

Vacuna antigripal tetravalente inactivada en mayores de 75 años

27/09/2016

Respuesta del Experto a ...

Vacuna antigripal tetravalente inactivada en mayores de 75 años

Pregunta

Buenos días, mi pregunta es en relación con la vacuna Tetravalente Gripal Inactivada parenteral (Fluarix tetra) ¿Es recomendable para personas mayores de 75 años? ¿Sería beneficiosa en la campaña de este año? ¿Hay estudios con personas de estas edades?

Muchas gracias

Respuesta de José Antonio Navarro (27 de Septiembre de 2016)

Las vacunas antigripales tetravalentes aparecen en el mercado como respuesta a la posible circulación de un virus B (Victoria o Yamagata), en una determinada temporada gripal, distinto al contenido en la vacuna. Además, la protección clínica ofrecida por una línea no es muy alta, especialmente en la infancia por menores probabilidades de exposiciones previas al virus salvaje.

Por tanto, y teniendo en cuenta que es una vacuna con un perfil de seguridad similar al de la trivalente, la conveniencia de utilizarlas dependerá de:

- a) Grado de concordancia entre la cepa vacunal y la circulante, aspecto que no se conocerá hasta una vez iniciada la circulación del virus salvaje, y
- b) Circulación del virus B durante una temporada específica. A este respecto en los diez últimos años la circulación

predominante ha sido de los tipos gripales A (H1N1 y H3N2).

c) Gravedad clínica de la infección por virus B respecto de los virus H1N1 y H3N2.

Hasta ahora casi ninguna Agencia ^(1,2,3) ha recomendado, desde la perspectiva de los programas poblacionales, el uso preferencial de una tri vs tetravalente, excepto la Public Health Agency de Canadá ⁽⁴⁾ que recomienda preferencialmente la tetravalente solamente en los menores de 18 años.

Se dispone de información de la vacuna tetravalente en adultos ^(5,6).

Referencias

⁽¹⁾ Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra. 23 may 2014

⁽²⁾ American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children. Pediatrics 2016(138): e20165527

⁽³⁾ Groshkopf L et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2016–17 Influenza Season. MMWR 2016;65:5

⁽⁴⁾ National Advisory Committee on Immunizations. Canadian Immunization Guide. New or updated information for 2016-2017

⁽⁵⁾ Greenberg, D et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. Vaccine 2013; 31: 770-6

⁽⁶⁾ Pépin, S et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. Vaccine 2013; 31: 5572-8

Theoretical Basis of the Test-Negative Study Design for Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness

27/09/2016

Sullivan S, Tchetgen E, Cowling B. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (5): 345-53.

Los diferentes estudios sobre la efectividad de la vacuna de la gripe han ido adoptando progresivamente el diseño denominado de test negativo mediante el cual los pacientes que buscan asistencia sanitaria por un proceso con sintomatología gripal se toman como casos si dan positivo al virus de la gripe y como controles si dan negativo.

El diseño de test negativo pretende reducir el sesgo asociado con una posible búsqueda de asistencia sanitaria diferente entre vacunados y no vacunados y la clasificación errónea de casos. En el presente artículo se definen los diferentes sesgos que se pueden presentar con este diseño y se dan indicaciones de cómo evitar o minimizar los sesgos del mismo.

Los autores concluyen que comparando con los estudios observacionales tradicionales, los diseños de test negativo pueden reducir pero no eliminar los sesgos de confusión y selección derivados de un uso diferencial de la asistencia sanitaria entre vacunados y no vacunados, el sesgo de mala clasificación de los casos y puede reducir el recuerdo diferencial de la exposición aunque puede compartir muchas limitaciones de los estudios observacionales tradicionales. Las mayores ventajas de este tipo de diseño son de tipo logísticas (rápidos y baratos) sin grandes preocupaciones

sobre la validez de las estimaciones calculadas.

