



Vacunación antigripal Beneficios para la madre, el feto y el lactante: “tres por uno”

José A. Navarro Alonso
Servicio de Prevención
Consejería de Sanidad
Región de Murcia



Declaración de intereses

Asistencia económica para congresos de vacunas:

Viaje

Alojamiento

Manutención

Inscripción

Más de más de 30 años implicado en Vacunas



Indice

La vacunación de la embarazada:

- ¿Es necesaria?
- ¿Es útil?
- ¿Es segura para madre-hijo?
- Coberturas y logística
- Conclusiones



¿Es necesaria?

¿Es necesaria?

Embarazada

La gripe en embarazadas sanas conlleva un riesgo incrementado (2 a 5 veces) de enfermedad respiratoria (desde la pandemia de 1918)

Especialmente en tercer trimestre

Motivos:

¿Seguridad de la vacuna?



Cambios inmunitarios (↑respuestas Th2)
Atenuación de inmunidad celular



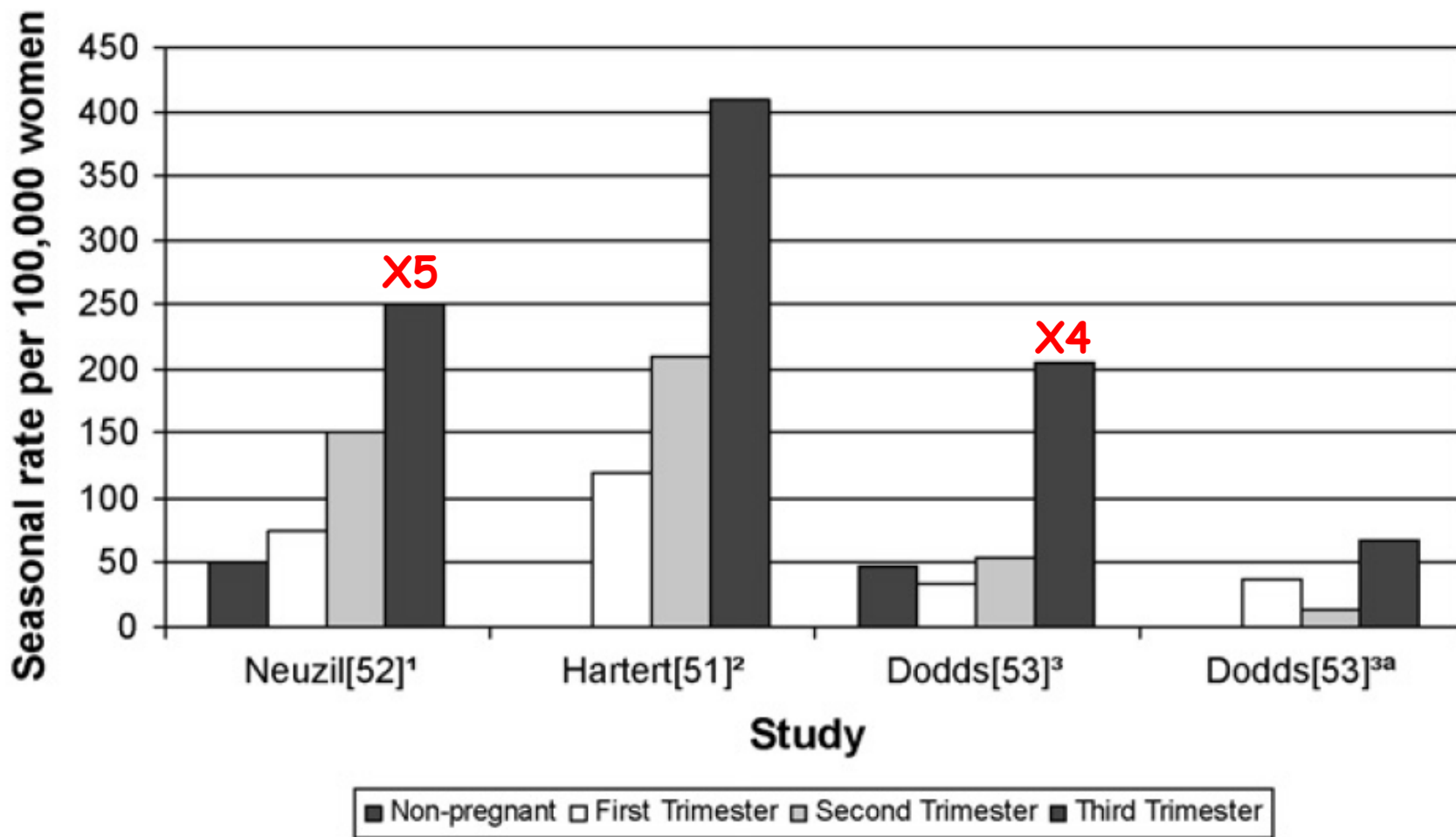
Tolerancia a cuerpo extraño

Aumento del gasto cardiaco
Disminución de la capacidad pulmonar



¿Es necesaria?

Hospitalizaciones atribuibles a gripe en embarazadas sanas durante temporada gripal





¿Es necesaria?

Pandemia gripal A/H1N1 2009 pdm (EEUU)

- Al comienzo de la pandemia hasta un 32% de hospitalización (8% en población general)
- 9% ingreso en UCI
- 20% neumonía
- 5% de las muertes (las embarazadas suponen el 1% de la población americana)
- Entre 4%-13% de las muertes a escala mundial

Blanchard-Rohner G et al. *Vaccine* 2011;29:7542-50

Jamieson D et al. *Lancet* 2009;374:451-458

Rasmussen S et al. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:487-97



¿Es necesaria?

Prematuridad (especialmente en tercer trimestre)

A lo largo de la vida de:

- Incremento de trastornos del desarrollo/comportamiento
- Menores logros educativos
- Aumento discapacidades

Moster D et al. N Eng J Med 2008;359:262-273

Pequeños edad gestacional (RCF). Especialmente en tercer trimestre:

