

Vacunación universal ANTIGRIPAL en Pediatría: ¿sí, no... o todo lo contrario?



Javier González de Dios

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante
Universidad Miguel Hernández. Alicante
Co-director de “Evidencias en Pediatría”



X Jornada de Promoción de Salud y Vacunas

Alicante, 28 febrero 2013

Declaración de conflictos de interés

No tengo ninguna vinculación con la industria farmacéutica, ni he participado en ningún estudio sobre vacuna antigripal

Soy colaborador experto del Comité Asesor de Vacunas de la AEP y miembro del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia

En función de esas dos vinculaciones, he elaborado esta ponencia, fundamentado en el paradigma de la medicina basada en pruebas



Objetivos

❖ OBJETIVO GENERAL:

Revisar los hechos y discrepancias sobre la vacuna antigripal en pediatría

❖ OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Analizar la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna antigripal en niños sanos
- Poner especial hincapié en la EFECTIVIDAD de las vacunas antigripales (principalmente de la vacuna trivalente inactivada)
- Estudiar la efectividad en distintos intervalos de edad: < 2 años, 2-5 años y 6-18 años.
- Intentar responder a la PREGUNTA:

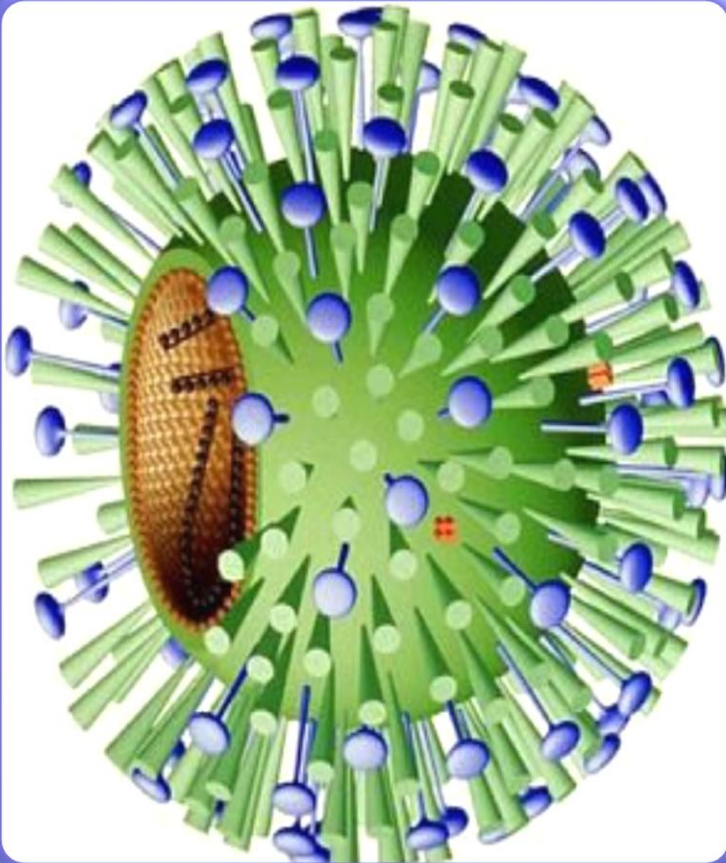
“Vacunación universal en pediatría, ¿si o no?”

Guión

- ❖ **Introducción: un breve recuerdo**
- ❖ **Material y métodos: en busca de las “evidencias”**
- ❖ **Resultados: lo que la “verdad” esconde**
- ❖ **Conclusiones: ahora es cuando la llamamos parda...**

20 min

Introducción



**Un breve
recuerdo**



Historia vacunación antigripal

- ✓ **1960:** US Surgeon General, tras pandemia de gripe 1957-58, recomendó la vacunación antigripal anual en personas ≥ 65 años, con enfermedades crónicas y embarazadas
- ✓ **1964:** ACIP se reafirmó en esta recomendación, aunque hizo constar la ausencia de datos de eficacia
- ✓ **2003:** ACIP aconseja vacunar a niños sanos en EE.UU. entre 6 y 23 meses
- ✓ **2007:** ACIP aconseja vacunar a niños sanos en EE.UU. entre 6 y 59 meses
- ✓ **2010:** ACIP aconsejan vacunación universal a partir 6 meses
- ✓ **2011:** ACIP y AAP se ratifican en EE.UU. Europa sigue dudando...

