV, LAIV	Efectividad Seguridad	No especificado Para TIV= revisión Para LAIV=MA de Rhorer	Para TIV, 10= 1 ECA, 3 cohortes y 6 casos y controles	Descripción detallada
<b>Osterholm, 2012</b> EE.UU.	Niños sanos (< 18 años), adultos ancianos	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad (RT-PCR o cultivo viral para confirmar)	Medline (1967-2011)	31= 17 ECA y 14 observacionales	No

Autor, año	Resultados principales % (IC95%)	Otros resultados	Resultados en ≤ 5 años
<b>Negri, 2005</b>	<p><b>Eficacia</b> (por cultivo, 12 estudios): <b>74%</b> (57-84) TIV (6 ) 65% (45-77) y LAIV ( ) 80% (53-91)</p> <p><b>Eficacia</b> (por serología, 11 estudios): <b>59%</b> (43-71) TIV (6 ) 63% (43-76) y LAIV (5 ) 54% (20-74)</p> <p><b>Efectividad</b> global (18 estudios): <b>33%</b> (29-36) TIV (8 ) 33% (22-42) y LAIV (10 ) 34% (31-38)</p>	<p>No diferencias TIV y LAIV</p> <p>1/3 en la efectividad clínica frente a la gripe</p>	Escasos estudios
<b>Jefferson, 2005</b>	<p><b>Eficacia:</b> TIV (en 8 ECA) <b>65%</b> (47-76), TIV (en 6 cohortes) <b>58%</b> (27-75) y LAIV (4 estudios) <b>79%</b> (48-92)</p> <p><b>Efectividad:</b> TIV (en 6 ECA) <b>28%</b> (22-33), TIV (en 9 cohortes) <b>57%</b> (32-73) y LAIV (12 estudios) <b>38%</b> (33-43)</p>	No diferencias en OMA, ITRI, hospitalización	Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo
<b>Manzoli, 2007</b>	<p><b>Eficacia</b> (18 estudios): <b>67%</b> (51-78) TIV (11) 62% (38-87) y LAIV (7 ) 72% (-11 a 88)</p> <p><b>Efectividad</b> (19 estudios): <b>36%</b> (31-40) TIV (9 ) 45% (33-55) y LAIV (10 ) 35% (30-40)</p> <p><b>OMA</b> (11 estudios): <b>51%</b> (21-71) TIV (6 ) 42% (-16 a 60) y LAIV (5 ) 73% (25-90)</p>	<p>Fuentes de heterogeneidad: edad y calidad estudios.</p> <p>Efectividad se incrementó de un 36% a un 61% (IC95% 49-70) al excluir estudios Rusia</p>	Sólo 3 ECA para < 2 años
<b>Jefferson, 2008</b>	<p><b>Eficacia:</b> TIV (ECA) <b>59%</b> (47-71), TIV (coh) <b>64%</b> (27-75), LAIV (ECA) <b>82%</b> (71-89) y LAIV (coh) <b>44%</b> (9-65)</p> <p><b>Efectividad:</b> TIV (ECA) <b>36%</b> (24-46), TIV (coh) <b>45%</b> (30-58), LAIV (ECA) <b>33%</b> (28-38) y LAIV (coh) <b>37%</b> (31-43)</p>	No diferencias en OMA, ITRI, hospitalización	Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo

Autor, año	Resultados principales % (IC95%)	Otros resultados	Resultados en ≤ 5 años
<b>Rhorer, 2009</b>	<p><b>Eficacia LAIV vs placebo:</b> 2 dosis vacuna (6 ECA) <b>75%</b> (71-79) y 1 dosis (3 ECA) <b>58%</b> (49-66)</p> <p><b>Riesgo relativo LAIV vs TIV:</b> 2 dosis vacuna (2 ECA) <b>0,54</b> (0,42-0,69) y 1 dosis (2 ECA) <b>0,65</b> (0,49-0,88)</p>	Resultados dados por análisis IT y por protocolo (sin diferencias)	No especificado
<b>Michiels, 2011</b>	<p>Niños sanos:</p> <p><b>Eficacia</b> en ≥ 6 años: <b>67%</b> (55-78),</p> <p><b>Efectividad</b> en ≥ 6 años: <b>28%</b> (22-34) y efectividad en &lt; 6 años <b>61%</b> (31-79)</p>	<p>Adultos sanos: eficacia 73% (54-84) y efectividad 30% (17-41)</p> <p>Ancianos eficacia 58% (34-73) y efectividad 41% (27-53)</p>	Escasos estudios
<b>Heikkinen, 2011</b>	<p><b>Efectividad TIV</b> dados en tabla 1 para los distintos estudios (1 ECA, 3 cohortes y 6 casos y controles)</p> <p>Efectividad LAIV referidos a MA de Rhorer</p>	También comentados datos de seguridad para TIV y LAIV	Analizado ECA de Hoberman en < 2 años
<b>Osterholm, 2012</b>	<p><b>Eficacia TIV</b> (en 8 ECA de adultos 18-65 años) <b>59%</b> (51-67)</p> <p><b>Eficacia LAIV</b> (en 9 ECA de 6 meses a 7 años) <b>83%</b> (69-91)</p>	<p>No datos de eficacia TIV en &lt; 18 y &gt; 65 años.</p> <p>No datos de eficacia LAIV en 8-17 años, 18-65 años y &gt; 65 años</p>	Si datos para LAIV, no TIV

