



REUNIÓN DEL
PROGRAMA DE
VACUNACIONES DE LA
REGIÓN DE MURCIA



MURCIA
11 DE MAYO DE 2007
HOTEL NELVA

Actualización sobre la Vacuna Viva Atenuada de la Gripe (LAIV) en Niños

Pedro A. Piedra, MD

Professor

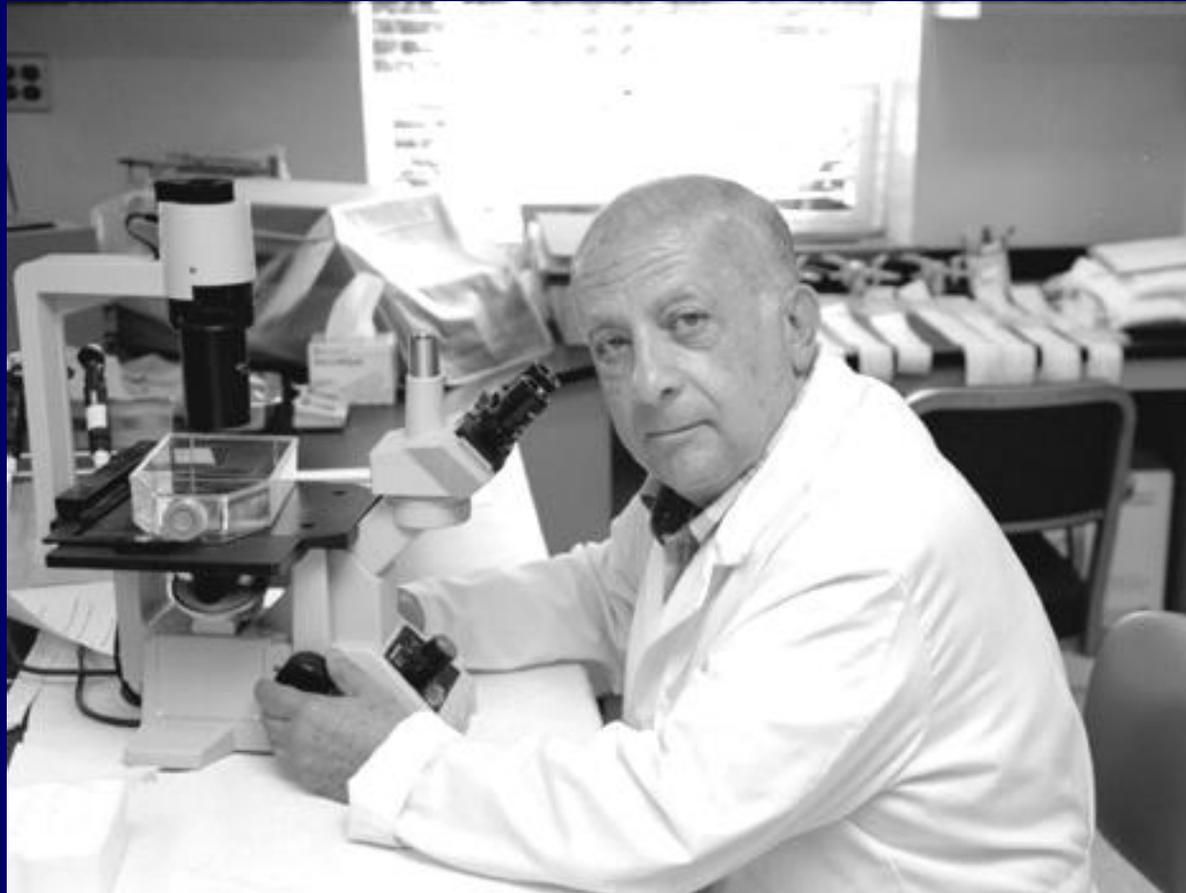
Departments of Molecular Virology and Microbiology,