- Obesidad adulta
- Diabetes tipo 2
- ACVA
- Enfermedad cardiaca

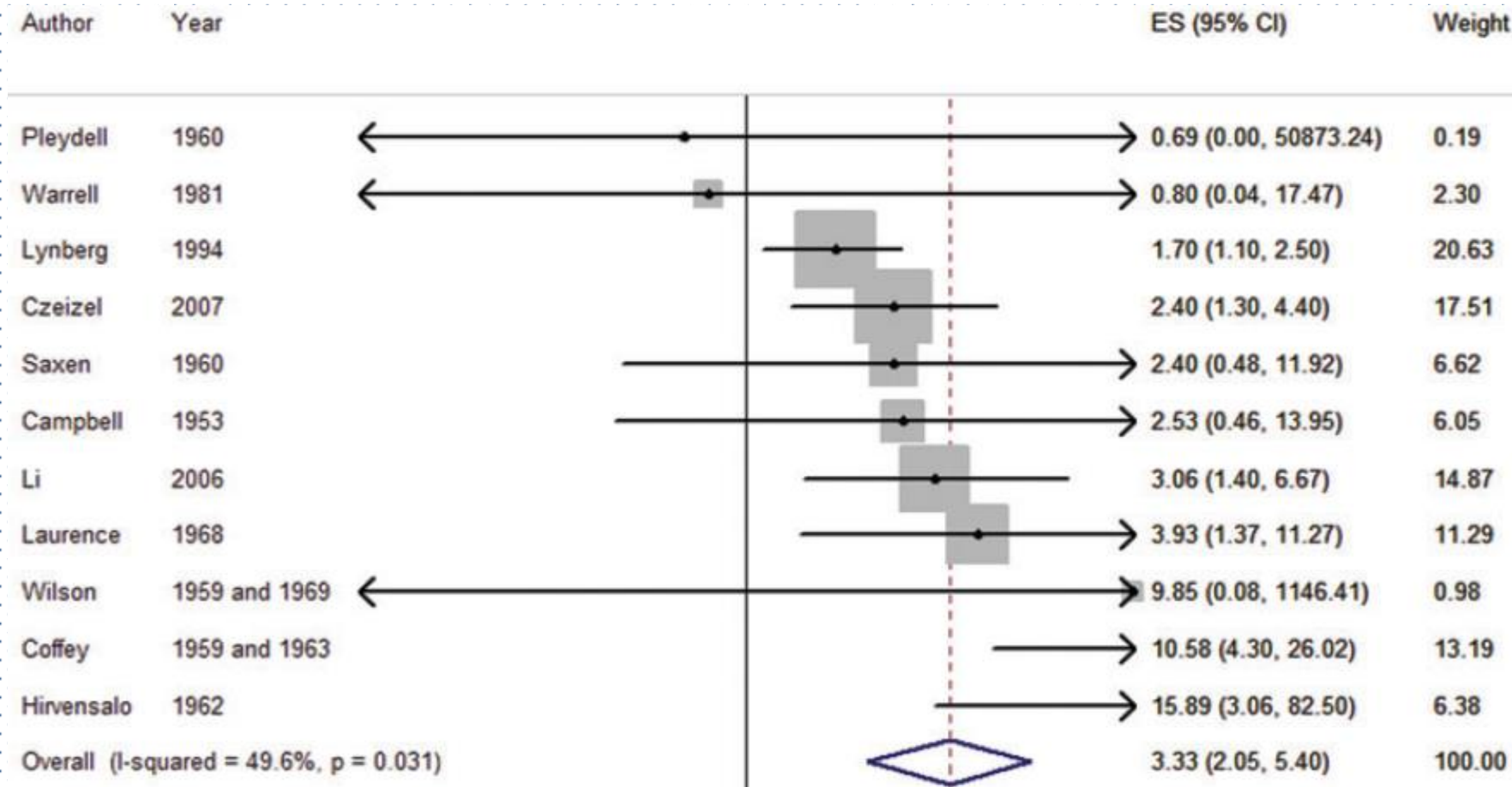
Gluckman P et al. N Eng J Med 2008;359:61-73

RCF: restricción al crecimiento fetal



¿Es necesaria?

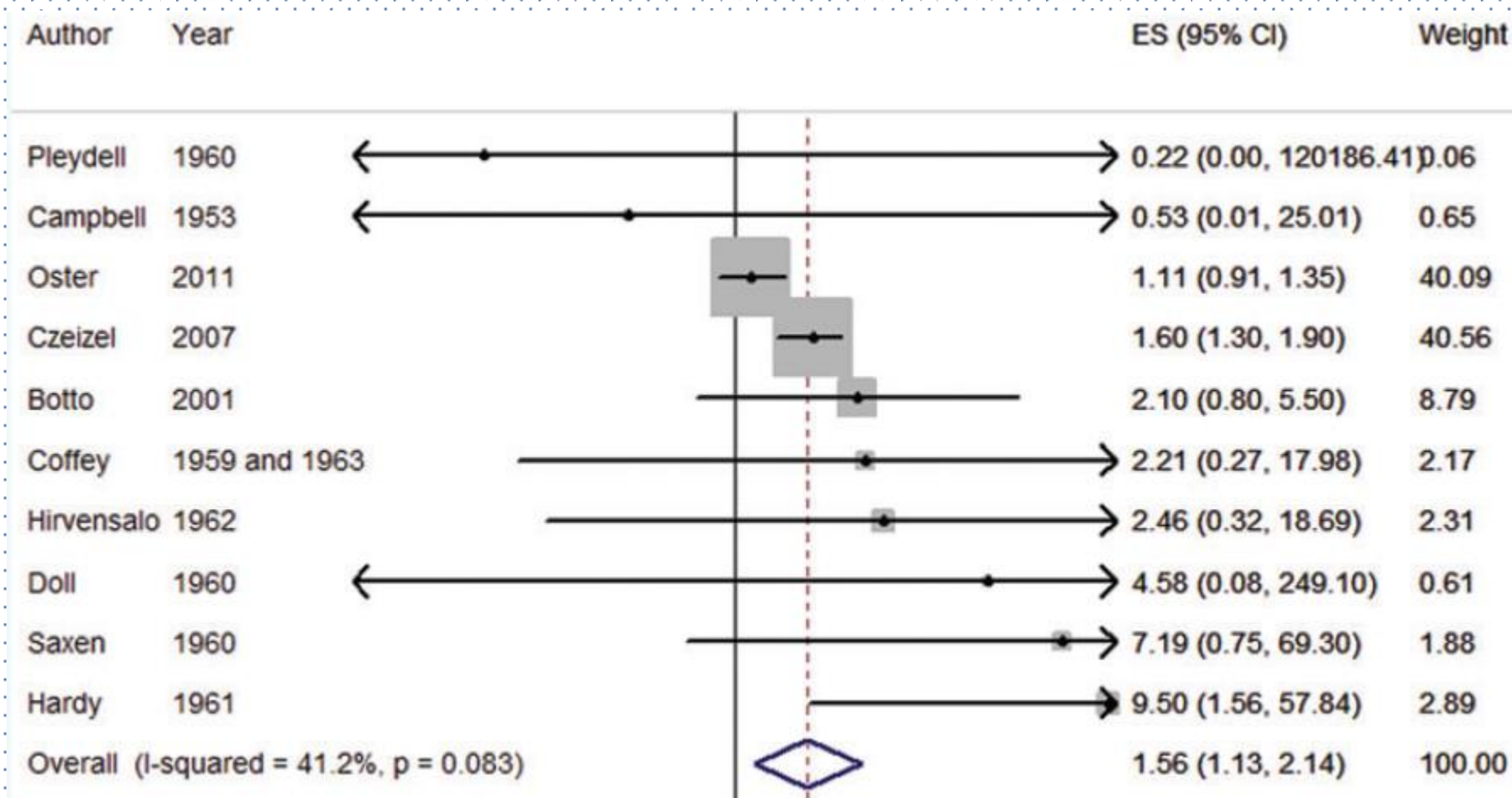
Recién nacido. Revisión sistemática y metaanálisis
Defectos del tubo neural (razón de probal.) tras gripe materna
en 1º trimestre de embarazo



OR: 3.33 (IC 95%:2.05-5.40)

¿Es necesaria?