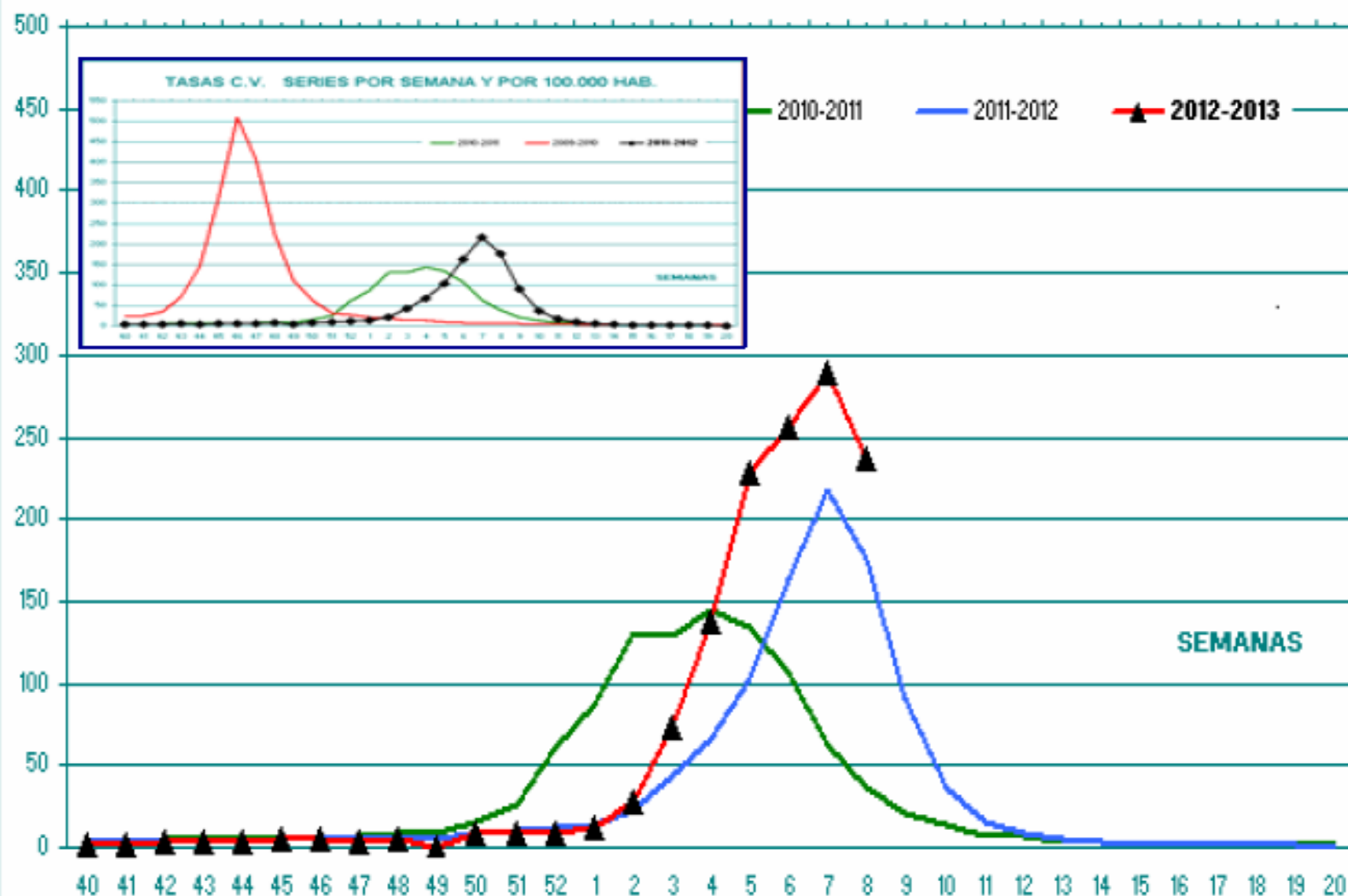
Tipos de vacunas antigripales

- ✓ **Vacuna inactivada trivalente (TIV):** recomendada para todos los individuos ≥ 6 meses. Administración IM.
Tipos:
 - De virus fraccionados
 - De subunidades
 - De subunidades adyuvadas
 - De subunidades virosómicas
- ✓ **Vacuna virus atenuados adaptados al frío (LAIV):** recomendada en individuos sanos entre 2 y 49 años (si mujer, siempre que no esté embarazada). Administración intranasal
- ✓ En EE.UU la TIV disponible desde 1978 y LAIV desde 2003. El 90% de la vacunación se realiza con TIV
En Europa sólo disponible TIV; pendiente comercializar LAIV

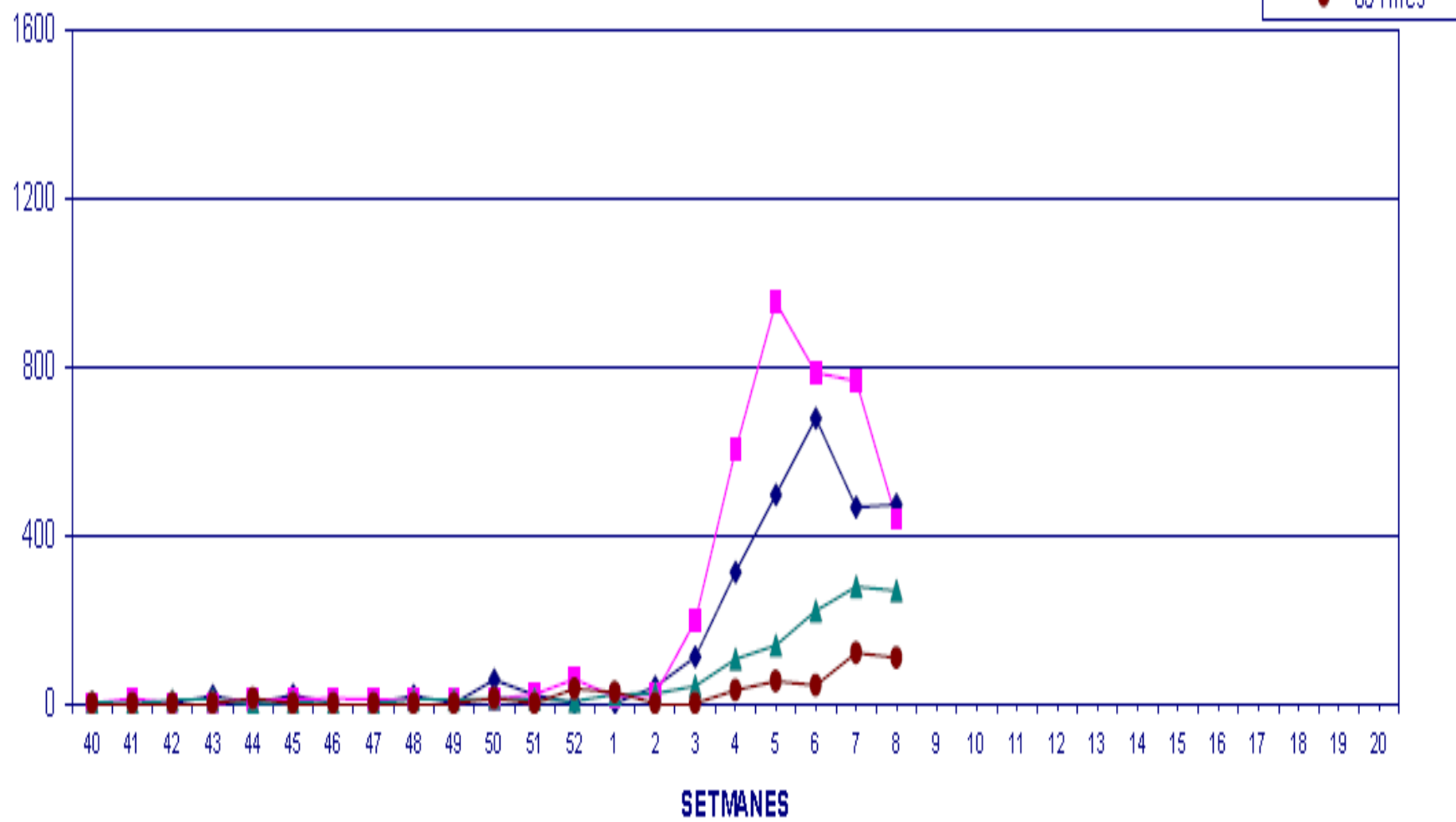
Gripe: impacto sanitario en pediatría

- ✓ Los niños son el **factor fundamental en la cadena de transmisión** de la gripe
- ✓ La incidencia de la gripe es más alta en los niños que en los adultos, con **tasas de ataque** >30-40% en preescolares y escolares
- ✓ La **tasa de hospitalización** por gripe es más alta en los niños que en los adultos
- ✓ La gripe en los niños es motivo de **un elevado consumo de recursos**

TASAS C.V. SERIES POR SEMANA Y POR 100.000 HAB.