And Pediatrics

Baylor College of Medicine

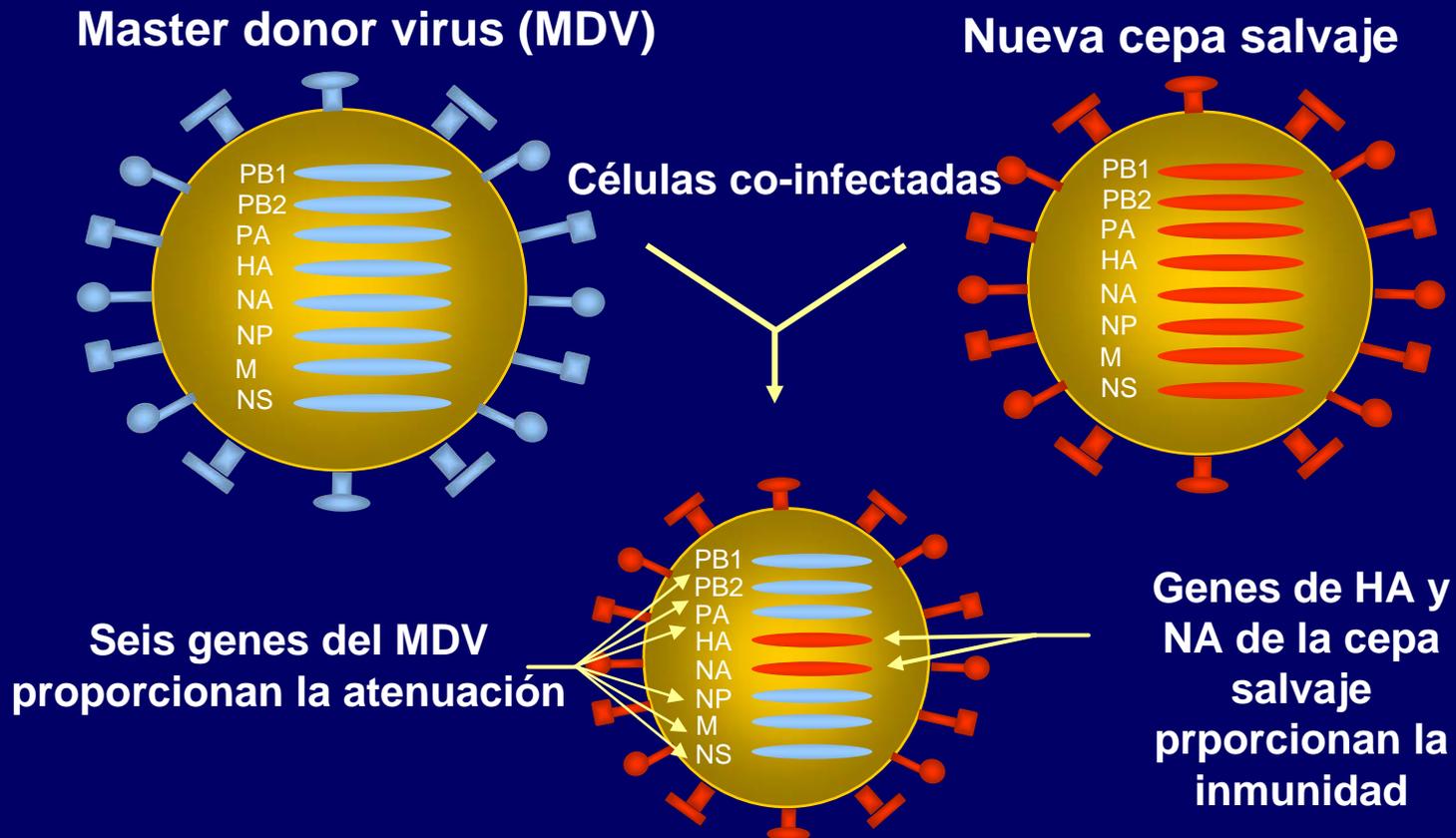
Houston, Texas

**Dr. John Maassab desarrolló las cepas
“Master Donor” de LAIV en los años 60**



LAIV: Preparación de cepas vacunales

Reasortantes para cada una de las cepas se consiguen mediante coinfección

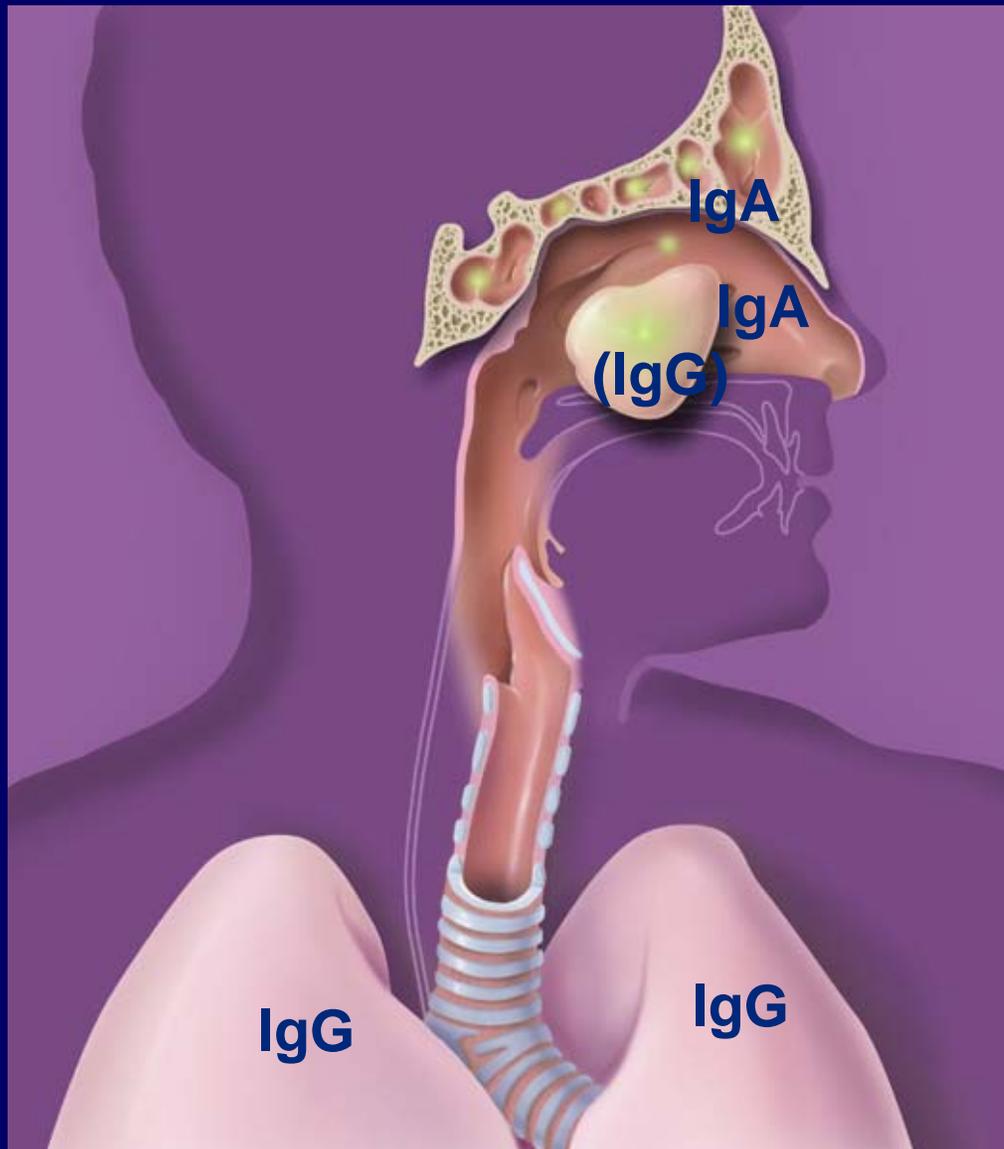


Vacuna Viva Atenuada de Gripe

Administración intranasal de LAIV



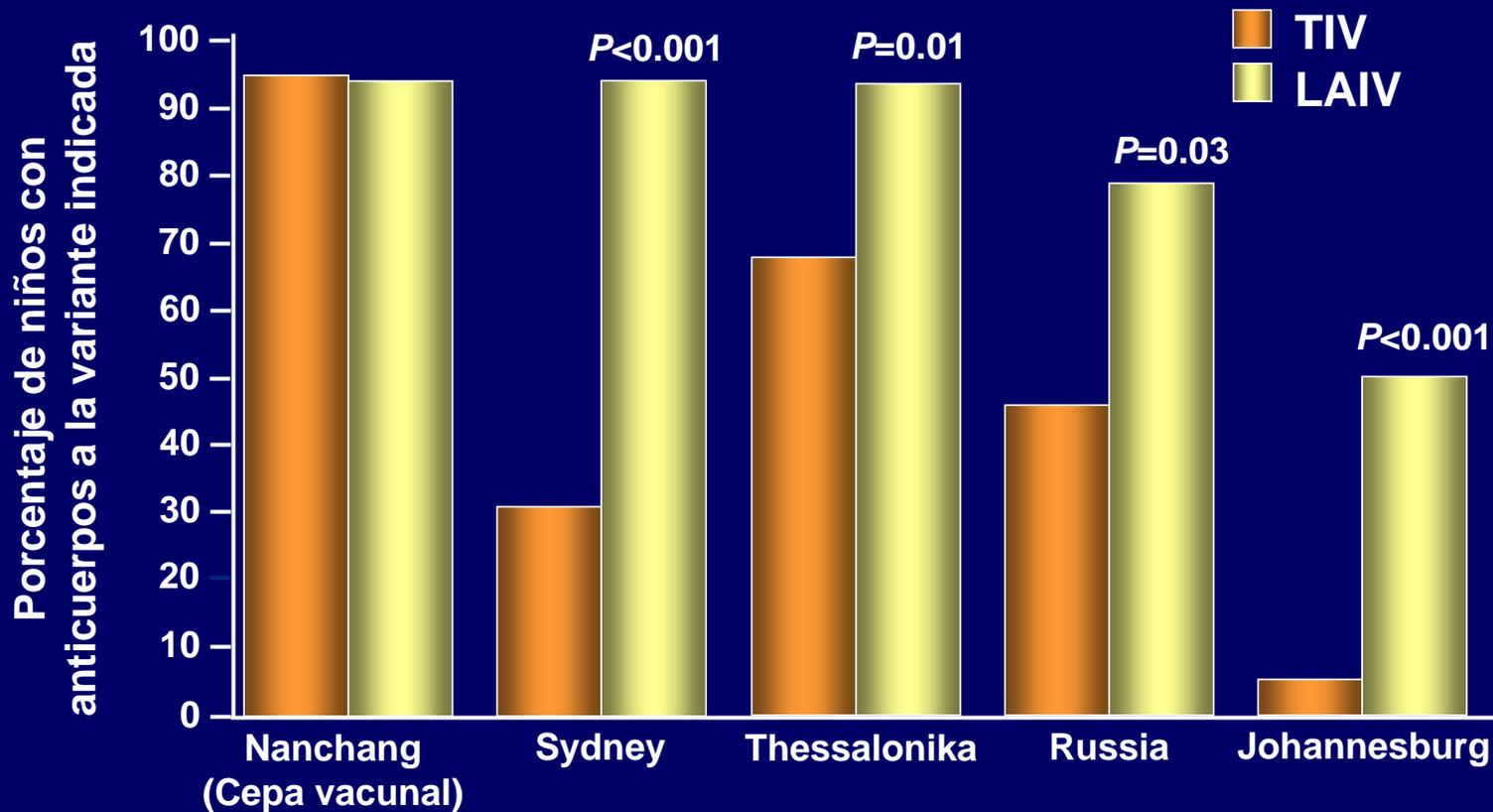
Inmunidad Mucosa y Humoral frente a Gripe