El estudio viene acompañado de un comentario de Westreich y Hudgens (Westreich D, Hudgens M. Invited Commentary: Beware the Test-Negative Design. *Am. J. Epidemiol* 2016; 184 (5): 354-6) más duro en las críticas al tipo de diseño analizado que el propio trabajo comentado.

El actual trabajo resulta interesante como aproximación a los métodos epidemiológicos de cálculo de efectividad de la vacuna de la gripe.

[\[más información\]](#)

Detectable Risks in Studies of the Fetal Benefits of Maternal Influenza Vaccination

27/09/2016

Hutcheon JA, Fell DB, Jackson ML, Kramer MS, Ortiz JR, Savitz DA et al. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 227-32

Los resultados de algunos estudios recientes han sugerido que la vacunación frente a la gripe en embarazadas podría prevenir la prematuridad. Sin embargo, es difícil realizar un estudio epidemiológico en el que se evalúe los beneficios en el feto de la vacunación materna puesto que el beneficio es verosímil que se produzca únicamente en la pequeña parte de la cohorte de mujeres embarazadas en las cuales el padecimiento de la gripe sea prevenida por la vacuna. La mayoría de las mujeres embarazadas no padecen la gripe durante el embarazo (entre el 5 y 20% de la población adulta) y la efectividad de la

vacunación antigripal es del 50-60% por lo que el efecto podría ser únicamente entre el 2,5-12% de las embarazadas en las que realmente su vacunación consiguiera evitar el padecimiento real de la enfermedad. La plausibilidad de detectar verdaderas diferencias de riesgo entre grupos bajo dichas condiciones se discute raramente.

El objetivo del trabajo es interpretar los estudios en los cuales los beneficios fetales de la vacunación materna son evaluados; esta interpretación se realiza mediante la estimación de las razones de riesgo y tamaños muestrales necesarios para conseguir los resultados ofrecidos por los diferentes estudios epidemiológicos analizados.

Los resultados del estudio demuestran que bajo la mayoría de los escenarios las diferencias plausibles entre grupos son extremadamente difíciles de detectar (razones de riesgo para prematuridad de 0,9 a 1) y requerirían tamaños muestrales no factibles para estudios epidemiológicos prospectivos; por ejemplo, detectar una razón de riesgos de 0,99 (que es lo detectable asumiendo un 5% de tasa de ataque, una efectividad vacunal del 50% y una razón de riesgos de prematuridad del 1,5) requeriría un tamaño muestral de 2,5 millones de mujeres. Los autores concluyen que estos datos sugieren que los grandes beneficios observados mediante la vacunación antigripal en embarazadas en estudios publicados recientemente es difícil que sean causales.

Artículo muy interesante (aunque complejo) que nos centra en un problema sobre los posibles grandes beneficios observados mediante la vacunación de gripe en embarazadas.

[\[más información\]](#)

Invited Commentary: Influenza, Influenza Immunization, and Pregnancy—It's About Time

27/09/2016

Hutcheon JA, Savitz DA. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 176-86.

Comentario sobre dos artículos dedicados a la vacunación de la gripe en embarazadas en este mismo número de la revista (y comentados en esta sección) en el que se explican los sesgos principales observados en los estudios observacionales dedicados a analizar este tema en el que se mezclan la temporalidad del embarazo con la propia estacionalidad de la gripe. Así el denominado “inmortal time bias” se refiere a que un embarazo corto limita las posibilidades de verse expuestos a algo (vacunación) mientras que un seguimiento más largo de lo debido (más allá de las 37 semanas) incluye seguimientos de embarazos que ya no se encuentran a riesgo lo que puede llevar a una sobreestimación del beneficio de la vacuna o daños de la enfermedad.

Los autores presentan un marco para evitar los sesgos relacionados con el tiempo en los estudios de gripe en embarazadas, siendo necesario entre otras cuestiones tener información sobre la circulación del virus de la gripe y el momento del embarazo en el que se vacuna la mujer.