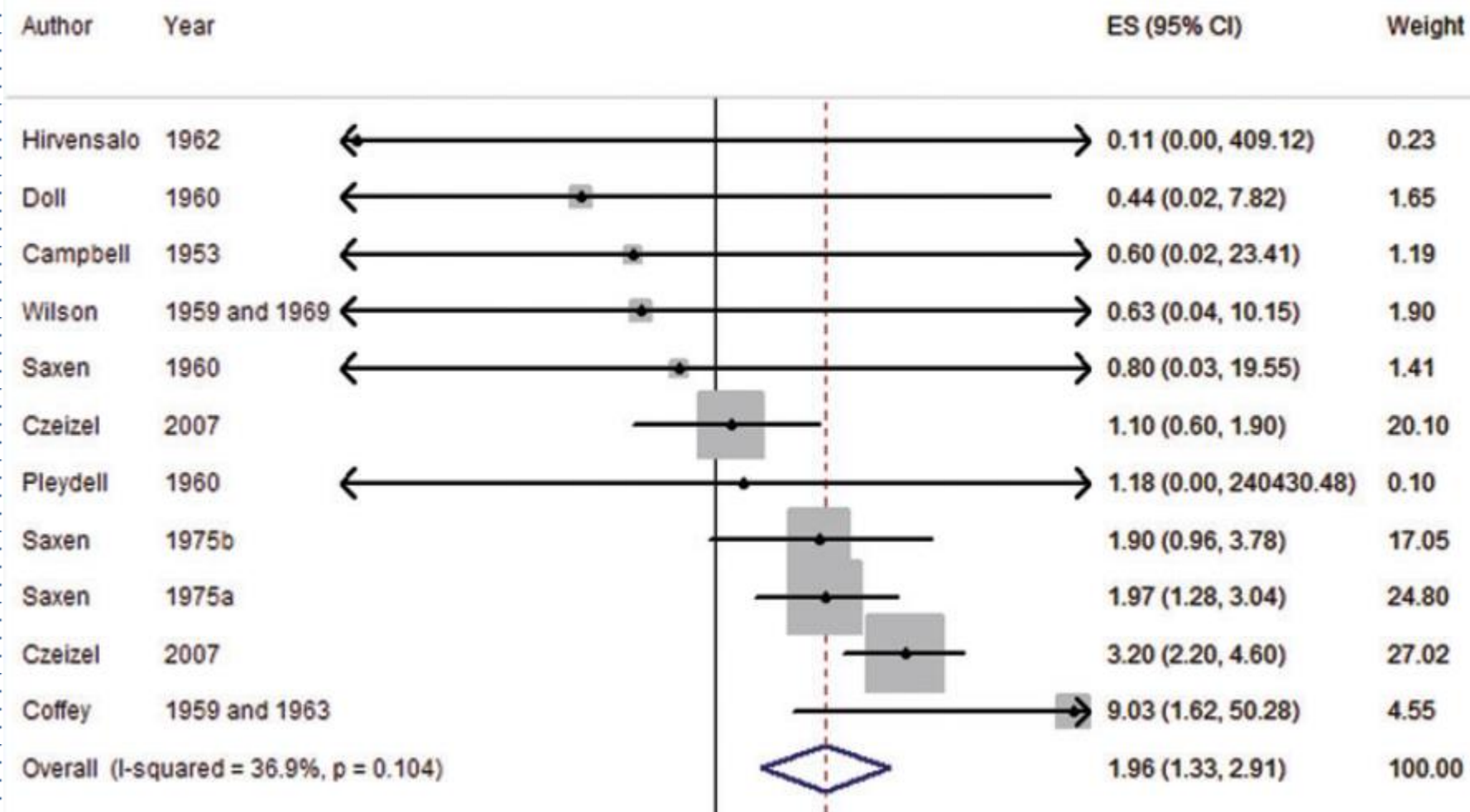
Recién nacido. Revisión sistemática y metaanálisis Cardiopatías congénitas tras gripe materna en 1º trimestre de embarazo



OR: 1.56 (IC 95%:1.13-2.14)

¿Es necesaria?

Recién nacido. Revisión sistemática y metaanálisis
Labio leporino/paladar hendido tras gripe materna en 1º trimestre de embarazo



OR: 1.96 (IC 95%:1.33-2.91)

¿Es necesaria?

Recién nacido y lactante

Tasas de hospitalizaciones atribuibles a gripe/1000 niños. EEUU

Age Group	2000–2001	2001–2002	2002–2003	2003–2004	2000–2004
0–5 mo of age					
Weighted count	20	37	20	103	180
Rate (95% CI)	2.4 (1.0–3.9)	4.3 (2.2–6.6)	2.3 (0.9–3.8)	7.2 (5.3–9.2)	4.5 (3.4–5.5)
6–23 mo of age					
Weighted count	16	22	10	66	114
Rate (95% CI)	0.6 (0.2–1.2)	0.9 (0.4–1.3)	0.4 (0.1–0.7)	1.5 (1.0–2.1)	0.9 (0.7–1.2)
24–59 mo of age					
Weighted count	11	17	2	50	80
Rate (95% CI)	0.2 (0.1–0.4)	0.3 (0.1–0.6)	0.04 (0.00–0.13)	0.6 (0.3–0.9)	0.3 (0.2–0.5)
0–59 mo of age					
Weighted count	47	76	32	219	374
Rate (95% CI)	0.6 (0.3–0.8)	0.9 (0.6–1.2)	0.4 (0.2–0.6)	1.5 (1.2–1.9)	0.9 (0.8–1.1)

