

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Una nueva vacuna frente a la tuberculosis: ¿segura y eficaz?

Orejón de Luna G¹, de Lucas García N²

¹CS General Ricardos. Madrid (España).

²Hospital de Tomelloso. Tomelloso. Ciudad Real (España).

Correspondencia: Gloria Orejón de Luna. gloriaglo04@gmail.com

Palabras clave en inglés: tuberculosis vaccines; vaccines; infant; communicable diseases.

Palabras clave en español: vacunas contra la tuberculosis ; vacunas; lactante; enfermedades transmisibles.

Fecha de recepción: 2 de octubre de 2011 • **Fecha de aceptación:** 3 de octubre de 2011

Fecha de publicación en Internet: 5 de octubre de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:85.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Orejón de Luna G, de Lucas García N. Una nueva vacuna frente a la tuberculosis: ¿segura y eficaz? Evid Pediatr. 2011;7:85.

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=2011;7:85>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Una nueva vacuna frente a la tuberculosis: ¿segura y eficaz?

Orejón de Luna G¹, de Lucas García N²

¹CS General Ricardos. Madrid (España).

²Hospital de Tomelloso. Tomelloso. Ciudad Real (España).

Correspondencia: Gloria Orejón de Luna. gloriaglo04@gmail.com

Referencia bibliográfica: Scriba TJ, Tameris M, Mansoor N, Smit E, van der Merwe L, Mauff K *et al*. Dose-finding study of the novel tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy BCG-vaccinated infants. *J Infect Dis*. 2011;203:1832-43.

Resumen

Conclusiones de los autores: la nueva vacuna frente a la tuberculosis, MVA85A, fue segura y produjo una respuesta de células T alta y duradera en lactantes.

Comentario de los revisores: el estudio presenta limitaciones metodológicas que ponen en duda las conclusiones de los autores. No obstante, se abre la puerta al desarrollo de una nueva vacuna frente a la tuberculosis en niños, precisando para ello más estudios que valoren la inmunogenicidad, la seguridad y la eficacia de la misma.

Palabras clave: vacunas contra la tuberculosis; vacunas; lactante; enfermedades transmisibles.

A new vaccine against tuberculosis: Safe and effective?

Abstract

Authors' conclusions: the new vaccine against tuberculosis, MVA85A, was safe and produced a high and durable T cell response in infants.

Reviewers' commentary: the study has methodological limitations that call into question the authors' conclusions. However it opens the door to developing a new vaccine against tuberculosis in children, requiring more studies to assess its immunogenicity, safety and effectiveness.

Keywords: tuberculosis vaccines; vaccines; infant; communicable diseases.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la seguridad y la respuesta inmune inducida por células T después de tres dosis de una nueva vacuna frente a la tuberculosis (TBC) administrada en lactantes.

Diseño: ensayo clínico en fase 2a.

Emplazamiento: hospitalario. Centro universitario de Worcester, Ciudad del Cabo (Sudáfrica).

Población de estudio: se reclutaron 144 lactantes sanos de cinco a 12 meses de edad, no expuestos al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH1), que hubieran recibido la vacuna BCG en los tres primeros días de vida, y que no recibieran vacunas del programa expandido de vacunación a cuatro semanas de distancia de la nueva vacuna de la TBC.

Intervención: los niños se repartieron secuencialmente, según una proporción 3:1, en cuatro grupos de 36 sujetos. En los tres primeros grupos de intervención se administraron por vía intradérmica 2,5 x 10⁷, 5 x 10⁷ y 1 x 10⁸ unidades formadoras de placas (UFP) de la vacuna MVA85A, respectivamente. El cuarto grupo, que fue el de control, recibió una dosis intramuscular de la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente.

Medición del resultado: para evaluar la seguridad, los niños fueron vigilados en el mismo lugar de la vacunación durante al menos 60 minutos, volviendo los días 2, 7, 28, 84 y 168 para una valoración adicional. Se realizó analítica sanguínea los días siete y 84 y se realizó un registro diario de efectos adversos (EA) durante siete días. Los EA fueron clasificados como no relacionados, posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con la vacunación. La gravedad de los EA fue clasificada como leve, moderada o grave definiendo un EA grave como

aquel que, independientemente de la gravedad, condujera a la muerte, amenazase la vida o produjera hospitalización o una discapacidad permanente o significativa.

La otra variable valorada fue la inmunogenicidad dependiente de las células T midiendo los niveles de interferón gamma (ITF-gamma).

Resultados principales: los niños que recibieron la vacuna MVA85A presentaron con más frecuencia al menos un EA en el lugar de la punción (106/108, 98,14%) que los que recibieron la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (6/36, 16,66%; $p < 0,001$). Los EA locales fueron similares en todos los grupos de intervención: dolor, enrojecimiento, inflamación y descamación, aunque este último fue algo más frecuente en el grupo de mayor dosis vacunal. Los EA sistémicos (malestar, fiebre, somnolencia, vómitos y aumento de las enzimas hepáticas) resultaron menos frecuentes y similares en todos los grupos, incluido el de control. En cuanto a la inmunogenicidad, se observó una potente respuesta de células T (nivel de ITF-gamma específico) a los siete días de la vacunación, que se mantuvo tras 168 días después de la última dosis. No se observaron diferencias en la magnitud de la respuesta relacionadas con la dosis vacunal. La vacuna MVA85A también indujo múltiples subgrupos de complejos de células CD4, múltiples subgrupos de células CD4 polifuncionales y también, aunque más tardía, una elevación de células CD8. La respuesta inmune a los siete días respecto al estado prevacunado fue superior en niños y lactantes que en adultos y adolescentes, aunque estos presentaron mayor respuesta prevacunado de células T.

