

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Vacunar a menores de 9 meses de sarampión en entornos de riesgo podría estar indicado

Ruiz-Canela Cáceres J¹, García Vera C²

¹Pediatra. CS Virgen de África. Sevilla. España.

²Pediatra. CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Palabras clave en español: calendario de vacunación; epidemiología; revisión sistemática; vacuna antisarampión.

Palabras clave en inglés: epidemiology; immunization programs; measles vaccine; systematic reviews.

Fecha de recepción: 14 de mayo de 2020 • **Fecha de aceptación:** 21 de mayo de 2020

Fecha de publicación del artículo: 3 de junio de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:26.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. Vacunar a menores de 9 meses de sarampión en entornos de riesgo podría estar indicado. Evid Pediatr. 2020;16:26.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:26>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

Vacunar a menores de 9 meses de sarampión en entornos de riesgo podría estar indicado

Ruiz-Canela Cáceres J¹, García Vera C²

¹Pediatra. CS Virgen de África. Sevilla. España.

²Pediatra. CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

Artículo original: Nic Lochlainn LM, de Gier B, van der Maas N, van Binnendijk R, Strebel PM, Goodman T, *et al.* Effect of measles vaccination in infants younger than 9 months on the immune response to subsequent measles vaccine doses: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:1246-54.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la administración de la primera dosis de vacuna atenuada frente al sarampión antes del noveno mes, seguida de una o dos dosis posteriores, da lugar a una respuesta inmunitaria similar a la de la pauta con primera dosis por encima de los 9 meses, aunque hay alguna evidencia de títulos inferiores de anticuerpos en el primer caso. La relevancia de este hallazgo es incierta.

Comentario de los revisores: según los resultados de la revisión, hay datos a favor de la utilización de la primera dosis de vacuna atenuada del sarampión en edades previas a los 9 meses en caso de brotes comunitarios de la enfermedad, pero se plantea incertidumbre sobre si esa práctica es adecuada a largo plazo.

Palabras clave: calendario de vacunación; epidemiología; revisión sistemática; vacuna antisarampión.

Vaccinating infants younger than 9 months against measles in risky settings may be indicated

Abstract

Authors' conclusions: administration of the first attenuated dose of measles vaccine before the 9th month, followed by one or two subsequent doses, results in an immune response similar to that other with an administration regimen with the first dose above 9 months, although there is some evidence of lower antibody titers in the first case. The relevance of this finding is uncertain.

Reviewers' commentary: according to the results of the review, there are data in favor of the use of the first dose of attenuated measles vaccine at ages prior to 9 months, in the event of community outbreaks of the disease, but uncertainty arises as to whether this practice is appropriate in the long term.

Key words: epidemiology; immunization programs; measles vaccine; systematic reviews.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: investigar si la vacuna atenuada del sarampión (VAS), iniciada antes de los 9 meses de edad, determina una respuesta inmune inferior tras las sucesivas dosis mediante el análisis de la inmunogenicidad, la duración de la inmunidad y la efectividad vacunal.

Diseño: revisión sistemática con metanálisis.

Fuentes de datos: búsqueda de estudios en las bases de datos Medline, Embase, Scopus, Proquest, Global Health, bases de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Grupo de Trabajo sobre Sarampión y Rubeola de la OMS, en junio de 2015, con una posterior actualización de la búsqueda hasta el 14 de enero de 2019. Los distintos descriptores y sus combinaciones están explícitos¹. Se completa la extracción de artículos a través del repaso de la bibliografía de los artículos seleccionados. Sin límite temporal, sí que se hizo restricción de idiomas a artículos en inglés, holandés, alemán, francés y español. Se consideraron para su inclusión ensayos clínicos

aleatorizados, ensayos cuasiexperimentales, investigación de brotes, además de estudios de cohortes y de casos y controles que incluyeran resultados sobre inmunidad humoral y celular, eficacia y efectividad vacunal y duración de la protección tras 2 o 3 dosis de VAS, la primera de ellas antes de los 9 meses. Cuando se captaron datos sobre niños vacunados con la primera dosis por encima de los 9 meses, era para establecer un grupo control. Los criterios de inclusión y exclusión quedan bien explicitados en un anexo¹.

Selección de estudios: dos de los autores revisaron, aplicando los criterios de inclusión, los títulos y resúmenes (1071) y seleccionaron los artículos a valorar a texto completo (351). Tras valorarlos (con una concordancia superior al 90% en la selección y con las diferencias dirimidas por un tercer revisor) se incluyeron los datos de 21 publicaciones. La calidad fue evaluada con metodología GRADE y la revisión se hizo según las directrices de la guía PRISMA.

Extracción de datos: se incluyeron datos de inmunogenicidad a partir de muestras sanguíneas de extracción venosa o capilar, obtenidas con un mínimo intervalo de 4 semanas entre la administración de la vacuna y la toma. Fueron datos relativos a seropositividad medida mediante ELISA, inhibición de la hemaglutinación o test de neutralización por reducción en placas. La media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) en diferentes momentos evolutivos se utilizó para valorar la duración de la inmunidad de las diferentes pautas. Se recogieron también datos de efectividad (EV) y eficacia para la comparación. Cuando se dieron datos, también se valoró la prueba de avidéz de anticuerpos. Si se cumplían los criterios se practicó metanálisis de efectos aleatorios para la comparación de la proporción de niños seropositivos según los diferentes calendarios. Se valoró la heterogeneidad de estudios mediante el estadístico I^2 .