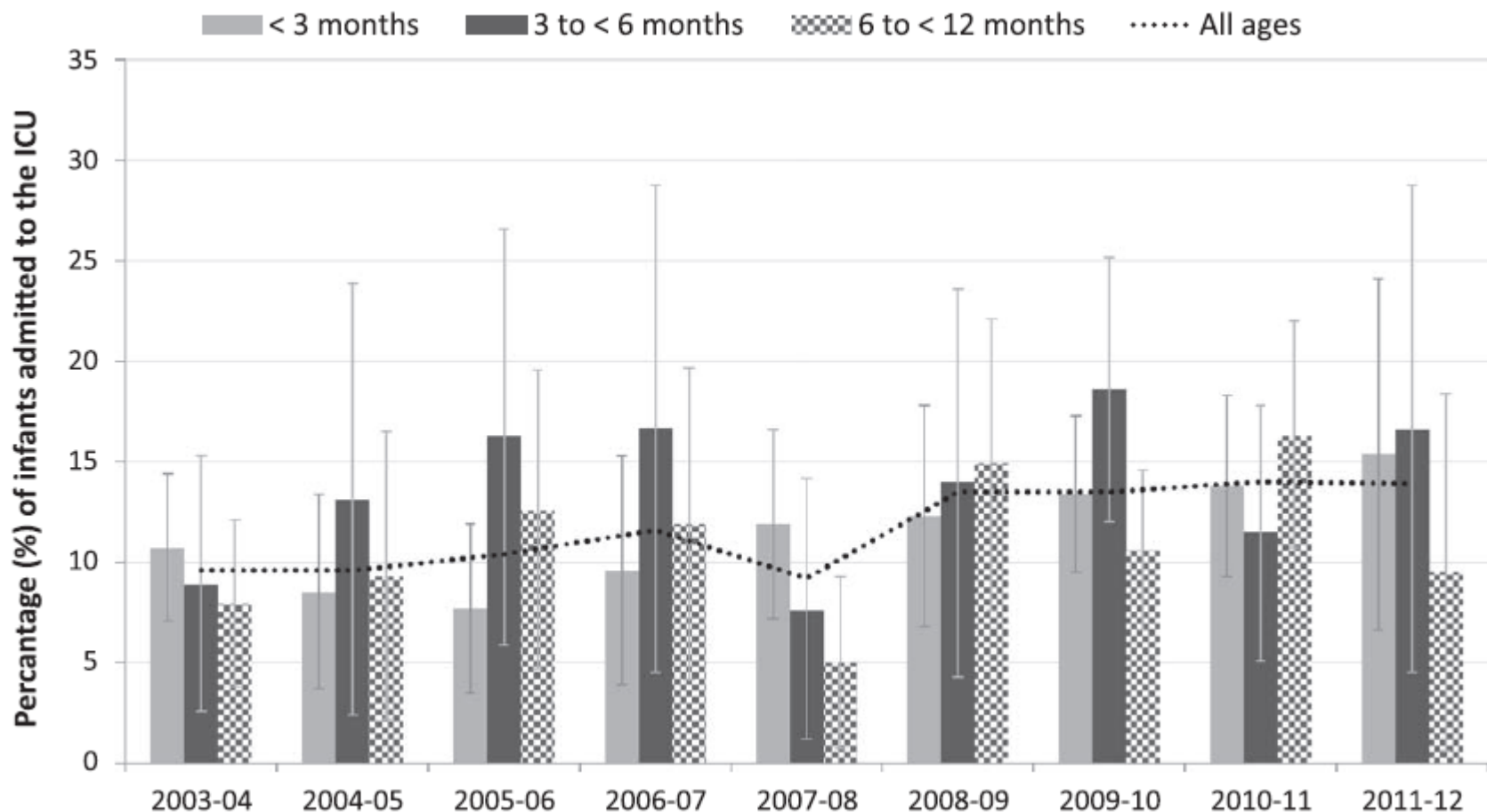
Hospitalizaciones en >65 años: 5.6/1000



¿Es necesaria?

Recién nacido y lactante

Porcentaje de menores de 12 meses ingresados en UCI durante hospitalizaciones por gripe*. EEUU.



* Los menores de 6 meses tienen 40% más de posibilidades de ingresar en UCI respecto de 6-12 m

* El 75% de hospitalizados son lactantes sanos

Chaves S et al. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:912-919



¿Es útil?



¿Es útil?

Embarazada

RCT en 2004 y 2005

Efectividad para reducir enfermedad respiratoria con fiebre

	Efectividad	IC 95%
Cualquier fiebre	35.8%	3.7-57.2
>38°C	43.1%	-9.0,70.3

Zaman K et al. *N Eng J Med* 2008;359:2481-2491



¿Es útil?

Embarazada

RCT en 2011 para mujeres VIH y en 2011 y 2012 para no infectadas
Efectividad para prevenir gripe diagnosticada por PCR

No infectadas por VIH	Infectadas VIH
Efectividad (IC 95%)	Efectividad (IC 95%)
50.4% (14.5-71.2)	57.7% (0.2-82.1)



¿Es útil?

Feto/neonatal "outcomes" durante periodos circulación de virus gripal
RCT en 2004-2005

Variable	Vacuna control	Vacuna gripe	OR ajustado	IC 95%	p
Peso al nacer	2978	3178	193	9-738	0.01
P.E.G.	44.8%	25.9%	0.44	0.19-0.99	0.05
Prematuridad	6.9%	3.5%	0.32	0.05-2.29	0.3



¿Es útil?

Feto/neonatal "outcomes"

Estudio poblacional retrospectivo. 11293 embarazadas. Canadá 2010-2012

Outcome	Maternal vaccination status; no. (%) of infants		Effect of vaccine (v. no vaccine)	
	No vaccine <i>n</i> = 9437*	Vaccine <i>n</i> = 1856*	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
Preterm birth (< 37 wk)	617 (6.5)	92 (5.0)	0.75 (0.60–0.93)	0.75 (0.60–0.94)
Low birth weight (< 2500 g)	461 (4.9)	65 (3.5)	0.71 (0.54–0.92)	0.73 (0.56–0.95)
Low birth weight at term	160 (1.7)	26 (1.4)	0.82 (0.54–1.25)	0.85 (0.56–1.29)
Small-for-gestational age (< 10th percentile)	749 (8.0)	138 (7.5)	0.93 (0.77–1.12)	0.96 (0.79–1.16)
Composite neonatal morbidity variable‡	441 (4.7)	95 (5.1)	1.10 (0.88–1.38)	1.06 (0.85–1.34)



¿Es útil?

Lactantes

No recomendación de vacunación¹ ni de antivíricos en menores de 12 meses de edad

Cocooning: costoso y difícil de implantar

Paso transplacentario de anticuerpos

- Exclusivamente de IgG (IgG1)
- Comienza hacia la semana 16
- Máximo paso a partir de las 5-6 semanas previas al parto
- A la semana 40 mayor concentración que en la madre
- Vida media no mayor de 4-5 meses

¹ Respuesta inmune variable

Chu H et al. *Clin Infect Dis* 2014;59:560-568

Esposito S et al. *Clin Microbiol Rev* 2012;18 (Suppl 5): 85-92

MacDonald N. *Paediatr Child Health* 2014;19:e121-2



¿Es útil?