Evolució de la taxa d'incidència de grip per 100.000 hab. segons grups d'edat



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

CAV-AEP: recomendaciones 201

El **CAV-AEP recomienda** para la temporada 2012-13 la vacunación en:

- niños > 6 meses y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo
- niños sanos > 6 meses y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo
- adultos en contacto con niños y adolescentes pertenecientes a los grupos de riesgo

El **CAV-AEP no recomienda** la vacunación universal en niños por:

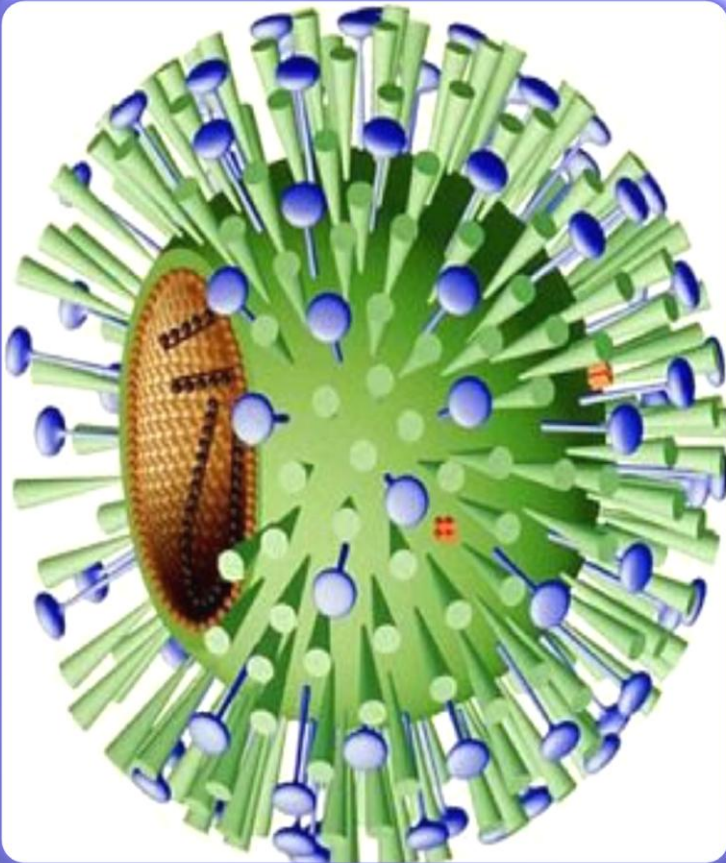
- efectividad y eficiencia: limitada, principalmente en < 2 años
- seguridad: sin datos suficientes en pediatría para su uso anual
- aceptabilidad: inyección IM anual (dos el primer año en < 9 años)

Objetivo de la ponencia

Ante estos datos, el CAV-AEP se planteó **revisar los hechos y las discrepancias sobre este tema**

El **objetivo principal** es responder a la pregunta sobre la efectividad de las actuales vacunas antigripales en España

Material y métodos



**En busca de las
“evidencias”**



¿Medicina basada en la evidencia?

Paso 2: BÚSQUEDA



TEORÍA



Paso 3: VALORACIÓN



Paso 1: PREGUNTA



PRÁCTICA



Paso 4: APLICABILIDAD

Paso 5: ADECUACIÓN

“La MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina”

PREGUNTA: Componentes PEcOt

- ✓ **P (Paciente):** niños sanos, principalmente < 5 años
- ✓ **E (Exposición):** ambas, pero principalmente la vacuna TIV
- ✓ **C (comparación):** frente a ningún tratamiento, frente a placebo o frente a otra vacuna antigripal (> interés)
- ✓ **O (Outcome):** eficacia (reducción de los casos de gripe confirmados por laboratorio, generalmente obtenido de ensayos clínicos) y efectividad (reducción de los casos sintomáticos de gripe o de enfermedades relacionadas con la gripe)
- ✓ **t (tiempo) :** interesante estudiar al menos 2 estaciones gripales, para controlar la variación estacional de virus gripales circulantes



Pregunta clínica estructurada



And the question is...

“ ¿En niños ≤ 5 años, cuál es la efectividad de la vacuna TIV? ”

Paso 1: PREGUNTA



BÚSQUEDA: criterios utilizados

- ✓ **Palabras clave:**
 - P: all child: 0-18 años
 - E: “influenza vaccines” (MeSH term)
 - O: effectiveness, security
- ✓ **Tipos de estudio:** revisiones sistemáticas (con o sin metanálisis), ensayos clínicos (aleatorizados y casi aleatorizados), estudios de cohortes y estudios de casos y controles
- ✓ **Idiomas:** sin restricción
- ✓ **Tiempo:** sin limitación
- ✓ **Fecha de búsqueda:** 10 de abril de 2012 (actualizada febrero 2013)