[\[más información\]](#)

Risk of Preterm or Small-for-Gestational-Age Birth After Influenza Vaccination During Pregnancy: Caveats When Conducting Retrospective Observational Studies

27/09/2016

Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Naleway AL, Lipkind H, Sukumaran L, McCarthy NL et al. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 176-86

La vacunación de la gripe está recomendada durante el embarazo; de forma habitual los ensayos preautorización no incluyen embarazadas e incluso cuando lo hacen no se pueden detectar eventos muy poco frecuentes por lo que estudios de seguridad postautorización son necesarios si bien como en todos los estudios observacionales se requiere un cuidado especial de los sesgos potenciales.

El presente trabajo usa datos de 8 bases de datos establecidas en EEUU para evaluar la seguridad de las vacunas y analiza la asociación de la vacuna monovalente H1N1 (MIV) con la prematuridad (<37 semanas) y el bajo peso (< percentil 10). La cohorte incluyó 46.549 mujeres que terminaron su embarazo durante 2009-10 (periodo con tres campañas de vacuna estacional y una pandémica). Las mujeres que se vacunaron con posterioridad a las 37 semanas no se incluyeron puesto que ya no estaban a riesgo de un parto prematuro.

Se encontraron sesgos potenciales en el resultado de los nacimientos de madres vacunadas, entre otros un posible acceso diferencial a las vacunas en función del momento del embarazo,

la naturaleza tiempo-dependiente de la exposición a la vacunación dentro del embarazo (denominado sesgo tiempo-inmortal) referido principalmente a que la duración del embarazo aumenta las posibilidades de recibir la vacunación y confusión por diferencias de base (patologías de base) entre las vacunadas y no vacunadas. De esta forma, se encuentra un fuerte efecto protector de la vacunación sobre la prematuridad (RR=0,79) al ignorar los riesgos potenciales y no se observó efecto cuando se tuvieron en cuenta (RR=0,91, no significativo). Sin embargo no se observaron importantes sesgos en la asociación entre la MIV con el bajo peso. La asociación sólo se mantuvo en las vacunadas en el primer trimestre aunque con un menor RR (0,88 para prematuridad y 0,9 para bajo peso).

Los autores concluyen que la investigación en la que se pretenda evaluar efectos sobre los nacidos después de la vacunación materna debe usar métodos estadísticos para minimizar sesgos potenciales. Los efectos protectores de la vacunación de la gripe en la embarazada quedan atenuados (pero no anulados) tras ajustar por los posibles sesgos.

[\[más información\]](#)

Circulating Influenza Virus and Adverse Pregnancy Outcomes: A Time-Series Study

27/09/2016

Fell DB, Buckeridge DL, Platt RW, Kaufman JS, Basso O, Wilson K. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 163-75.

Estudio de series temporales diseñado para investigar si las tendencias en la circulación del virus gripal está asociada con un cambio en el corto plazo de las tasas de parto prematuro, muertes fetales y muertes perinatales en Ontario durante el periodo 2002 a 2012.

El trabajo realiza una regresión de Poisson y mide la asociación entre los niveles semanales de circulación del virus de la gripe y los resultados descritos. Se tomaron todos los abortos de más de 20 semanas, así como los partos y las muertes perinatales. Se consideraron 3 periodos de riesgo durante el embarazo, la última semana, el último mes y el primer mes; se realizó el análisis en función de la fecha prevista de fecundación.

Se identificaron casi 1,4 millones de embarazos en el periodo de estudio. La tasas de prematuridad (<37 semanas) no estaba asociada con la circulación del virus gripal en la semana previa (ORA=1,01) ni en ninguno del resto de los momentos del embarazo considerados de riesgo; los resultados eran robustos a diferentes especificaciones del modelo y ajustando por factores de confusión. Tampoco se observó asociación entre las muertes fetales y la mortalidad perinatal y la circulación del virus gripal durante la etapa final o el primer mes de embarazo. El estudio no pudo medir resultados de mortalidad con la exposición gestacional al virus de la gripe durante las primeras 20 semanas de embarazo puesto que no se disponía de las fechas de fecundación en muchos de los abortos, por ello sólo se tomaron los abortos de más de 20 semanas.