La vacunación materna es efectiva para evitar infecciones en el lactante:

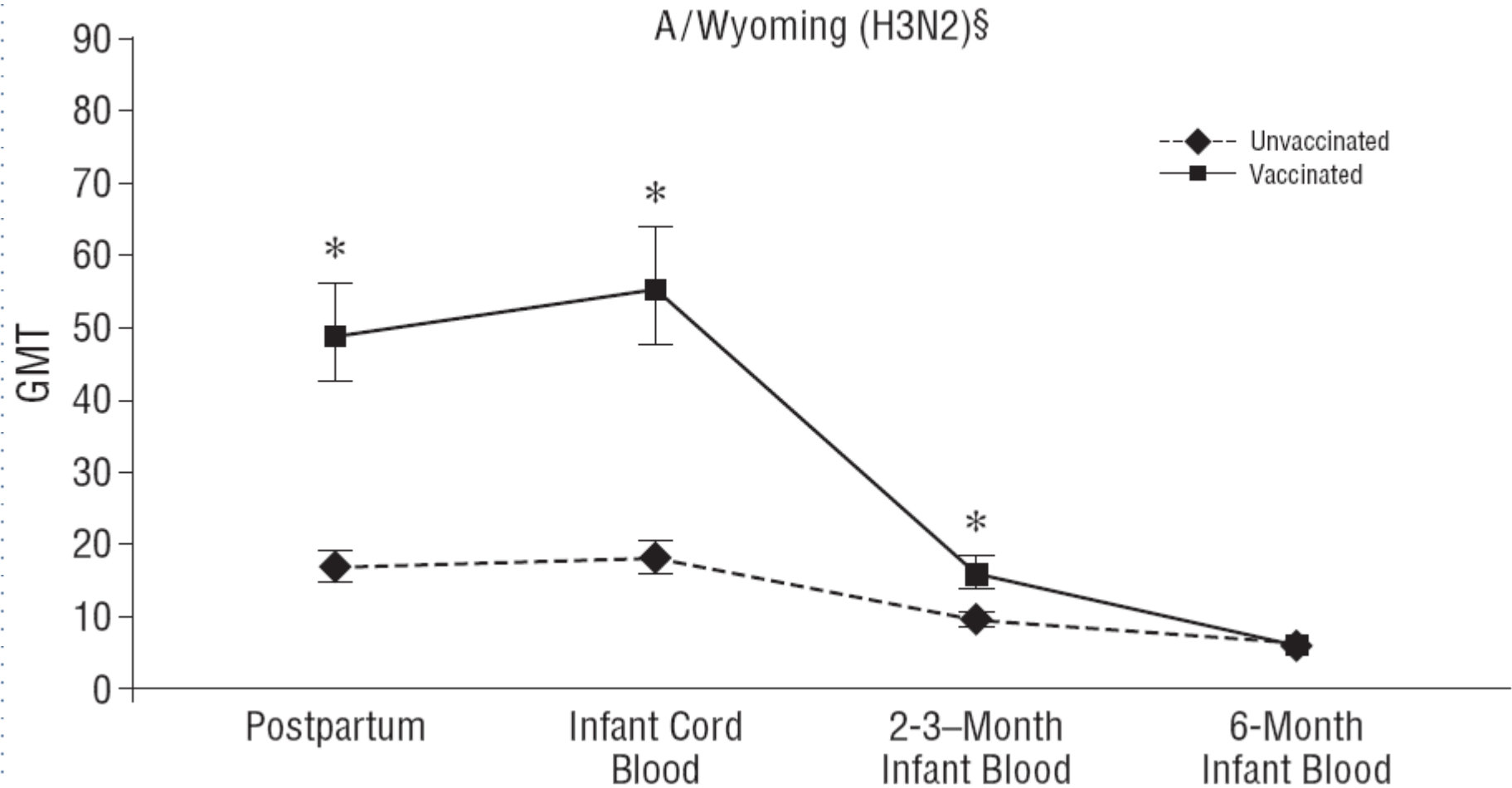
Protección directa (anticuerpos trasplacentarios)

Protección indirecta (menor transmisión madre-hijo)



¿Es útil?