Conclusión: la nueva vacuna frente a la TBC, MVA85A, fue segura y produjo una respuesta de células T alta y duradera en lactantes.

Conflicto de intereses: tres de los autores constan como investigadores y dueños de la patente de la vacuna MVA85A y son accionistas de una empresa creada para el desarrollo de la misma.

Fuente de financiación: EuropeAID European Commission, the Wellcome Trust Research Training Fellow, Wellcome Trust Principle Research Fellow and the National Institutes of Health.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la actual vacuna para la TBC tiene una eficacia limitada, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Dado que la TBC es causa de gran morbimortalidad en esta población, parece necesario disponer de una vacuna más eficaz. Desde hace años se está investigando en esta dirección. La vacuna recombinante MVA85A¹, con resultados esperanzadores en adultos^{2,3}, es la primera que se estudia en niños⁴, pero aún falta información sobre los efectos en lactantes.

Validez o rigor científico: el estudio no es ciego ni aleatorio. Los grupos no son completamente homogéneos (el que

recibió una mayor dosis vacunal es de menor edad y menor peso para la edad, el resto de las variables sí son similares). Estos factores limitan las ventajas asociadas a un ensayo clínico, aunque, dadas las características de las variables estudiadas, no parece probable que haya afectado a los resultados.

El número de pacientes es discordante en texto y tabla del artículo original. No se declaran las pérdidas de pacientes durante el seguimiento y parece difícil que ni uno solo de los 144 participantes se perdiera y dejara de seguirse en los casi seis meses de duración del estudio. En función del porcentaje de pacientes perdidos, quizá se viera afectada la validez del estudio.

El tamaño muestral pequeño puede haber afectado a la falta de significación estadística cuando se comparan los EA sistémicos en el grupo de dosis vacunal más alta (grupo 3) frente a las dos dosis inferiores (grupos 1 y 2), ya que en la misma proporción se obtendría significación estadística solo con una muestra tres veces mayor.

Respecto a la respuesta de células T, tras el análisis de los cuatro grupos se informa solo del valor de "p" de la comparación de los tres grupos de dosis entre sí, pero no con el grupo placebo. No se nos indica el valor de las cuatro medianas que se deberían estar comparando, ni de su dispersión (intervalo intercuartil y rango). Este hecho hace dudar de si habrá diferencia significativa entre el grupo de pacientes que reciben la nueva vacuna y el grupo placebo.

Importancia clínica: este estudio resuelve incertidumbres respecto al efecto de la nueva vacuna para la TBC en lactantes, pero los resultados que se reflejan de la lectura detallada del artículo no son tan concluyentes como la redacción de las conclusiones de los autores da por hecho. Parece que la vacuna es segura y que podría producir una respuesta inmunitaria adecuada casi cinco meses después de administrada, por lo que deberían realizarse estudios a más largo plazo. El incremento absoluto del riesgo (IAR) que supone vacunar con la dosis más alta (grupo 3) frente a la más baja a la hora de producir elevación de enzimas hepáticas es de 0,22 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,06 a 0,38) con un número de pacientes necesario para causar un daño (NND) de 5 (IC 95%: 2,6 a 16,1).

En el estudio de los valores de ITF-gamma específico se comparan las medianas de área bajo curva entre sí. Este valor está muy influido por el gran pico de respuesta inicial, que no es claramente importante para el paciente. Podría serlo en mayor medida el valor de dicho parámetro al menos pasado un tiempo prolongado desde la vacunación, ya que se está administrando a niños muy pequeños. Destaca el menor porcentaje de EA en relación con otros estudios en niños mayores⁴ y adultos², quizás en parte relacionado con que aquí los comunicantes son terceras personas (padres y tutores) y no los directamente afectados.

Aplicabilidad en la práctica clínica: limitada, como es de esperar en esta fase (2a), pero con grandes posibilidades en las siguientes si se sigue una metodología rigurosa y se proponen y miden variables de resultado principales que reflejen, además de

la seguridad y la inmunogenicidad, la eficacia de la vacuna. Como se destaca en el editorial de la revista que publica el artículo⁵, es una puerta abierta a la obtención de una vacuna frente a TBC más eficaz que la que disponemos ahora, lo que produciría una notable disminución de la morbimortalidad producida por esta enfermedad.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. McShane H, Behboudi S, Goonetilleke N, Brookes R, Hill AV. Protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* induced by dendritic cells pulsed with both CD8(1)- and CD4(1)-T-cell epitopes from antigen 85A. *Infect Immun.* 2002;70:1623-6.
2. Hawkridge T, Scriba TJ, Gelderbloem S, Smit E, Tameris M, Moyo S et al. Safety and immunogenicity of a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy adults in South Africa. *J Infect Dis.* 2008;198:544-52.
3. Brookes RH, Hill PC, Owiafe PK, Ibanga HB, Jeffries DJ, Donkor SA et al. Safety and immunogenicity of the candidate tuberculosis vaccine MVA85A in West Africa. *PLoS One.* 2008;3:e2921.
4. Scriba TJ, Tameris M, Mansoor N, Smit E, van der Merwe L, Isaacs F et al. Modified vaccinia Ankara-expressing Ag85A, a novel tuberculosis vaccine, is safe in adolescents and children, and induces polyfunctional CD4+ T cells. *Eur J Immunol.* 2010;40:279-90.
5. Dockrell HM. Another step down the development pipeline for the novel tuberculosis vaccine MVA-85A. *J Infect Dis.* 2011;203:1708-9.