- La secreción de anticuerpos es la primera línea de defensa
 - IgA en el tracto respiratorio alto
 - Se acumulan en las secreciones mucosas
 - Son estimulados por la vacuna intranasal
- Las IgG están implicadas en la inmunidad humoral

Protección Heterotípica por la Vacuna de la Gripe

Los niños desarrollan anticuerpos HA frente a variantes “drift” A(H3N2) después de la vacunación con LAIV



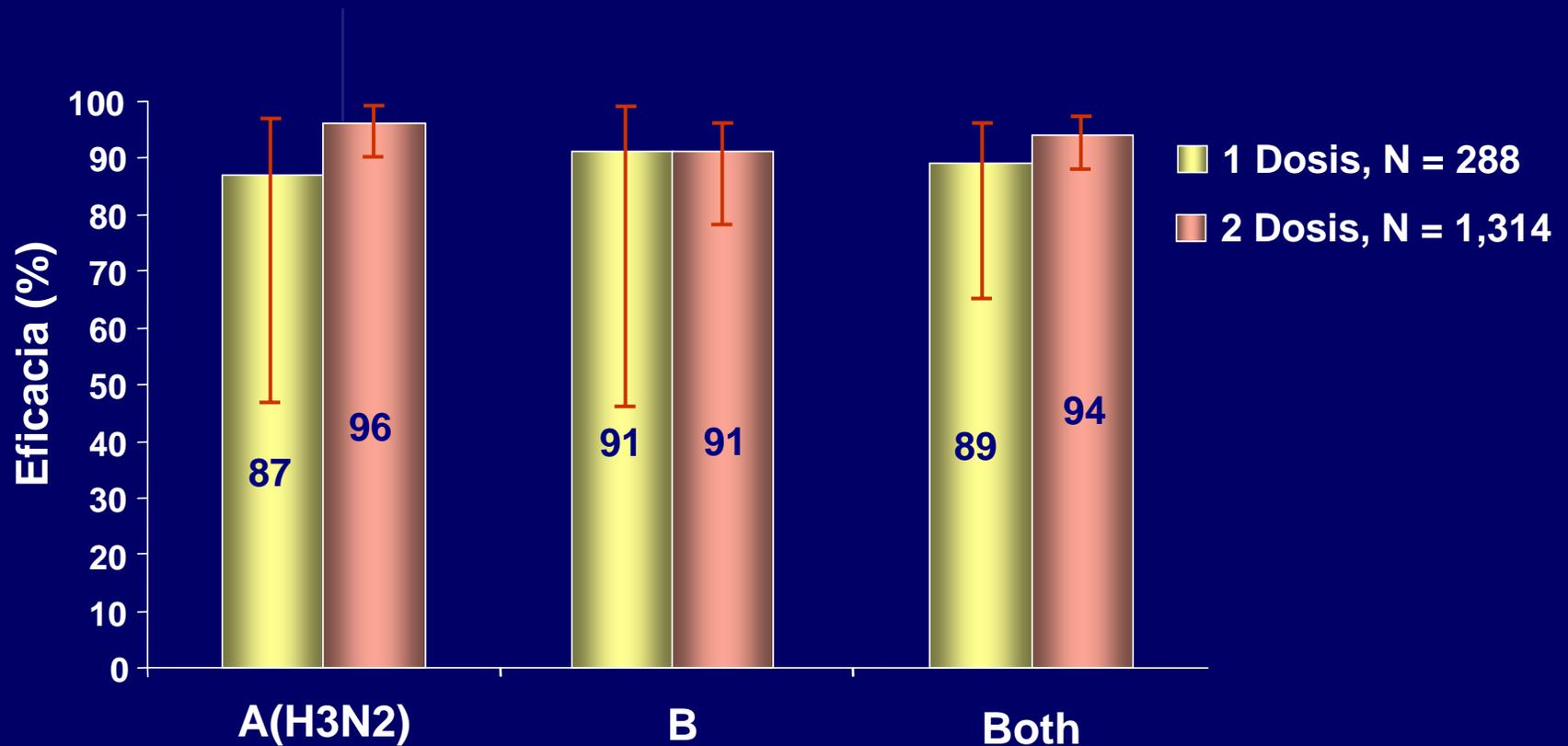
Vacuna Viva Atenuada de Gripe

Vacuna	Vía de administración	Dosificación	Indicación por edad
Estable congelada (LAIV)	intranasal	0.25 cc en cada orificio nasal	5-49 años
Estable refrigerada (LAIV)	intranasal	0.10 cc en cada orificio nasal	5-49 años

- Niños menores de 9 años que reciban la vacuna de la gripe **por primera** vez deberían recibir dos dosis separadas por un intervalo de 4-6 semanas.
- LAIV no está aprobada para personas con patología crónica subyacente.

Ensayo Pincipal de Eficacia en Niños: Año 1º (1996-97)