Fuentes de información

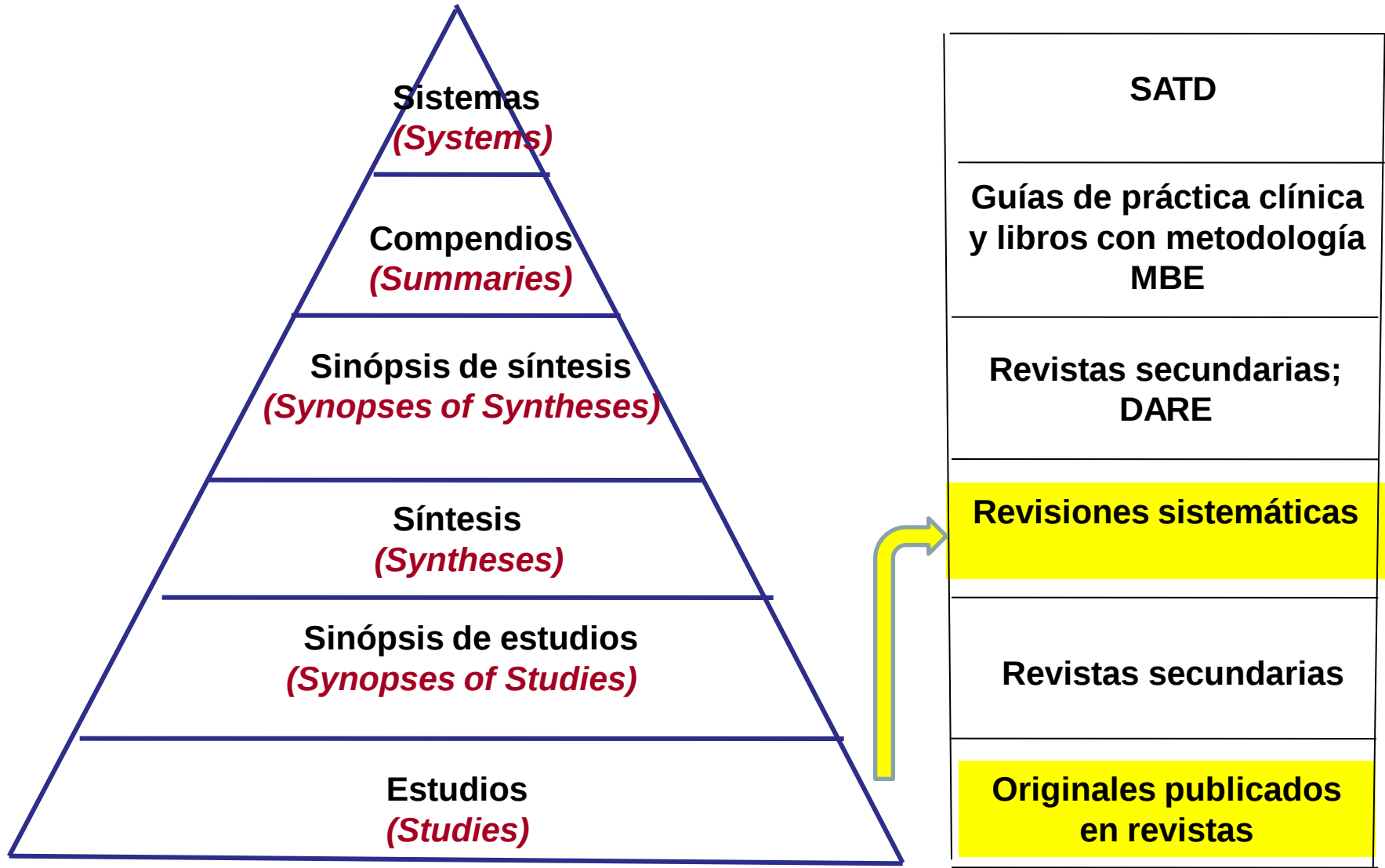
- ✓ **Terciarias:**
 - TRIPDATABASE: 3.208 referencias
 - Especial interés en las RS de Colaboración COCHRANE

- ✓ **Secundarias:**
 - PUBMED: 13.513 referencias. 366 documentos en la sección de Systematic Reviews de Clinical Queries
 - IME / IBECS / MEDES

- ✓ **Primarias:** bibliografía relevante de los artículos seleccionados para su lectura inicial



Pirámide del conocimiento “6S”



VALORACIÓN: recursos principales

- ✓ **Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE):**
 - Fundamentos de MBE
- ✓ **Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe):**
 - Plantillas de lectura crítica de documentos
- ✓ **Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR):**
 - Listas de comprobación para ECA (CONSORT) y RS (PRISMA)
- ✓ **Generic Appraisal Tool for Epidemiology (GATE)**



APLICABILIDAD: en busca validez externa

De la validez interna...:

¿son correctas las conclusiones del estudio para los pacientes que están siendo estudiados?

Para conseguir una buena calidad se deben minimizar los:

Errores aleatorios: por azar

Errores sistemáticos (o sesgos)

.... A la validez externa:

¿son aplicables las conclusiones del estudio para mis pacientes?

Cada estudio está condicionado por sus elementos básicos: población, exposición, comparación, *outcomes* (efectos o resultados) y tiempo de seguimiento (**PEcOt**).



5 conceptos esenciales...

- ✓ Nos interesa más la **diferencia clínicamente importante** que la diferencia clínicamente significativa
- ✓ Muera la “p”, **viva el intervalo de confianza**
- ✓ No caer en el **fundamentalismo metodológico** ni en el **autoritarismo dogmático** que va de la “Roma galénica” a la “Oxford cochranaiana”
- ✓ **Nada hay menos “evidente”** que la medicina basada en la evidencia
- ✓ **No somos** una secta, no somos frikies...