Resultados principales: el porcentaje de seropositivos tras 2 dosis, la primera antes de los 9 meses, en base a 13 estudios, fue del 98% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 96 a 99, $I^2 = 79,77\%$, $p < 0,0001$). La comparación a partir de 5 estudios entre el porcentaje de seropositividad entre la pauta de 2 dosis, una administrada antes de los 9 meses y en el segundo caso después de esa edad, dio una diferencia no significativa del 4% menos en los primeros (IC 95: -1 a 9; $p = 0,087$). De 5 estudios se pudo obtener la evolución de GMT. En 4 se compararon tras la segunda dosis y en 3 no hubo diferencias, pero en uno de ellos sí se apreciaron títulos significativamente diferentes a favor de los que recibieron la primera dosis después de los 9 meses (395,4 mIU/ml [IC 95: 347 a 455] frente a 601,8 mIU/ml [IC 95: 503 a 721]). A largo plazo, un estudio valoró los títulos 12 meses después de la última dosis entre un grupo que recibió una pauta de 4, 9 y 36 meses y otro de 9 y 36 meses, encontrando títulos significativamente mayores en el segundo grupo (6 frente a 7 \log_{10} , $p < 0,0001$). La clasificación, realizada mediante GRADE, de la relevancia de las variables resultado en la toma de decisiones varió de calidad moderada a muy baja.

Conclusión: la administración de la primera dosis de vacuna atenuada frente al sarampión antes del noveno mes, seguida de una o dos dosis posteriores, da lugar a una respuesta inmunitaria similar a la de la pauta con primera dosis por encima de los 9 meses, pero en algún estudio hay evidencia de títulos inferiores de anticuerpos en el primer caso. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta y hacen falta estudios prospectivos con seguimiento largo en el tiempo para terminar de aclararlo.

Conflicto de intereses: no existe

Fuente de financiación: fondos de la OMS.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la vacunación con una vacuna que contiene sarampión antes de los 9 meses de edad tiene el potencial de mejorar la prevención del sarampión a aquellos que son más vulnerables a los efectos potencialmente devastadores de la enfermedad. Sin embargo, hay preocupación sobre los efectos específicos de administrar la primera dosis (VAS1) a niños menores de 9 meses, porque hay estudios que sugieren que su inmunogenicidad puede ser subóptima, y la administración de dosis posteriores de VAS podrían no compensar por completo este efecto. Analizar esto es el objetivo del estudio valorado².

Validez o rigor científico: la revisión sistemática se basa en una pregunta claramente definida. La búsqueda es amplia, con 5 lenguas incluidas y actualizada. La metodología de la revisión ha permitido minimizar los sesgos. Han utilizado herramientas específicas, como la metodología GRADE. Los resultados están correctamente sintetizados y descritos, usan *forest plots* y el estadístico I^2 para medir la heterogeneidad. Mencionan conflictos de intereses. Los resultados del estudio parecen generalizables a la población y contexto que interesan. Sin embargo, la heterogeneidad, explorada mediante un I^2 del 77-79% parece preocupante. No se han realizado análisis de sensibilidad. Los estudios observacionales incluidos tienen un pequeño tamaño muestral y pérdidas significativas en el seguimiento y no está bien descrita la metodología utilizada en la realización de los ensayos clínicos¹.

Importancia clínica: el 98% (IC 95: 96 a 99) de los 2294 niños incluidos en esta RS que recibieron una primera dosis de VAS antes de los 9 meses y que recibieron al menos 2 dosis de VAS fueron seropositivos para el sarampión. En los 5 estudios que se pudieron metanalizar con una dosis antes de los 9 meses y grupo control con VAS en mayores de 9 meses no hubo una diferencia serológica significativa (4%; IC 95: -1 a 9).

Dos dosis de VAS consiguen suficiente seropositividad, que es una variable intermedia, incluso cuando una dosis es administrada antes de los 9 meses.

Sin embargo, como en los estudios de Rosenthal y Hughes^{3,4}, esta RS no es concluyente por la calidad de los estudios publicados. La administración a menores de 9 meses podría disminuir la respuesta, pero se desconoce su significado en la práctica⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la administración de VAS a niños menores de 9 meses, seguida de una dosis posterior, provocó una buena respuesta inmunitaria, y debería considerarse una práctica adecuada en entornos de alto riesgo de enfermar. La fuerza de la evidencia de los estudios de los que proceden estos resultados es baja. Además, existen datos de una posible disminución de la respuesta inmune en términos de títulos de anticuerpos con respecto a poner la primera dosis después de los 9 meses de edad, aunque la relevancia clínica de este hallazgo no está clara.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nic Lochlainn LM, de Gier B, van der Maas N, *et al.* Effect of measles vaccination in infants younger than 9 months on the immune response to subsequent measles vaccine doses: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:1246-54.
2. Measles vaccines:WHO position paper –April 2017.*Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:205-27.
3. Rosenthal SR, Clements CJ. Two-dose measles vaccination schedules. *Bull World Health Organ.* 1993;71:421-8.
4. Hughes SL, Bolotin S, Khan S, Li Y, Johnson C, Friedman L, *et al.* The effect of time since measles vaccination and age at first dose on measles vaccine effectiveness - a systematic review. *Vaccine.* 2020;38:460-9.