Los títulos de anticuerpos en el lactante van decayendo



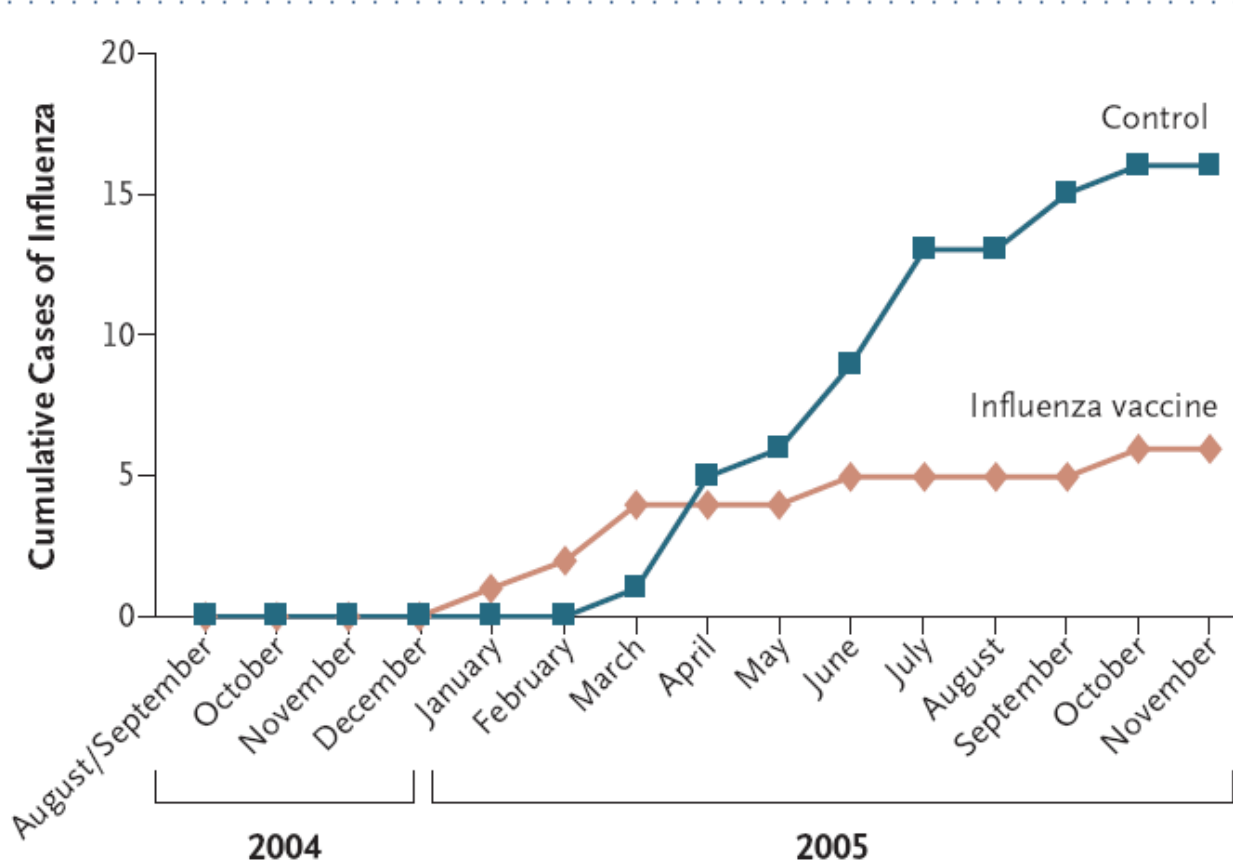


¿Es útil?

Lactantes menores de 6 meses. Bangladesh

RCT en 2004 y 2005

Efectividad para reducir gripe confirmada por laboratorio: 63% (5-85)





¿Es útil?

Menores de seis meses. New Haven (EEUU)

Estudio de casos y controles

Efectividad para prevenir hospitalizaciones por gripe confirmada (2000-2009)

Measure	Subjects aged <6 months
No. (%) of case infants; no. (%) of control infants	
Mother was vaccinated	2 (2.2); 31 (19.9)
Mother was not vaccinated	89 (97.8); 125 (80.1)
Vaccine effectiveness (95% CI), %	
Unadjusted	90.7 (59.9–97.8) ^a
Adjusted ^c	91.5 (61.7–98.1) ^a

Benowitz I et al. *Clin Infect Dis* 2010;51:1355-1361



¿Es útil?

Menores de seis meses. Población india de EEUU
Estudio prospectivo observacional de cohortes
Efectividad para prevenir gripe confirmada (2002-2005)

Predicting Variable	RR (95% CI)	
	Laboratory-Confirmed Influenza	ILI
Maternal vaccination status	0.59 (0.37-0.93)	0.92 (0.73-1.16)

Eick A et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:104-111



¿Es útil?

Menores de seis meses. Sudáfrica

RCT en 2011 para mujeres VIH y en 2011 y 2012 para no infectadas
Efectividad en evitar gripe confirmada por laboratorio

Efficacy End Point	HIV-Uninfected Cohort			P Value
	IIV3 (N=1026)	Placebo (N=1023)	Vaccine Efficacy	
Infants				
RT-PCR–confirmed influenza — no. (%); (95% CI)				
With inclusion of B/Yamagata	19 (1.9); (1.1 to 2.9) [†]	37 (3.6); (2.6 to 5.0) ^{†‡}	48.8 (11.6 to 70.4)	0.01

Madhi S et al. *N Eng J Med* 2014;371:918-931



¿Es útil?

Menores de seis meses. Inglaterra. 2013/2014

Método de screening. 262.081 recibieron la vacuna durante el embarazo

Efectividad en evitar gripe confirmada por laboratorio

	Efectividad	
	Cruda	Ajustada
Prevención de todos los casos de gripe	76% (39-93)	71% (24-89)
Prevención de hospitalizaciones por gripe (< 6 meses)	72% (26-92)	64% (6-86)



¿Es útil?

Se han demostrado los beneficios de la vacunación para la madre y el niño especialmente cuando se administra en el segundo y tercer trimestre del embarazo

WHO. GACVS. 18 October 2013



¿Es segura?



¿Es segura?

Estudios prospectivos, retrospectivos, pasivos postcomercialización y registros específicos de embarazo