# Beneficios



## **EFICACIA:**

- En TODAS las RS es eficaz en la infancia
- Eficacia TIV oscila entre 58 y 65%
- Eficacia LAIV oscila entre 48 y 82 %
- Eficacia algo mayor para LAIV que TIV
- Eficacia mayor con 2 dosis que con 1 dosis
- Escasos estudios para permitir adecuada evidencia en < 2 años
- Heterogeneidad significativa con edad y calidad estudios:
  - Eficacia aumenta con edad: mayor en  $\geq 6$  años que < 2 años
  - Eficacia aumenta al excluir ciertos estudios
- Eficacia dependiente virus gripales predominantes y tasa de ataque

# Beneficios



## **EFFECTIVIDAD:**

- En TODAS las RS es efectiva en la infancia
- Efectividad TIV oscila entre 28 y 61%
- Efectividad LAIV oscila entre 33 y 38 %
- Efectividad similar para LAIV y TIV
- Eficacia mayor con 2 dosis que con 1 dosis
- No indicada en ficha técnica LAIV en < 2 años
- Heterogeneidad significativa con edad y calidad estudios:
  - Efectividad aumenta con edad: mayor en  $\geq 6$  años que < 2 años
  - Efectividad aumenta al excluir ciertos estudios
- Efectividad dependiente virus gripales predominantes y tasa de ataque



# Riesgos

✓ **EFECTOS ADVERSOS:**

- TIV no adyuvada: similar vacunas IM
- TIV adyuvada: pendiente aclarar relación AS03 y narcolepsia
- LAIV: mayor rinorrea, congestión nasal, cefalea, cansancio y sibilancias
- TIV se ha demostrado segura en lactantes de 6 a 23 meses

✓ **ACEPTABILIDAD:** más para TIV (IM) que para LAIV (intranasal)

# Costes

Nichol KL. **Cost-effectiveness and socio-economic aspects of childhood influenza vaccination.** *Vaccine.* 2011; 29:7554-8.

“A variety of studies using different methods and assumptions have assessed the cost-effectiveness of influenza vaccination of children, and many find that vaccination is either cost saving or cost effective”

Prosser LA, et al. **Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years.** *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165:112-8.

“Cost-effectiveness ratios ranged from \$20 000/QALY (age 6-23 months) to \$33 000/QALY (age 3-4 years) for LAIV and from \$21 000/QALY to \$37 000/QALY for TIV for healthy children aged 6 months to 4 years. Inclusion of possible new adverse events for LAIV had varying effects on cost-effectiveness results”

# Recomendaciones para la PRÁCTICA

- ✓ **Beneficios:**
  - En todas las RS la vacuna antigripal es eficaz y efectiva en pediatría
  - Concretando con TIV: eficacia oscila entre 58 y 65% y efectividad oscila entre 28 y 61%
  - Eficacia aumenta con edad: mayor en  $\geq 6$  años que  $< 2$  años
  - Escasos estudios para permitir adecuada evidencia en  $< 2$  años
  
- ✓ **Riesgos:**
  - Efectos adversos TIV similar a las IM; pendiente aclarar relación AS03 y narcolepsia en TIV adyuvada
  
- ✓ **Costes:**
  - Para niños sanos entre 6 meses y 4 años, coste-efectividad TIV oscila entre 21 000 y 37 000\$ por AVAC

# Recomendaciones para la INVESTIGACIÓN

- ✓ Se precisan **más y mejores ECA** sobre vacunas antigripales (principalmente TIV) en lactantes de 6 a 23 meses
- ✓ Se debe **seguir investigando en conseguir mejores vacunas antigripales**: mejor eficacia, efectividad e inmunogenicidad:
  - Adicción de adyuvantes (MF59, AS03)
  - > dosis (0,5 ml) entre 6 y 23 meses
  - LAIV entre 6 y 23 meses
- ✓ **Mejorar la predicción de las cepas vacunales** responsables del brote epidémico