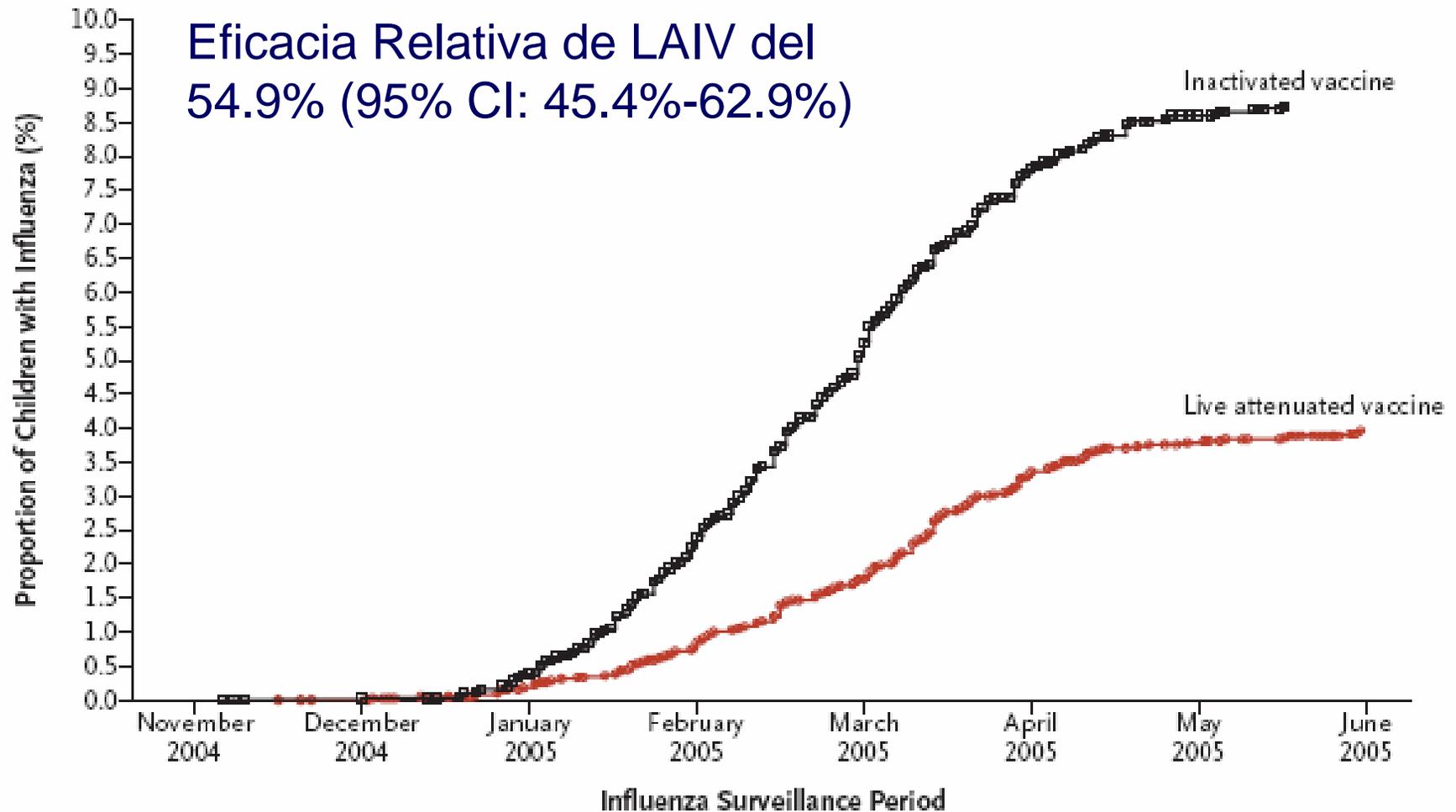
LAIV demostró eficacia similar para pautas de 1 y 2 dosis



Nota: Intervalo de confianza del 95% indicados en el gráfico

Belshe RB et al. *N Eng J Med.* 1998;338:1405-12.

Tasas de ataque de gripe en niños: LAIV versus TIV



Eficacia Protectora de LAIV es alta en niños jóvenes sanos

Eficacia para cultivo-
positivo de gripe

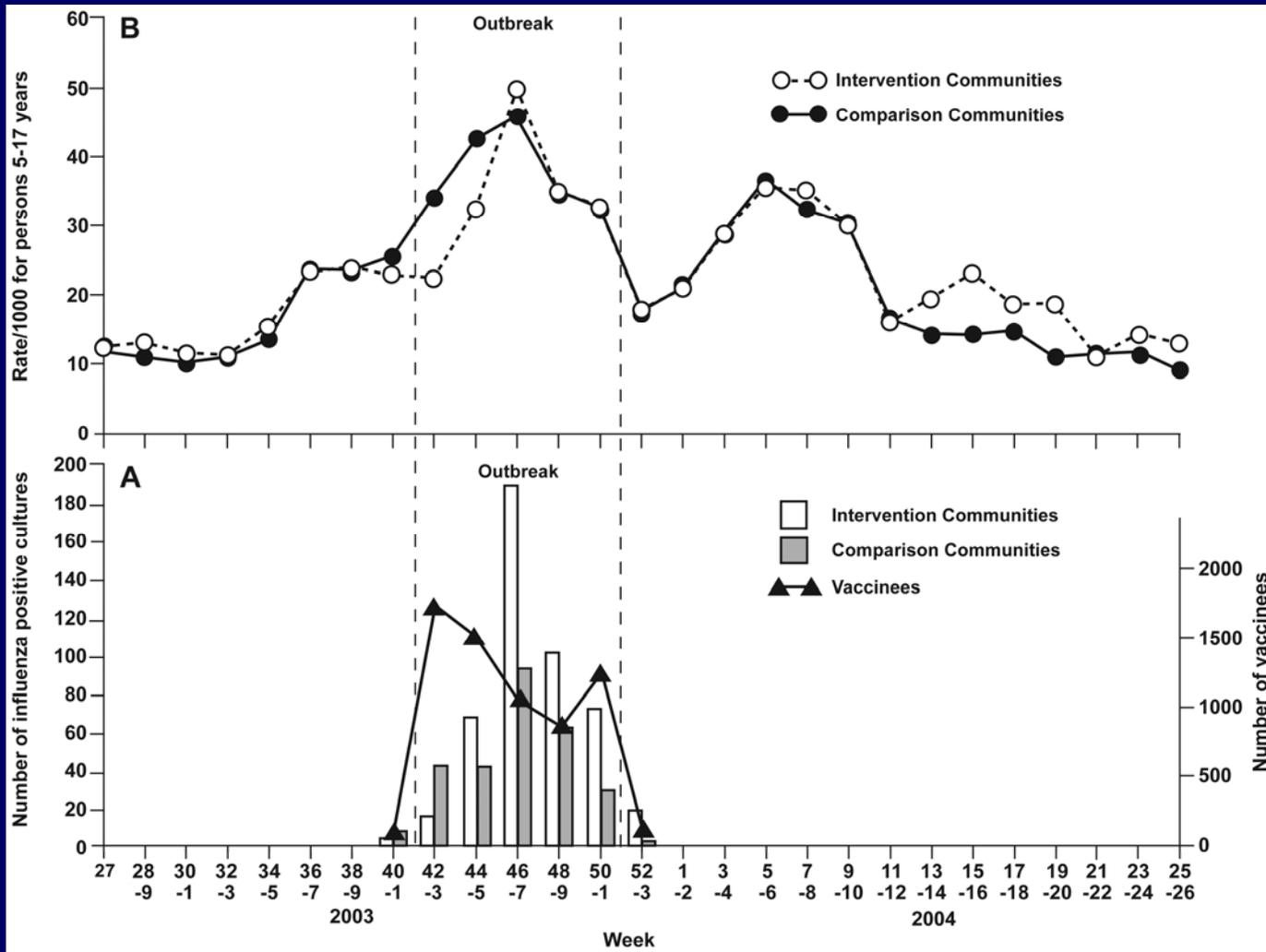
Virus de Gripe	Año 1 (%) Concordancia	Año 2 (%) Discordancia
Tipo A (H3N2) ¹	95	86*
Tipo B ¹	91	NA
	Año 2000 (%)	Año 1999 (%)
Tipo A (H1N1) ²	92	84

***La cepa vacunal fué poco concordante con la cepa circulante**

¹Belshe RB, et al. J Pediatr. 2000; 136:168-75.