ADECUACIÓN: modelo toma decisiones

Estado clínico y circunstancias

BENEFICIOS

RIESGOS

COSTES

PACIENTES

MÉDICO

INDUSTRIA

Experiencia clínica

**Del uso individual (MBE)
al uso colectivo (ASBE)**

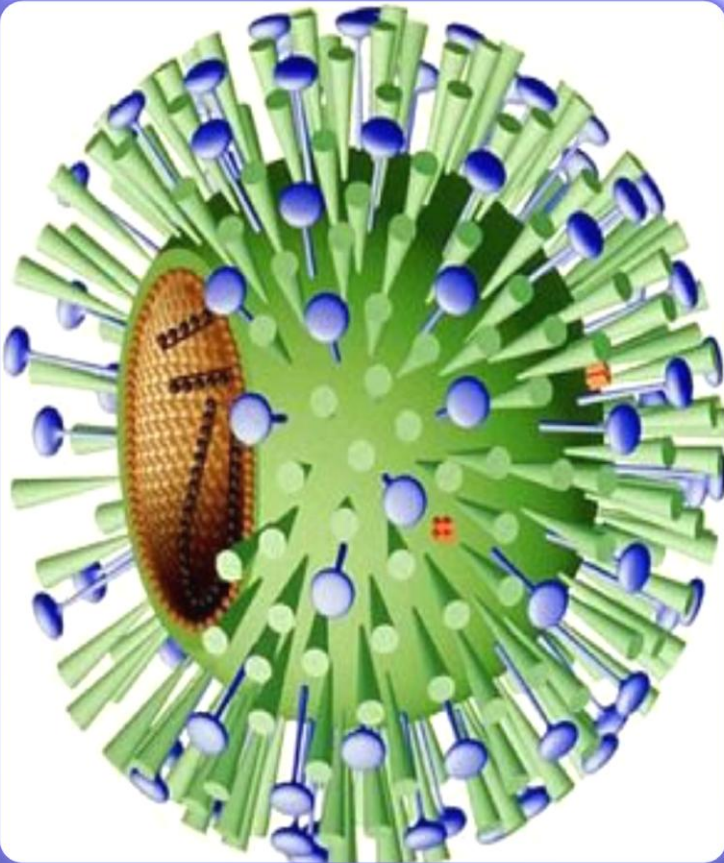
**Evidencia procedente
de la investigación**

**Preferencia y acciones
de los pacientes**

Paso 5: ADECUACIÓN



Resultados



**Lo que la “verdad”
esconde**



RS vacuna gripe en Cochrane Library

- ✓ Jefferson y cols, 2008
“Vaccines for preventing influenza in healthy children”

- ✓ **Otras:**
 - En adultos sanos
 - En ancianos
 - En pacientes con comorbilidad:
 - Asma
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Bronquiectasias
 - Fibrosis quística
 - Enfermedad coronaria
 - Pacientes con quimioterapia por cáncer
 - etc

RS vacuna gripe en niños sanos

9 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
- ✓ **2012.- Jefferson y cols.** Reino Unido. Publicada en Cochrane Library *

Autor, año	Población	Exposición	Outcome(s)	Búsqueda	Nº y tipo artículos	Criterios calidad
Negri, 2005 Italia	Niños sanos ≤ 18 años	TIV, LAIV	Eficacia Efectividad	Medline Embase Cochrane 1990-2003	13= 13 ECA	No
Jefferson, 2005 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
Manzoli, 2007 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
Jefferson, 2008 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
Rhorer, 2009 ÉE.UU.	Niños sanos ≤ 17 años *	LAIV	Eficacia	MA de 9 ECA (de Wyeth y MedImmune)	9= 9 ECA	Si
Michiels, 2011 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
Heikkinen, 2011 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
Osterholm, 2012 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
Negri, 2005	Eficacia (por cultivo, 12 estudios): 74% (57-84) TIV (6) 65% (45-77) y LAIV () 80% (53-91) Eficacia (por serología, 11 estudios): 59% (43-71) TIV (6) 63% (43-76) y LAIV (5) 54% (20-74) Efectividad global (18 estudios): 33% (29-36) TIV (8) 33% (22-42) y LAIV (10) 34% (31-38)	No diferencias TIV y LAIV 1/3 en la efectividad clínica frente a la gripe	Escasos estudios
Jefferson, 2005	Eficacia: TIV (en 8 ECA) 65% (47-76), TIV (en 6 cohortes) 58% (27-75) y LAIV (4 estudios) 79% (48-92) Efectividad: TIV (en 6 ECA) 28% (22-33), TIV (en 9 cohortes) 57% (32-73) y LAIV (12 estudios) 38% (33-43)	No diferencias en OMA, ITRI, hospitalización	Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo
Manzoli, 2007	Eficacia (18 estudios): 67% (51-78) TIV (11) 62% (38-87) y LAIV (7) 72% (-11 a 88) Efectividad (19 estudios): 36% (31-40) TIV (9) 45% (33-55) y LAIV (10) 35% (30-40) OMA (11 estudios): 51% (21-71) TIV (6) 42% (-16 a 60) y LAIV (5) 73% (25-90)	Fuentes de heterogeneidad: edad y calidad estudios. Efectividad se incrementó de un 36% a un 61% (IC95% 49-70) al excluir estudios Rusia	Sólo 3 ECA para < 2 años
Jefferson, 2008	Eficacia: TIV (ECA) 59% (47-71), TIV (coh 64% (27-75), LAIV (ECA) 82% (71-89) y LAIV (coh) 44% (9-65) Efectividad: TIV (ECA) 36% (24-46), TIV (coh) 45% (30-58), LAIV (ECA) 33% (28-38) y LAIV (coh) 37% (31-43)	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
Rhorer, 2009	Eficacia LAIV vs placebo: 2 dosis vacuna (6 ECA) 75% (71-79) y 1 dosis (3 ECA) 58% (49-66) Riesgo relativo LAIV vs TIV: 2 dosis vacuna (2 ECA) 0,54 (0,42-0,69) y 1 dosis (2 ECA) 0,65 (0,49-0,88)	Resultados dados por análisis IT y por protocolo (sin diferencias)	No especificado
Michiels, 2011	Niños sanos: Eficacia en ≥ 6 años: 67% (55-78), Efectividad en ≥ 6 años: 28% (22-34) y efectividad en < 6 años 61% (31-79)	Adultos sanos: eficacia 73% (54-84) y efectividad 30% (17-41) Ancianos eficacia 58% (34-73) y efectividad 41% (27-53)	Escasos estudios
Heikkinen, 2011	Efectividad TIV dados en tabla 1 para los distintos estudios (1 ECA, 3 cohortes y 6 casos y controles) Efectividad LAIV referidos a MA de Rhorer	También comentados datos de seguridad para TIV y LAIV	Analizado ECA de Hoberman en < 2 años
Osterholm, 2012	Eficacia TIV (en 8 ECA de adultos 18-65 años) 59% (51-67) Eficacia LAIV (en 9 ECA de 6 meses a 7 años) 83% (69-91)	No datos de eficacia TIV en < 18 y > 65 años. No datos de eficacia LAIV en 8-17 años, 18-65 años y > 65 años	Si datos para LAIV, no TIV

RS de Negri y cols, 2005

Eficacia (por cultivo, 12 estudios): **74%** (57-84)

TIV (6) 65% (45-77) y LAIV (6) 80% (53-91)

Eficacia (por serología, 11 estudios): **59%** (43-71)

TIV (6) 63% (43-76) y LAIV (5) 54% (20-74)

Efectividad global (18 estudios): **33%** (29-36)

TIV (8) 33% (22-42) y LAIV (10) 34% (31-38)

No diferencias TIV y LAIV

1/3 en la efectividad clínica frente a la gripe ; OK !