Los autores concluyen que en esta serie temporal realizada a nivel poblacional, la circulación de la gripe no se asoció con una variación en el corto plazo en las tasas de parto prematuro, muertes fetales o mortalidad perinatal. La mayor limitación del estudio es precisamente su carácter ecológico ya que no se pudo evaluar el riesgo individual por lo que podría darse algún factor de confusión que anulara un posible resultado positivo.

Interesante estudio que tiene su mayor limitación precisamente en su diseño ecológico, no obstante es muy sugerente y hace necesarios mayor número de investigaciones sobre el tema.

[\[más información\]](#)

What Transmission Precautions Best Control Influenza Spread in a Hospital?

27/09/2016

Blanco N, Eisenberg MC, Stillwell T, Foxman B. Am. J. Epidemiol 2016; 183 (11): 1045-54.

Las estrategias de prevención y control de la gripe en el medio hospitalario forman un conjunto por lo que el efecto individual y el valor de cada una de estas medidas no se puede determinar directamente, haciendo difícil discernir las estrategias óptimas. El objetivo del presente trabajo es cuantificar la efectividad de diferentes medidas usadas para el control de la gripe en el medio hospitalario.

Se elaboró un modelo de transmisión de la gripe en un hospital teórico de Ann Arbor (Michigan) durante un año (junio 2012-junio 2013); en la población del hospital se incluyeron pacientes y sanitarios. Los diferentes valores se basaron en datos publicados.

Las estrategias más efectivas utilizadas de forma aislada fueron: lavado de manos (11-27% de reducción), la vacunación de sanitarios con coberturas del 80 al 100% (6-19%), vacunación previa de pacientes (4-17%), el aislamiento de pacientes (5-16%), el tratamiento antivírico (4-14%) y el uso de mascarillas (3-10%). El uso de todas las estrategias de

forma conjunta con niveles idóneos de cumplimiento podría potencialmente reducir a la mitad el número de casos de gripe observados en el hospital; bajo un escenario más realista, casi el 40% de reducción podría alcanzarse. Los autores aportan además modelos en el que combinan varias estrategias posibles.

Los autores concluyen que un programa multifacético es imprescindible para controlar la gripe en los establecimientos sanitarios. El efecto de todas las estrategias de forma conjunta no fue aditivo (el uso de todas no consigue como efecto la suma del efecto de cada una de ellas) debido a que hay un solapamiento entre los casos evitados con las diferentes estrategias.

Trabajo interesante aunque siempre con las limitaciones propias de los modelos matemáticos por la gran dependencia de la calidad de los datos usados en los mismos.

[\[más información\]](#)

Efectividad de la vacuna antigripal atenuada

27/09/2016

Respuesta del Experto a ...

Efectividad de la vacuna antigripal atenuada

Pregunta

Me gustaría saber si conocen el motivo de porque el CDC hace la siguiente recomendación: “La vacuna contra la influenza en atomizador nasal (vacuna contra la influenza atenuada en virus vivos o LAIV) no debería usarse durante la temporada

2016-2017”.

Gracias. Un saludo

Respuesta de José Antonio Navarro (2 de Septiembre de 2016)

Un estudio a escala nacional llevado a cabo en los Estados Unidos mostró que en la temporada 2015/16 la vacuna atenuada no mostró efectividad significativa en los niños de 2 a 17 años para los tipos A y B de gripe, combinados ni para la cepa pandémica A/H1N1pdm09. Por otra parte, otro estudio del Departamento de Defensa de ese país encontró, para la misma temporada gripal y rangos de edad, datos similares pero con la vacuna atenuada tetravalente.