²Halloran ME, et al. Am J Epidemiol. 2003; 158:305-11.

Temporada gripal 2003-04: Tasas de Mortalidad de enfermedad respiratoria aguda atendidas médicamente en niños de 5 a 17 años



Enfermedad respiratoria aguda en niños de 5-18 años vacunados durante el brote de gripe atendidos médicamente con cultivo positivo

		Cultivo positivo/Total				
Site	Vaccine	Wk1 (0-6d)	Wk2 (7-13d)	Wk3 (14-20d)	Wk4 (21-27d)	>Wk4 (28+d)
Temple	LAIV	5/14 (35.7%)	5/11 (45.5%)	2/6 (33.3%)	2/8 (25%)	5/16 (31.3%)
	TIV	6/8 (75%)	1/1 (100%)	0	0	7/15 (46.7%)

Efectividad directa de una sola dosis de LAIV frente a una cepa “Drift” de gripe A/Fujian411/2002 (H3N2) en niños

Edad	Estado Vacunal	No.	Casos MAARI*	Tasa por 1.000 niño-días	Eficacia ajustada
5-9	LAIV	757	105	2.93	60% (25,84%)
	Nunca vacunado	739	261	4.24	referencia
10-18	LAIV	949	117	2.72	54% (23,78%)
	Nunca vacunado	2427	641	3.56	referencia

*Enfermedad respiratoria aguda atendida médicamente

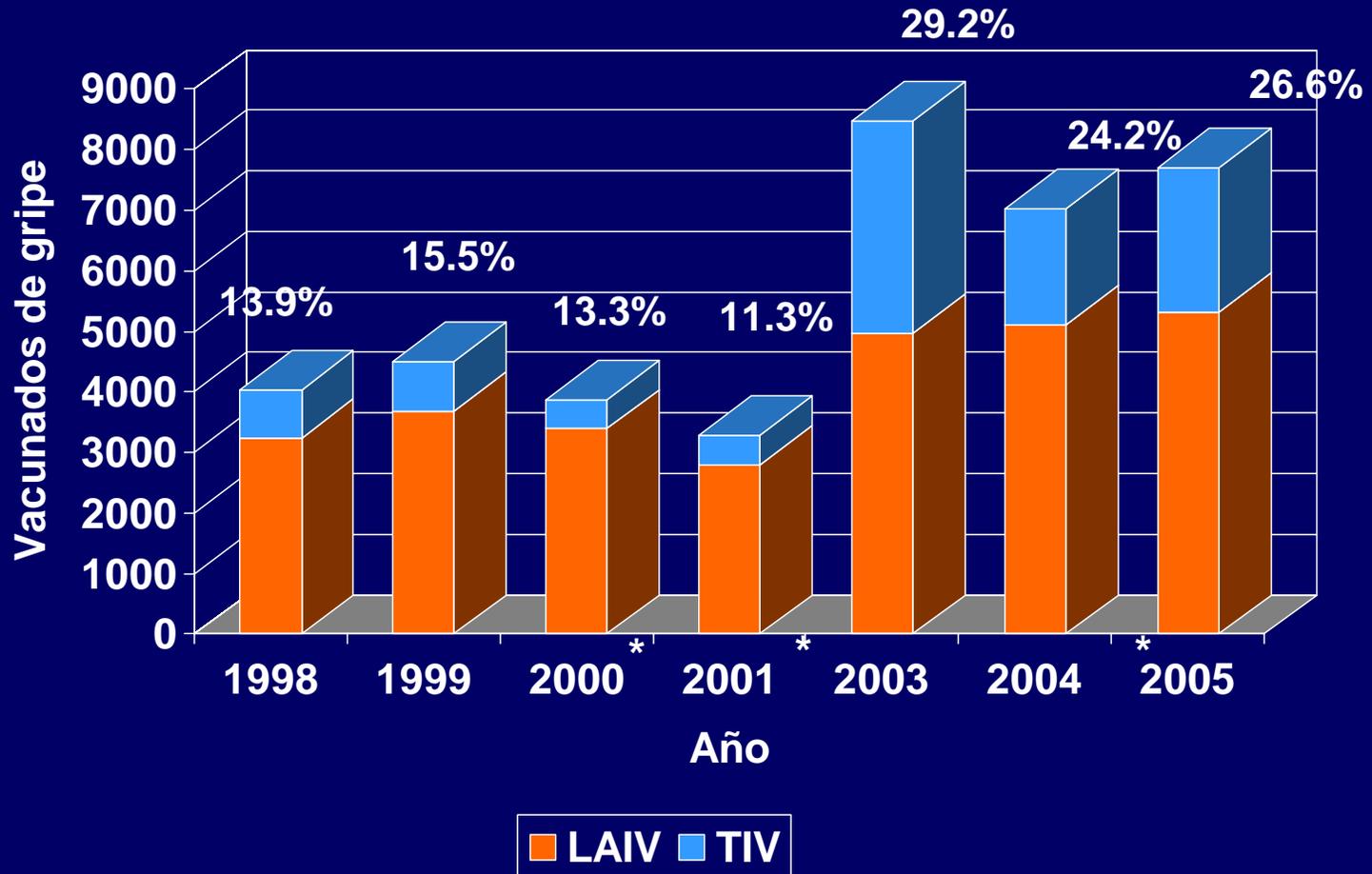
**Inmunidad de grupo en adultos frente a
enfermedad relacionada con la gripe
por el uso de vacuna atenuada de la
gripe en niños**

Piedra et al Vaccine 2005;23:1540

Lugares del ensayo clínico con LAIV, en el centro de Texas



Cobertura en niños de 6 meses a 19 años



*: años de escasez de vacuna

2003: LAIV se licenció en USA y ACIP recomendó la vacunación de gripe en niños de 6 a 23 meses
Censo U.S.A. 2000 por código postal: 29,028 niños de 6 meses a 19 años

Prevención de enfermedad respiratoria aguda atendidos médicamente en adultos

Año	Efectividad Global (95% CI)	Prevención de MAARI en adultos ≥35 años
1997-98; basal	0 (-7, 5%)	0
1998-99; Año 1	8% (4-13%)	400 (200-650)
1999-00; Año 2	18% (14-22%)	1,030 (801-1,258)
2000-01; Año 3	15% (12-19%)	1,018 (814-1,290)