Escasos estudios $\leq$ 5 años

RS de Jefferson y cols, 2005

Eficacia: TIV (en 8 ECA) **65%** (47-76), TIV (en 6 cohortes) **58%** (27-75) y LAIV (4 estudios) **79%** (48-92)

Efectividad: TIV (en 6 ECA) **28%** (22-33), TIV (en 9 cohortes) **57%** (32-73) y LAIV (12 estudios) **38%** (33-43)

No diferencias en OMA, ITRI, hospitalización
!! Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo !!

RS de Manzoli y cols, 2007

Eficacia (18 estudios): **67%** (51-78)

TIV (11) 62% (38-87) y LAIV (7) 72% (-11 a 88)

Efectividad (19 estudios): **36%** (31-40)

TIV (9) 45% (33-55) y LAIV (10) 35% (30-40)

OMA (11 estudios): **51%** (21-71)

TIV (6) 42% (-16 a 60) y LAIV (5) 73% (25-90)

Fuentes de heterogeneidad: edad y calidad estudios
Efectividad se incrementó de un 36% a un 61% (IC95% 49-70)
al excluir estudios Rusia
Sólo 3 ECA para < 2 años

RS de Jefferson y cols, 2008

Eficacia: TIV (ECA) **59%** (47-71), TIV (coh) **64%** (27-75),
LAIV (ECA) **82%** (71-89) y LAIV (coh) **44%** (9-65)

Efectividad: TIV (ECA) **36%** (24-46), TIV (coh) **45%** (30-58),
LAIV (ECA) **33%** (28-38) y LAIV (coh) **37%** (31-43)

No diferencias en OMA, ITRI, hospitalización
!! Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo !!

RS de Rhorer y cols, 2008

Eficacia LAIV vs placebo: 2 dosis vacuna (6 ECA) **75%** (71-79) y 1 dosis (3 ECA) **58%** (49-66)

Riesgo relativo LAIV vs TIV: 2 dosis vacuna (2 ECA) **0,54** (0,42-0,69) y 1 dosis (2 ECA) **0,65** (0,49-0,88)

**Resultados dados por análisis IT y por protocolo
(sin diferencias)**

RS de Michiels y cols, 2011

Niños sanos:

Eficacia en ≥ 6 años: **67%** (55-78)

Efectividad en ≥ 6 años: **28%** (22-34) y efectividad en < 6 años **61%** (31-79)

Adultos sanos: eficacia 73% (54-84) y efectividad 30% (17-41)

Ancianos eficacia 58% (34-73) y efectividad 41% (27-53)

Escasos estudios ≤ 5 años

RS de Heikkinen y cols, 2011

Efectividad TIV dados en tabla siguiente para los distintos estudios (1 ECA, 3 cohortes y 6 casos y controles)

Efectividad LAIV referidos a MA de Rhorer

**También comentados datos de seguridad para TIV y LAIV
Para < 2 años analizado ECA de Hoberman**

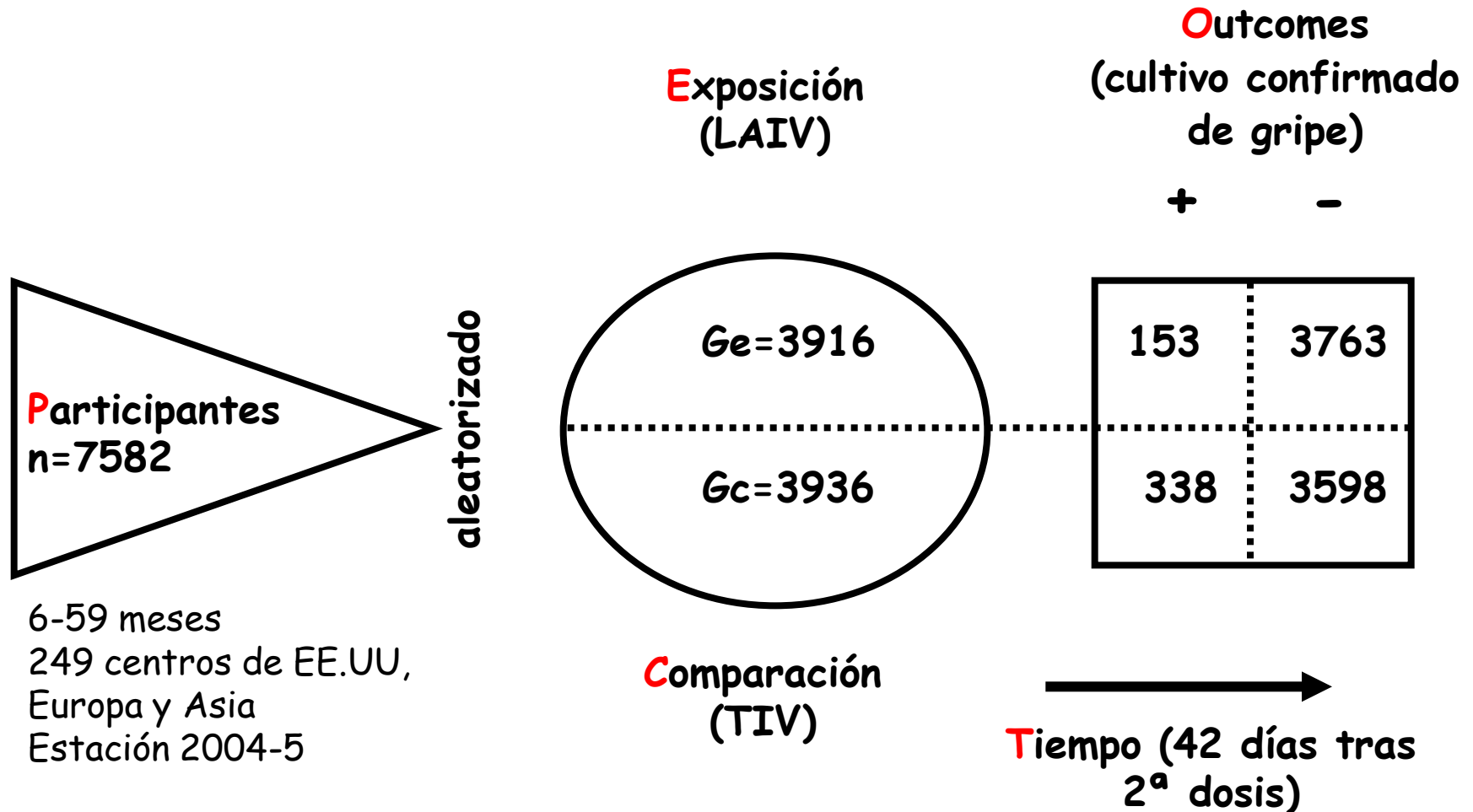
Key features of clinical studies on the effectiveness of inactivated influenza vaccine against influenza A, B, or any influenza in children ≤ 5 years of age