Datos robustos de seguridad de vacunas convencionales y adyuvadas

- Complicaciones obstétricas
- Complicaciones fetales

Datos de seguridad incluso en primer trimestre de embarazo

Sheffield J et al. *Obstet Gynecol* 2012;120:532-537

Naleway A et al. *Vaccine* 2014;32:3122-3127

Ahrens C et al. *Pediatr Perinatol Epidem* 2014;28:498-509

Pasternak B et al. *JAMA* 2012;308:165-174

Blanchard-Rohner G et al. *Vaccine* 2011;29:7542-7550

Keller-Stanilowski B et al. *Vaccine* available on line 5 October 2014

WHO. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;47:461-476

ECDC. October 2012

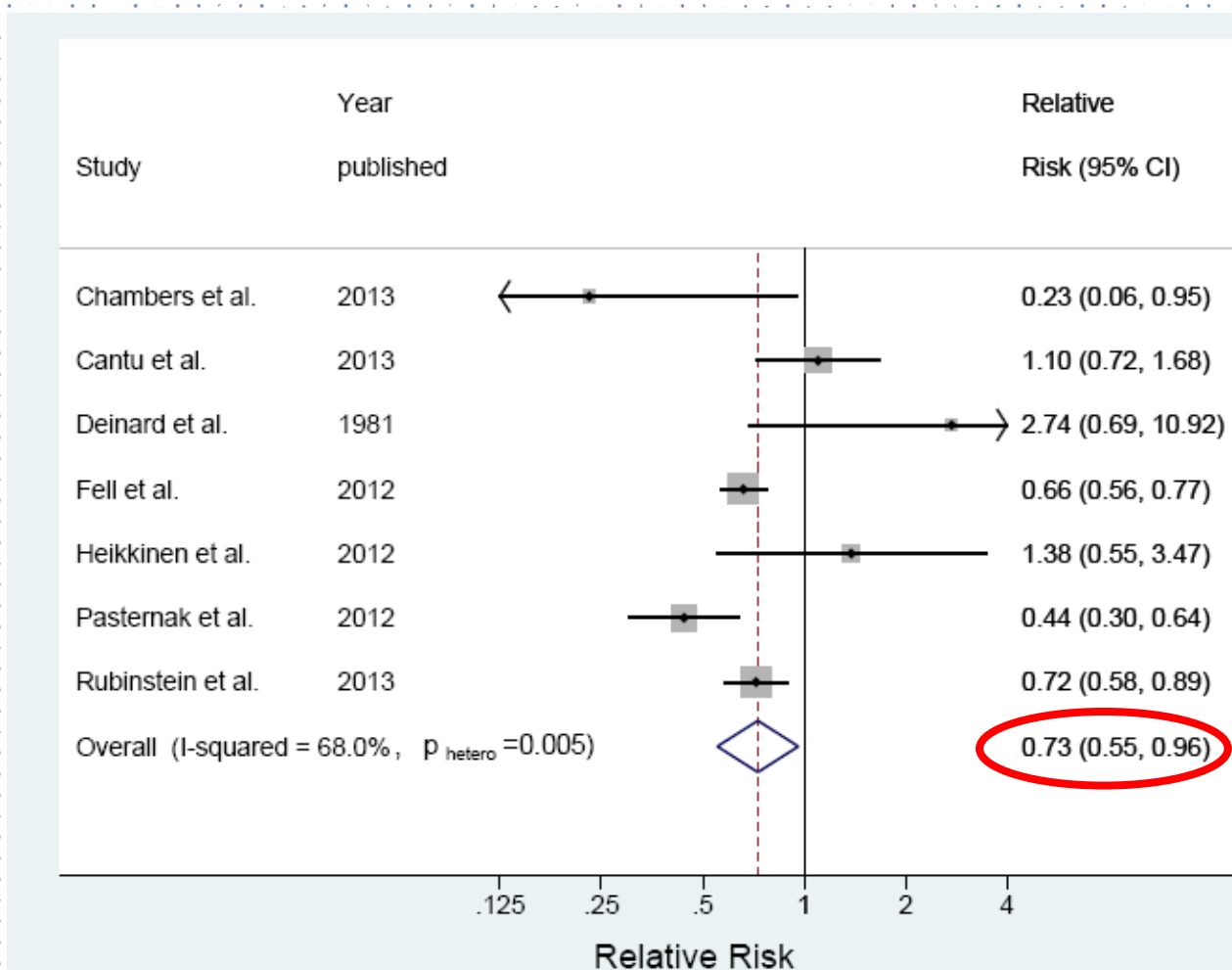


¿Es segura?

Metaanálisis en noviembre 2013 con 7 estudios: 4 de cohortes, 2 retrospectivos de cohortes y 1 transversal

Reducción global de prematuridad en vacunadas

Partos prematuros



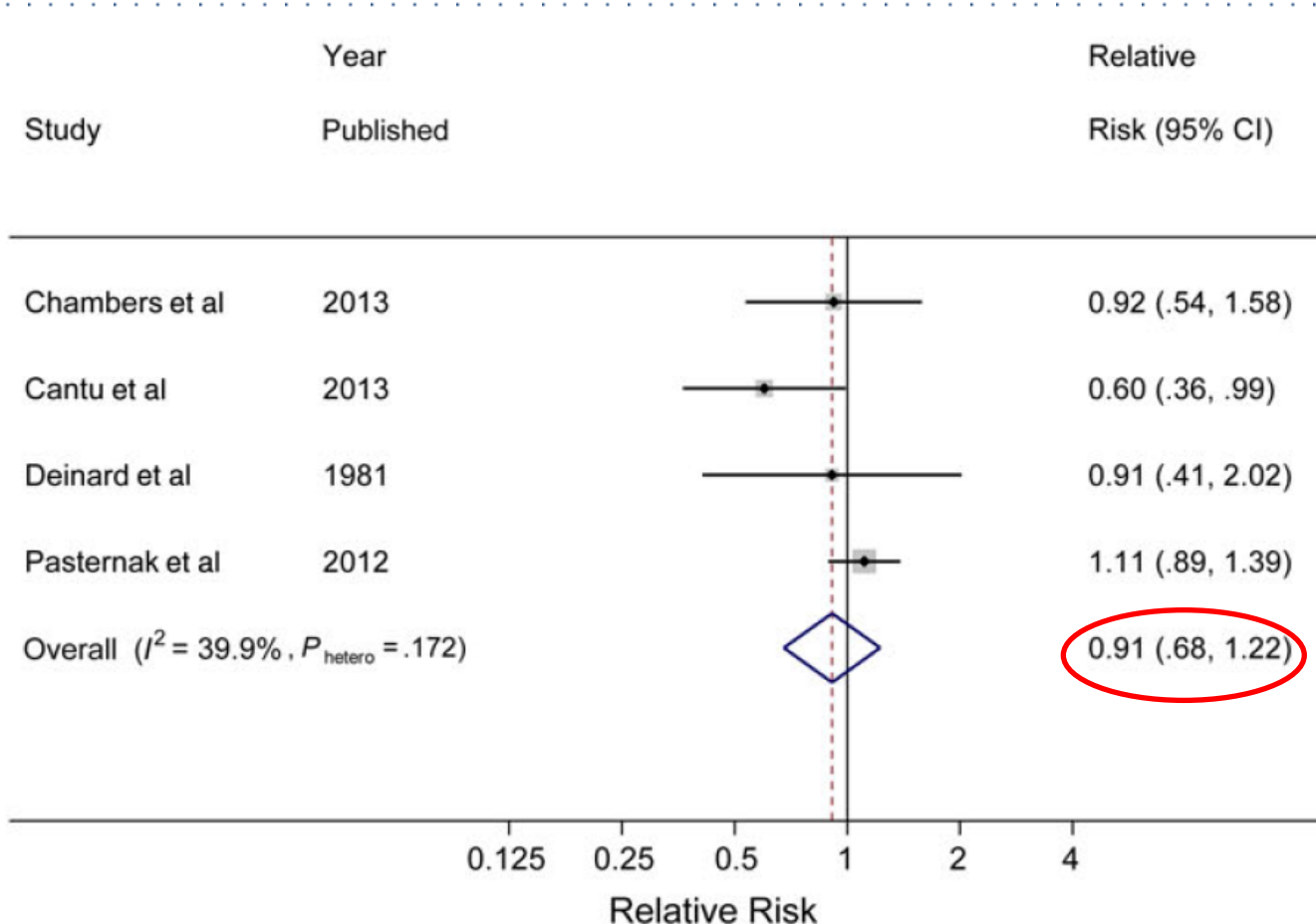


¿Es segura?

Metaanálisis en noviembre 2013 con 7 estudios: 4 de cohortes, 2 retrospectivos de cohortes y 1 transversal

Reducción global de abortos en vacunadas

Abortos





¿Es segura?



Casos y controles entre 2006/07 y 2009/10 con 1619 pares madre/hijo
Cociente de riesgos de prematuridad según momento de la vacunación*

Momento de la vacunación	HR ajustado	
	HR	IC 95%
Cualquier momento	1.37	0.84-2.23
1º T	0.66	0.22-1.97
2º T	1.46	0.74-2.84
3º T	1.53	0.66-3.56

* En 2009/10: HR de 7.81 tras vacunación en cualquier momento del embarazo



¿Es segura?