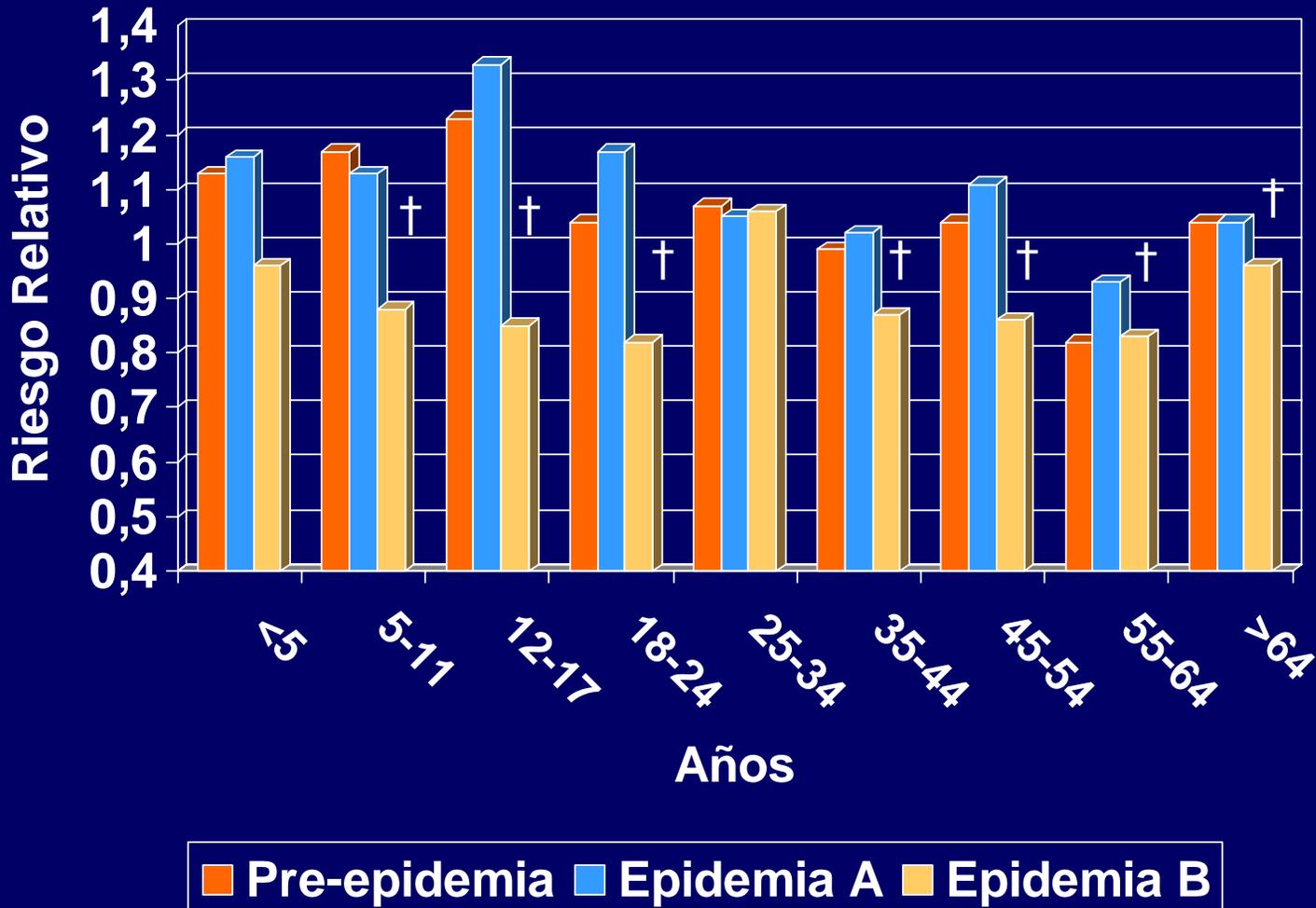
*38,130 adultos ≥ 35 años en el Censo USA, se usó el censo del 2000 para extrapolar el número de visitas MAARI prevenidas en la comunidad.

Vigilancia del virus de la gripe durante el brote gripal del año 2005-2006

	Número Total	Influenza positivos	
		Influenza A	Influenza B
Temple	717	167 (23.3%)	1 (0.1%)
Waco	370	99 (26.8%)	12 (3.2%)
Bryan & College Station	129	34 (26.4%)	15 (11.6%)

Piedra et al., APS 2007

Riesgo relativo ajustado por edad de MAARI en el grupo de intervención comparando las comunidades antes y durante la epidemia de gripe 2005-06



Efectos adversos de LAIV en niños

Efectos adversos post-vacunales día 2

	Rinorrea o congestión nasal		Fiebre	
	LAIV	Placebo	LAIV	Placebo
Año 1 dosis 1	27%*	18%	6.5%*	1.6%
Año 2 dosis 2	23%†	21%	1.1%†	0.8%
Año 2 revacunación	19%†	14%	2.0%†	1.8%

Año 1: LAIV-T n=1,070, placebo n=532, niños 15-71 meses

Año 2: LAIV-T n=917, placebo n=441, niños 26-85 meses

* p<0.01; † Estadísticamente no significativo

Comparaciones de seguridad: LAIV versus TIV en preescolares y niños

- Las tasas de efectos adversos graves fueron similares
- Las tasas de efectos relacionados con la reactogenicidad fueron como se esperaban
 - CAIV-T ↑ rinorrea/congestión nasal
 - IIV-T ↑ reacciones en el lugar de la inyección

Belshe et al., NEJM 2007;356:685

Seguridad a gran escala en niños sanos: el estudio Kaiser Permanente

- Diseño del estudio
 - Aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo
 - Niños sanos de 1 a 17 años
 - Aleatorización 2:1 – LAIV vs placebo
 - Pauta de 2 dosis para niños de 1–8 años (LAIV: 3769; placebo: 1868)
 - 1 dosis para niños sanos de 9–17 años (LAIV: 2704; placebo: 1348)
- Reactogenicidad

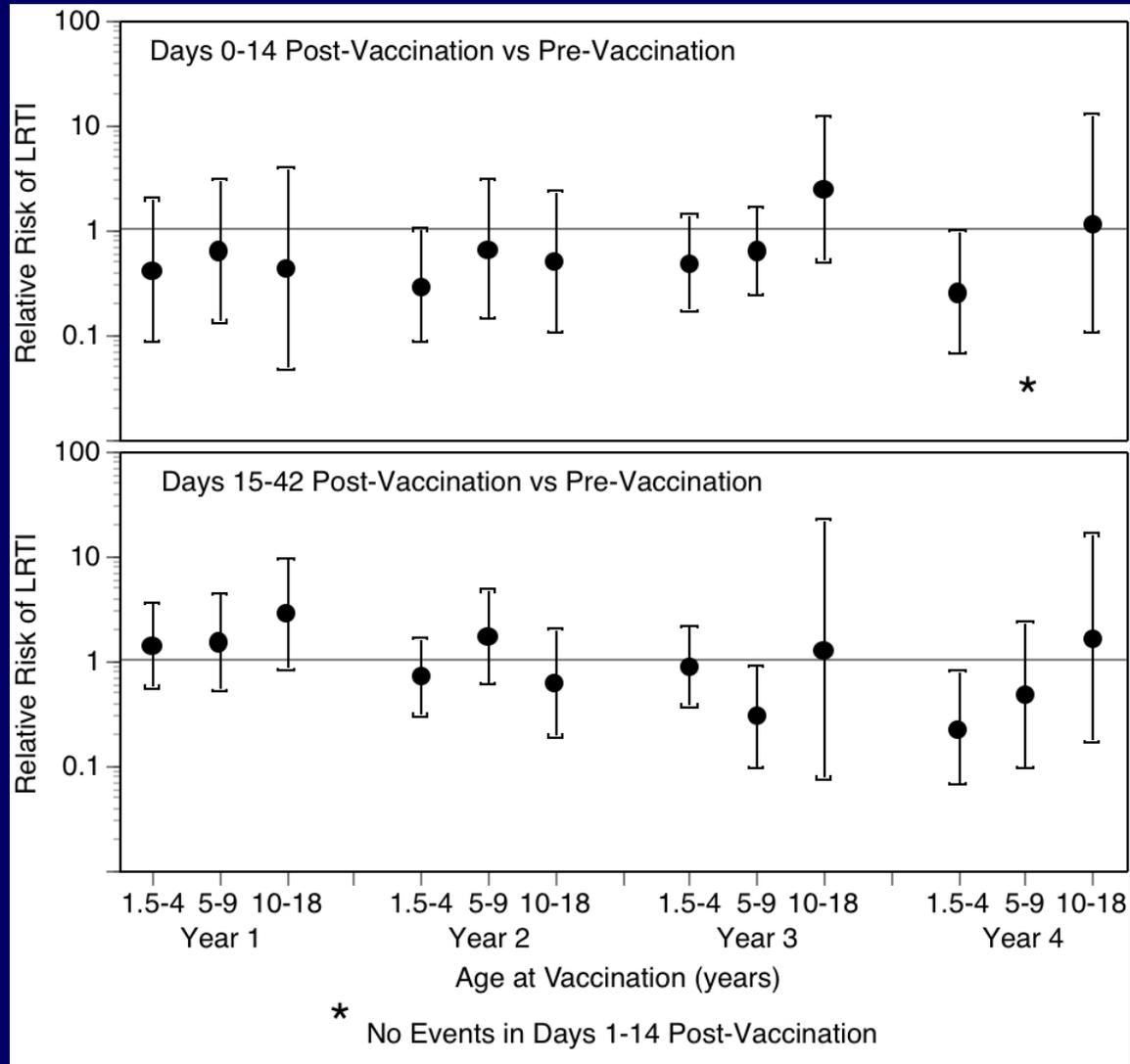
Aparición de asma asociada a dosis combinadas