Reference	Season	Country	Age (months)	No. of children (cases/controls) (vaccinees/controls)	Study design	Vaccine effectiveness (95% CI)
Heikkinen et al. [21]	1988–1989	Finland	7–50	187/187	Observational cohort	83% (58–93)
Hoberman et al. [22]	1999–2000	US	6–24	273/138	Randomized controlled trial	66% (34–82)
	2000–2001			252/123		–7% (–247 to 67)
Shuler et al. [23]	2003–2004	US	6–59	290/580	Case-control	49% (30–60)
Szilagyi et al. [24]	2003–2004 2004–2005	US	6–59	74/622 95/647	Case-control	52% (–100 to 90) 7% (–80 to 50)
Eisenberg et al. [25]	2003–2004 2004–2005	US	6–59	288/744 197/1305	Case-control	44% (–42 to 78) 57% (28–74)
Joshi et al. [26]	1999–2007	US	6–59	103/103	Case-control	86% (29–97)
Cochran et al. [27]	2003–2004 2004–2005 2005–2006	US	6–23	213/951 29/124 58/273	Case-control	5% (–80 to 50) –50% (–350 to 50) 59% (1–80)
Heinonen et al. [28]	2007–2008	Finland	9–40	154/456	Observational cohort	A: 84% (40–96) B: 45% (–34 to 78)
Katayose et al. [29]	2002–2008	Japan	6–71	6933/6968	Observational cohort	A: 52% (47–56) B: 59% (52–64)
Kelly et al. [30]	2008	Australia	6–59	48/241	Case-control	A: 82% (21–96) B: 43% (–39 to 77)

GATE: ensayos clínicos

"Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children".

N Engl J Med. 2007; 356:685-96



RS de Osterholm y cols, 2012

Eficacia TIV (en 8 ECA de adultos 18-65 años) **59%** (51-67)

Eficacia LAIV (en 9 ECA de 6 meses a 7 años) **83%** (69-91)

No datos de eficacia TIV en < 18 y > 65 años.

No datos de eficacia LAIV en 8-17 años, 18-65 años y > 65 años

Si datos para LAIV (no TIV) en ≤ 5 años

Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub4.

Vaccines for preventing influenza in healthy children.

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E.

The Cochrane Collaboration, Roma, Italy. jefferson.tom@gmail.com

Abstract

BACKGROUND: The consequences of influenza in children and adults are mainly absenteeism from school and work. However, the risk of complications is greatest in children and people over 65 years of age.

OBJECTIVES: To appraise all comparative studies evaluating the effects of influenza vaccines in healthy children, assess vaccine efficacy (prevention of confirmed influenza) and effectiveness (prevention of influenza-like illness (ILI)) and document adverse events associated with influenza vaccines.

SEARCH METHODS: We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2011, Issue 3) which includes the Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register, OLD MEDLINE (1950 to 1965), MEDLINE (1966 to November 2011), EMBASE (1974 to November 2011), Biological Abstracts (1969 to September 2007), and Science Citation Index (1974 to September 2007).

SELECTION CRITERIA: Randomised controlled trials (RCTs), cohort and case-control studies of any influenza vaccine in healthy children under 16 years of age.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Four review authors independently assessed trial quality and extracted data.

MAIN RESULTS: We included 75 studies with about 300,000 observations. We included 17 RCTs, 19 cohort studies and 11 case-control studies in the analysis of vaccine efficacy and effectiveness. Evidence from RCTs shows that six children under the age of six need to be vaccinated with live attenuated vaccine to prevent one case of influenza (infection and symptoms). We could find no usable data for those aged two years or younger. Inactivated vaccines in children aged two years or younger are not significantly more efficacious than placebo. Twenty-eight children over the age of six need to be vaccinated to prevent one case of influenza (infection and symptoms). Eight need to be vaccinated to prevent one case of influenza-like-illness (ILI). We could find no evidence of effect on secondary cases, lower respiratory tract disease, drug prescriptions, otitis media and its consequences and socioeconomic impact. We found weak single-study evidence of effect on school absenteeism by children and caring parents from work. Variability in study design and presentation of data was such that a meta-analysis of safety outcome data was not feasible. Extensive evidence of reporting bias of safety outcomes from trials of live attenuated influenza vaccines (LAIVs) impeded meaningful analysis. One specific brand of monovalent pandemic vaccine is associated with cataplexy and narcolepsy in children and there is sparse evidence of serious harms (such

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Debemos vacunar frente a la gripe a todos los niños?

Molina Arias M¹, González de Dios J²

¹Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en inglés: influenza vaccines; security; systematic reviews; child, preschool; infant; effectiveness.

Palabras clave en español: vacuna antigripal; seguridad; revisiones sistemáticas; niño; lactante; eficacia.