Casos y controles entre 2006/07 y 2009/10 con 1.619 pares madre/hijo
Cociente de riesgo de pequeño edad gestacional según momento de la vacunación

Momento de la vacunación	HR ajustado	
	HR	IC 95%
Cualquier momento	1.03	0.66-1.62
1° T	0.44	0.15-1.29
2°T	1.53	0.81-2.88
3°T	1.00	0.48-2.09



¿Es segura?



Revisión sistemática en marzo 2014 con 19 estudios¹ para evaluar muerte fetal, malformaciones y aborto espontáneo tras vacunación antigripal materna*

Muerte fetal

Diseño	Vacuna	Adyuvante	Efecto
Retrospectivo	H1N1	AS03	HR: 0.88 (0.66-1.17)
Transversal	H1N1	MF59	OR: 1.44 (0.23-8.90)
Retrospectivo	H1N1	AS03	HR: 1.56 (0.73-3.34)

*Aconsejan estudios relativos a la seguridad en el primer trimestre

¹ 114.863 mujeres vacunadas
384.239 mujeres no vacunadas



¿Es segura?

Revisión sistemática en marzo 2014 con 19 estudios¹ para evaluar muerte fetal, malformaciones y aborto espontáneo tras vacunación antigripal materna*

Malformaciones congénitas Vacuna en primer trimestre

Diseño	Vacuna	Adyuvante	Efecto
Retrospectivo	H1N1	AS03	OR: 1.04 (0.85-1.28)
Prospectivo	H1N1	MF59	OR: 0.79 (0.13-2.64)
Retrospectivo	TIV	-	HR:0.67 (0.36-1.26)

*Aconsejan estudios relativos a la seguridad en el primer trimestre.

¹ 114.863 mujeres vacunadas
384.239 mujeres no vacunadas



Políticas de vacunación y coberturas

Políticas de vacunación y coberturas

Recomendaciones

Centers for Disease Control and Prevention (1997)
American College of Obstetricians and Gynecologists (2004)
Organización Mundial de la Salud (2005)
European Centre for Disease Prevention and Control (2012)

Momento de vacunación en la Unión Europea

Recommendations for pregnant women	Pre pandemic 2008-09 influenza season (n=27)	Pandemic 2009 -10 influenza season* (n=28)	Post pandemic 2010-11 influenza season (n=28)
Recommended	10	16	22**
No recommendation	17	12	6
Any trimester	-	-	9
Either 2 nd or 3 rd trimester	-	-	13
Postpartum if not vaccinated during pregnancy	-	-	1

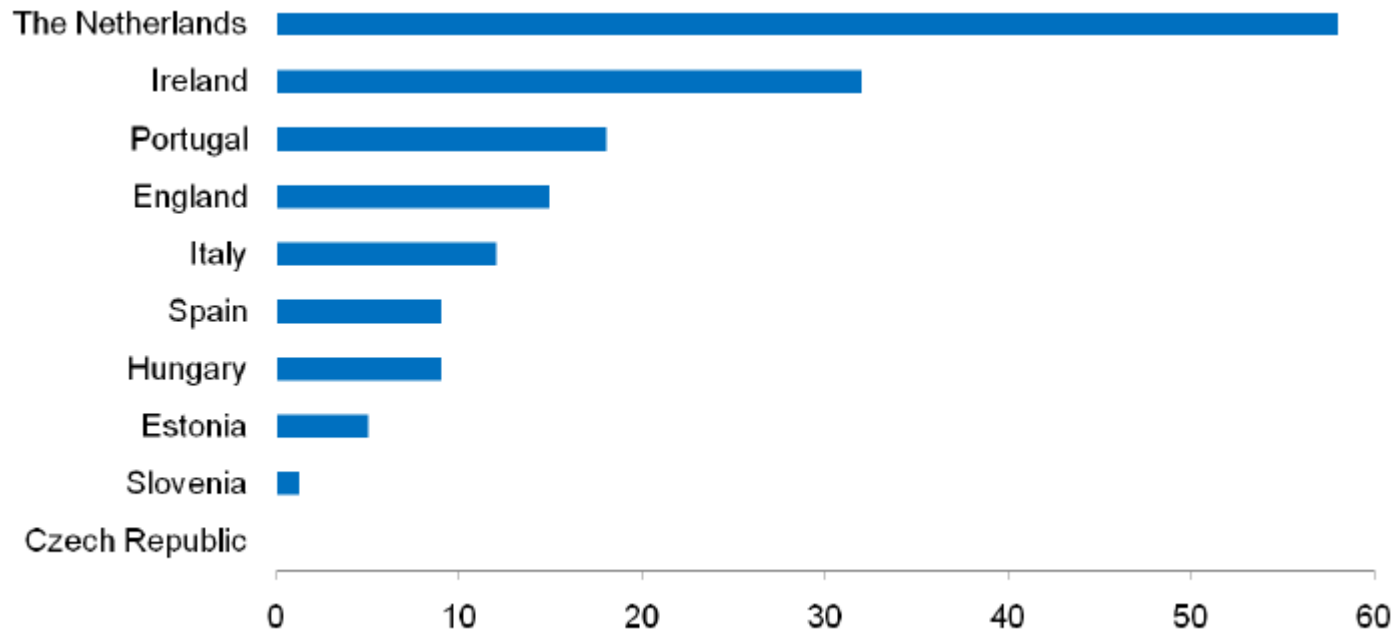


Políticas de vacunación y coberturas

Inglaterra: 39,8% (2013/14)

Estados Unidos: 52,2% (2013/14)

Unión Europea (H1N1 2009)





Políticas de vacunación y coberturas

Coberturas 2013/2014

CCAA	Población	Fuente	Vacunados	%
Andalucía				
Aragón				
Asturias				
Baleares	7.380	CI	923	12,51
Canarias	23.465	Pro Drago	548	2,34
Cantabria				
Castilla y León				
Castilla-La Mancha				
Cataluña				
C. Valenciana	32.994	Progr Seguimiento Embarazo	4.839	14,67
Extremadura				
Galicia				
Madrid				
Murcia				
Navarra				
Pais Vasco				
La Rioja	2.150	TIS	175	8,14
Ceuta				
Melilla				
TOTAL	65.989		6.485	9,8



Conclusiones

- Alta carga de enfermedad gripal grave en embarazada y lactante pequeño
- La vacuna proporciona una protección, variable, en la gestante
- No se dispone de métodos de prevención de la gripe en lactantes
- La vacuna materna proporciona una buena protección en el lactante pequeño
- La vacuna es segura
- Las coberturas de vacunación son bajas
- Es necesario fomentar la vacunación (obstetras, matronas, pediatras, enfermería y Salud Pública)