Edad	LAIV	Placebo	Tasas por 1000 personas-mes LAIV/Placebo	RR (90% CI)
1–17 años	0.9%	0.9%	4.58/4.77	0.96 (0.66-1.40)
1–8 años	1.2%	1.1%	5.05/4.76	1.06 (0.69-1.66)
18–35 meses	2.2%	0.5%	9.30/2.29	4.06 (1.29-17.86)
12–17 meses	0.6%	3.3%	2.51/14.43	0.17 (0.01-1.17)

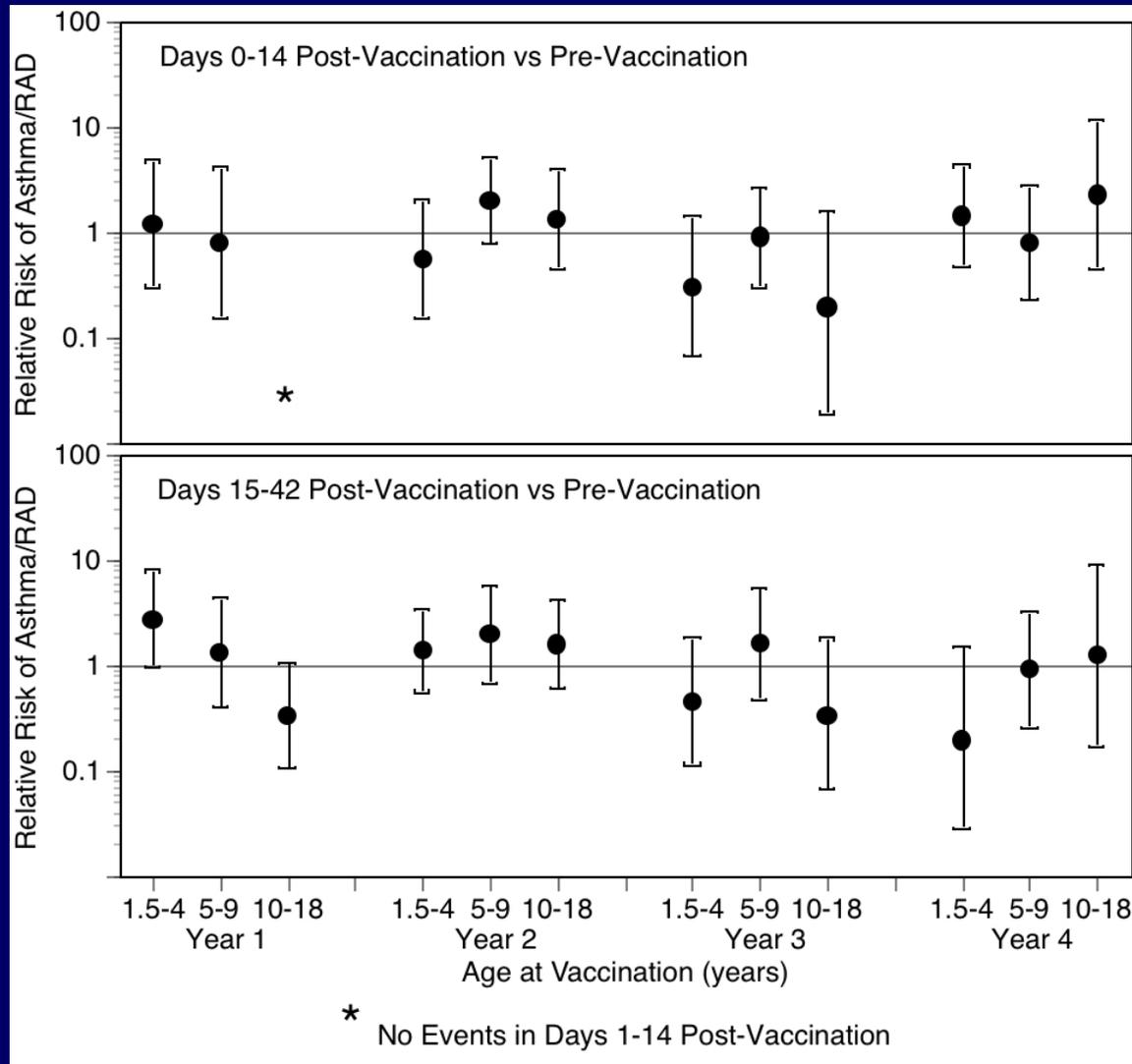
Receptores de LAIV por grupo de edad y año de vacunación

Año de estudio	Receptores de LAIV			
	1.5–4 Años	5–9 Años	10–18 Años	1.5–18 Años
Vac. año 1 (1998–99)	1034	1696	1568	4298
Vac. año 2 (1999–2000)	1318	1959	1974	5251
Vac. año 3 (2000–01)	1216	1891	2043	5150
Vac. año 4 (2001–02)	961	1490	1630	4081
Número total de dosis	4529 (24.1%)	7036 (37.5%)	7215 (38.4%)	18,780 (11,096 children)