Por el contrario, esos mismos estudios sí encontraron efectividad para la vacuna inactivada trivalente⁽¹⁾.

Estos hallazgos, aunque en menor intensidad, también se registraron en las dos temporadas previas. Ello ha motivado que el ACIP, en junio 2016, haya recomendado que no se utilice esa vacuna.

Las causas aducidas se desconocen aunque se barajan:

- a) alteración de la termoestabilidad del componente vacunal A/H1N12009pdm,
- b) interferencia de los anticuerpos preexistentes con la replicación del virus vacunal, y
- c) competencia entre los dos virus B vacunales⁽²⁾.

Curiosamente, los datos provisionales encontrados en Reino Unido y en Finlandia apuntan a una efectividad de la vacuna atenuada en los de 2 a 17 años del 57%⁽³⁾.

Referencias

⁽¹⁾ Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder K, Olsen S, Karron R et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2016–17 influenza season. MMWR Morb

Mortal Wkly Rep 2016;65:RR-5

(2) Pavia A. Influenza Vaccine Effectiveness: Mysteries, Enigmas, and a Few Clues. *J Infect Dis* 2016;213:1521–2

(3) Hawkes N. UK stands by nasal flu vaccine for children as US doctors are told to stop using it. *Br Med J* 2016;353:i3546

Childhood and adolescent influenza vaccination in Europe: A review of current policies and recommendations for the future

27/09/2016

McGuire A, Drummond M and Keeping S. *Expert Rev. Vaccines* 2016; (5): 659-670.

Los niños y adolescentes tienen una de las tasas más altas de infección por gripe y la posterior repercusión sobre sus padres/cuidadores. La vacunación de los niños y adolescentes contra la gripe estacional tiene el potencial de reducir la carga de la enfermedad en los individuos vacunados y no vacunados debido al papel fundamental que desempeñan los grupos de edad más jóvenes en la transmisión de la infección. Mientras que países como los EE.UU., Canadá y el Reino Unido, han recomendado la vacunación universal de los niños, la gran mayoría de los países europeos aún no han ampliado sus políticas de vacunación para este grupo de edad. Esta revisión examina los fundamentos de la vacunación contra la gripe estacional en la infancia y la adolescencia y revisa las

políticas actuales de vacunación en Europa. Se discuten las consideraciones de las políticas de los países europeos que deben ser consideradas para extender los programas de vacunación a los grupos de edad más jóvenes junto con recomendaciones para los responsables políticos europeos sobre la base de los hallazgos de los autores del artículo.

[\[más información\]](#)

Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines

27/09/2016

Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V and Innis BL. Expert Rev. Vaccines 2016; (2): 201-214.

Las vacunas antigripales inactivadas trivalentes (IIV3s) están diseñadas para proteger contra la enfermedad causada por dos subtipos del virus de la influenza tipo A y un linaje del virus de la gripe B. Ellas pueden proporcionar una protección inadecuada debido a la co-circulación de virus de dos linajes de gripe B antigénicamente diferentes. La incorporación de cepas de ambos linajes B como en las vacunas antigripales inactivadas cuadrivalentes (IIV4s) reducen este riesgo. En este artículo se resume la evidencia que respalda las dos vacunas IIV4s fabricados por GSK. En comparación con IIV3s, estas dos IIV4s demostraron no inferior inmunogenicidad contra las cepas de la gripe compartidas y la inmunogenicidad superior para la cepa del linaje B adicional, en particular en

los sujetos que eran seronegativos para la cepa B. La eficacia de IIV4 en niños de 3-8 años fue del 55,4% frente a la gripe de cualquier gravedad y el 73,1%, frente a la gripe moderada-grave. Ambas IIV4s fueron bien toleradas con un perfil de seguridad similar a las IIV3s. Estas IIV4s son más proclives que las IIV3s para proteger contra la cepa de la gripe B añadida.

[\[más información\]](#)