Fecha de recepción: 12 de noviembre de 2012 • **Fecha de aceptación:** 4 de noviembre de 2012

Fecha de publicación del artículo: 12 de diciembre de 2012

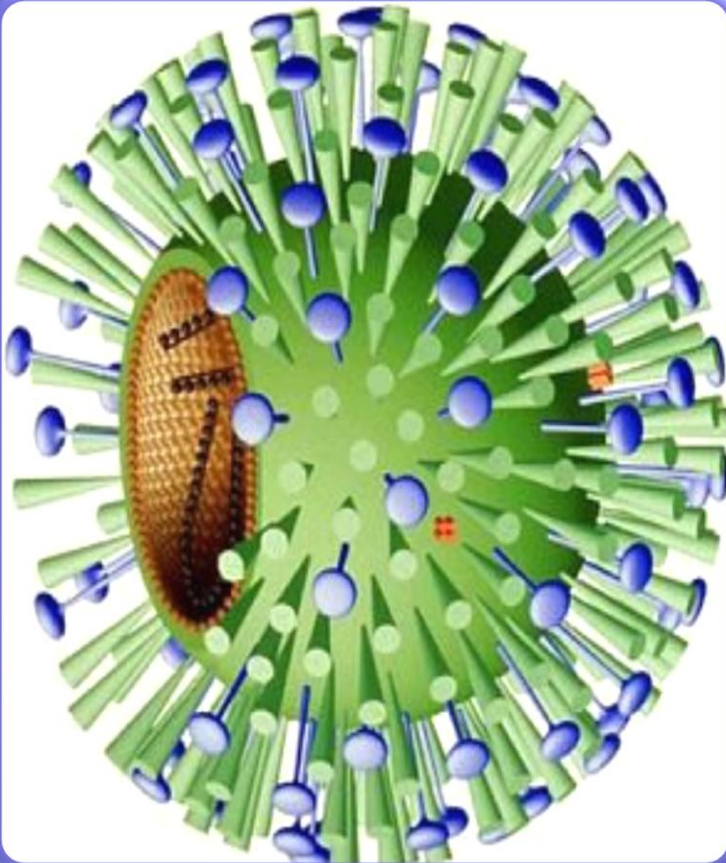
RS de Jefferson y cols, 2012

Eficacia: TIV (ECA) **59%** (41-71), TIV (coh) **64%** (- 11-88),
LAIV (ECA) **80%** (68-87) y LAIV (coh) **44%** (8-65)

Efectividad: TIV (ECA) **36%** (24-46), TIV (coh) **47%** (33-58),
LAIV (ECA) **33%** (28-38) y LAIV (coh) **37%** (31-43)

No diferencias en OMA, ITRI, hospitalización
!! Efectividad TIV en < 2 años similar a placebo !!

Conclusiones



**Ahora es cuando
la llamamos
parda...**



De la “evidencia” a la “práctica”

Estado clínico y circunstancias



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 ≥ 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 ≥ 6 años que < 2 años
 - Efectividad aumenta al excluir ciertos estudios
- Efectividad dependiente virus gripales predominantes y tasa de ataque

Beneficios

✓ **OTROS efectos:**

- OMA: no diferencias en Jefferson, 2005/2008/2012 y si en Manzoli, 2007
- Infecciones tracto respiratorio inferior: no diferencias en Jefferson, 2005/2008/2012
- Hospitalizaciones: no diferencias en Jefferson, 2005/2008/2012

Riesgos

✓ **EFFECTOS 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 LAIV (intranasal) que para TIV (IM)

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 ≥ 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

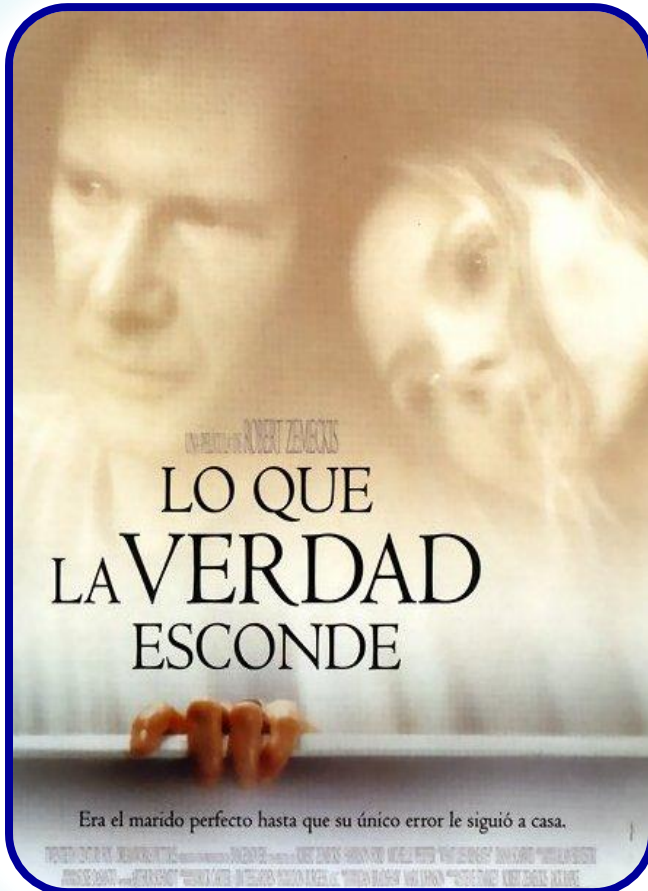
- ✓ Se precisan **más y mejores ECA** sobre vacunas antigripales (principalmente TIV) en lactantes de 6 a 23 meses
- ✓ Se debe **seguir investigando en conseguir mejores vacunas antigripales**: mejor eficacia, efectividad e inmunogenicidad:
 - Adicción de adyuvantes (MF59, AS03)
 - > dosis (0,5 ml) entre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

And the question is...



**“ Vacunación universal en
pediatría:
¿sí o no? ”**

And the answer is...



**“ Ausencia de EVIDENCIA”
no es
“EVIDENCIA de ausencia”**



CONTACTO:

Dr. Javier González de Dios
Department of Pediatrics. Alicante University General Hospital
Miguel Hernández University. Alicante (Spain)

Correo-e: javier.gonzalezdedios@gmail.es

Web: <http://www.evidenciasenpediatria.es/>

Blog: <http://www.pediatriabasadaenpruebas.com/>

Slideshare: <http://www.slideshare.net/jgdedios>

Facebook: <http://www.facebook.com/profile.php?id=1684983984>

Google +: <https://plus.google.com/u/0/>

Twitter: <http://twitter.com/jgdd>

LinkedIn: <http://es.linkedin.com/in/javiergonzalezdedios>

Youtube: <https://www.youtube.com/user/JavierGlezdeDios>

Agradecimiento a los amigos del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia.
y a los compañeros del Comité Asesor de Vacunas de la AEP
Y a Rosa y Encarni, bibliotecarias del HGUA