Riesgo relativo de LRTI en niños de 1.5-4, 5-9 y 10-18 años



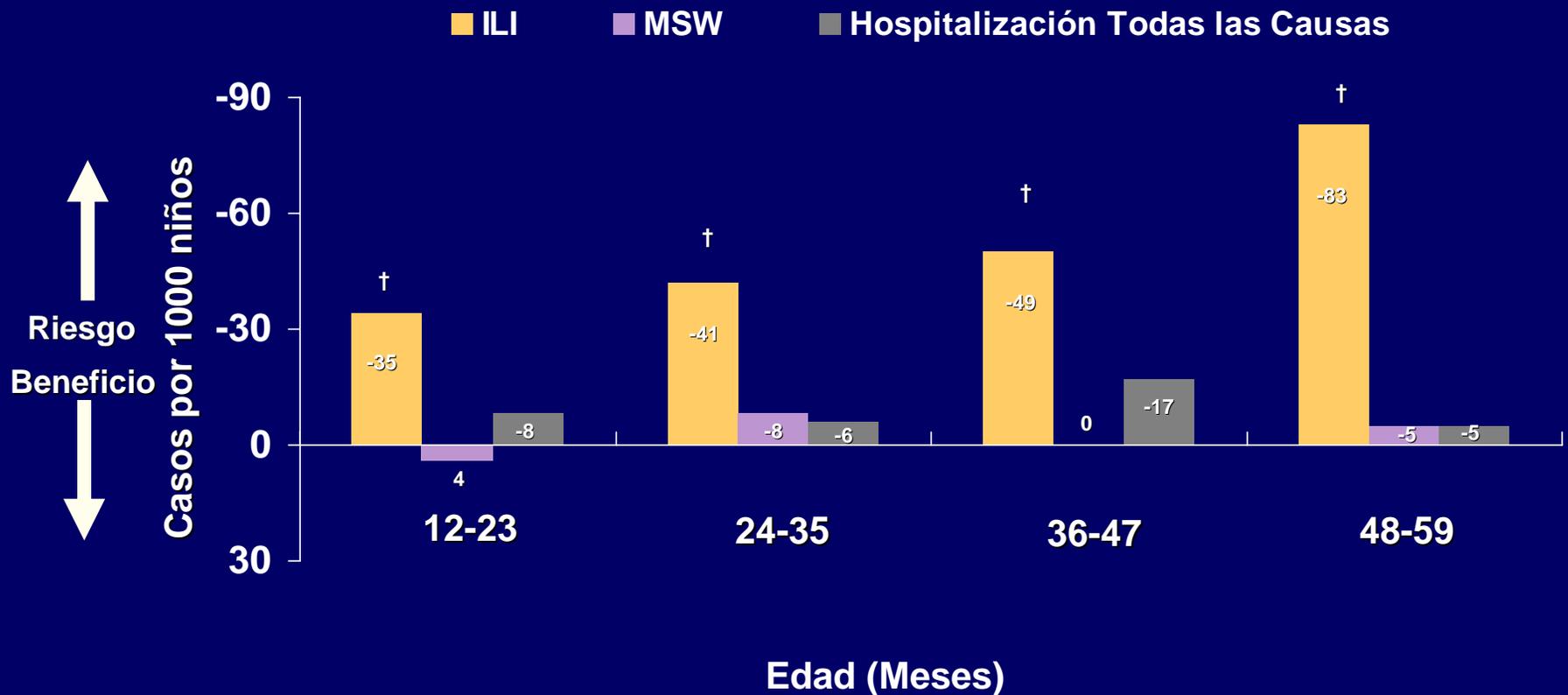
Riesgo relativo de asma/RAD en niños 1.5-4, 5-9 y 10-18 años



Sibilancias medicamente significativas: LAIV versus TIV en bebés y niños juvenes

- No hay aumento de riesgo para LAIV en niños ≥ 2 años
- Aumento estadísticamente significatvo en < 2 años después de la 1ª dosis
 - 3.2% LAIV vs 2.0% TIV
- El aumento después de la 1ª dosis en niños < 2 años ocurrió principalmente entre aquellos de 6-11 meses
 - 6-11 meses: 3.8% LAIV vs 2.1% TIV
 - 12-23 meses: 2.8% LAIV vs 2.0% TIV

Riesgo-beneficio de LAIV vs TIV: Niños sin historia de sibilancias o asma



Casos analizados durante 180 días después de la vacunación

†Diferencia de tasas (CAIV-T – IIV-T) estadísticamente significativo.

Belshe et al., NEJM 2007;356:685

Otros estudios de LAIV en niños sin riesgo observado de sibilancia

- Ashkenazi et al. Niños de 6 a 71 meses de edad con una historia recurrente de infecciones del tracto respiratorio. LAIV, n =1101 versus TIV, n=1086 (PIDJ 2006;25:870)
- Fleming et al. Niños de 5 a 19 años con diagnóstico de asma. LAIV, n=1114 versus TIV, n=1115 (PIDJ 2006;25:860)
- Vesikari et al. Niños de 6 a 36 meses que asistían a guardería. LAIV, n=951 versus placebo, n=665 (Pediatrics 2006;118:2298)

Efectos adversos notificados después de LAIV

- Las notificaciones al Sistema de Notificación de Efectos Adversos (Vaccine Adverse Reporting System), manejado por la FDA y los CDC, en las 2 primeras temporadas de uso de LAIV no identificaron ningún riesgo grave inesperado con la vacuna cuando se usaba según las indicaciones aprobadas.
- Como muchas otras vacunas, LAIV raramente puede causar anafilaxia.

Izurieta HS et al., JAMA 2005; 294:2720-25.

Difusión e infectividad de LAIV

- Tras aplicación, % difusión, título medio del pico, y la duración media de la difusión son mayores en niños pequeños que en adultos
- HID_{50} menor en niños pequeños que en adultos

Difusión del Virus

Población	% Difusión	Título medio del pico ($\text{Log}_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$)	Duración media (días)
Niños	67–91	2.1–3.4	4.5–9.0
Adultos	14–60	0.7–1.8	0.6–1.9

Infectividad Virus

Población	HID_{50} ($\text{Log}_{10} \text{TCID}_{50}$)
Niños	2.5–4.6
Adultos	4.9–6.4

Estudio finlandés en guardería: transmisión secundaria de cepas LAIV

- Aleatorizada (1:1), doble-ciego, controlado con placebo
- N=197 niños de 8 a 36 meses
- Cultivos nasales en los 2 primeros días tras la dosis y al menos 3 por semana durante 3 semanas
 - Más de 2,000 cultivos (~10/niño)
 - Genotipado y fenotipado de los aislamientos
- Diseñado para maximizar la posibilidad de transmisión del virus vacunal

Estudio finlandés en guardería : Características de la replicación de LAIV

- 80% de receptores de vacuna difundió virus vacunal
- Duración media de la difusión = 7.6 días
 - Rango 1-21 días
- Todos los aislamientos comprobados de virus difundido mantenían sus características de atenuación (N=135)

Baja probabilidad de transmisión de cepa del virus LAIV

Transmisión entre niños en una guardería finlandesa	Probabilidad (95%CI)*
1 Tipo B confirmado	0.58% (0-1.7)
2 cepas A no confirmadas y 1 confirmada Tipo B	1.74% (0.13-3.7)

*Reed-Frost Model

Vesikari T et al PIDJ 2006;25:590

Conclusiones

- LAIV es una vacuna frente a la gripe segura y eficaz
- LAIV proporciona buena protección frente a cepas gripales concordantes y discordantes
- LAIV es superior a TIV en niños
- Una única dosis de LAIV proporciona protección en niños pequeños
- La duración de la inmunidad puede persistir más de un año
- LAIV se asocia con un bajo riesgo de sibilancia en niños pequeños con historia previa de sibilancia
- La transmisión del virus de LAIV es rara
- El incremento del uso de vacuna de gripe puede mejorar el control de esta enfermedad