Inmunogenicidad y seguridad de la vacunación intradérmica contra la gripe a dosis reducida en los niños sanos

Susan S. Chiu, MD, FAAP[a], J.S. Malik Peiris, DPhil, FRCPath., FRS[b,c], Kwok H. Chan, PhD[b], Wilfred Hing Sang Wong, MMedSc[a], y Yu Lung Lau, MD[a]

OBJETIVOS: **Realizamos este estudio para comprobar la hipótesis de que la vacunación intradérmica contra la gripe a una quinta parte de la dosis habitual provoca una inmunogenicidad comparable a la vacunación intramuscular a dosis completa en los niños.**

PACIENTES Y MÉTODOS: **Realizamos un estudio aleatorizado, abierto, en 112 niños sanos de 3 a < 18 años de edad, para comparar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacunación intradérmica a la quinta parte de la dosis habitual con la vacunación intramuscular estándar. El análisis de los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) a cada antígeno de cada grupo incluyó: la media geométrica de los títulos (MGT) antes y 21 días después de la vacunación; aumento de múltiplos de la MGT tras la vacunación; tasa de seroprotección y tasa de seroconversión.**

RESULTADOS: **La edad media de los sujetos fue de 10,11 ± 4,04 años en el grupo de vacunación intradérmica y de 10,57 ± 3,91 años en el grupo intramuscular. La vacunación intradérmica fue segura. El 25% y el 57% del grupo intradérmico notificaron induración y leve eritema en el punto de la inyección, respectivamente. El aumento de múltiplos de la MGT contra influenza A/Caledonia (H1N1) fue robusto en ambos grupos (aumento de 11,1 y 12,9 veces en los grupos intramuscular e intradérmico, respectivamente) y más modesto para B/Shandong (4,3-4,4). Ambos abordajes mostraron una MGT muy elevada contra influenza A/Panama (H3N2): 1.360,5 y 893,9 para los grupos intramuscular e intradérmico, pero como los títulos de anticuerpos previos a la vacunación fueron elevados, el aumento de múltiplos de la MGT fue sólo de 4,5 y 2,6, respectivamente (p = 0,005).**

CONCLUSIONES: **La inmunogenicidad de la vacuna contra la gripe a 1/5 de la dosis, administrada por vía intradérmica, es comparable a la de la vacunación intramuscular con la dosis habitual en niños desde los 3 años de edad (HKU Clinical Trial Registry: HKCTR–191 [www.hkcclinicaltrials.com]).**

La infección interpandémica estacional de la gripe tiene un importante impacto mundial, y la vacunación es una importante intervención de salud pública[1-5]. La vacunación también es una intervención clave para contener la gripe pandémica[6,7]. Incluso con una producción vacunal bien establecida para la gripe interpandémica, a veces se produce una escasez de abastecimiento. Por lo tanto, está justificada la preocupación de que, cuando es necesario vacunar a grandes poblaciones en un pequeño período de tiempo, la demanda puede superar a la capacidad de producción.

La vacunación intradérmica explota la abundancia de células que presentan antígenos (macrófagos y células dendríticas), que permite provocar una sólida respuesta inmunitaria mediante la administración de una pequeña dosis de antígeno directamente a la piel, que puede ser una solución a la escasez de vacuna. La vacunación intradérmica no es nueva. La vacunación con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), ampliamente extendida en muchas partes del mundo, se realiza de forma rutinaria por vía intradérmica. Desde los años cuarenta se han realizado estudios que exploran la administración intradérmica de las vacunas de la hepatitis B, la rabia y la gripe[10-16]. Sin embargo, estos primeros estudios carecían de grupo de control o tenían grupos de control con administración subcutánea, fueron realizados con vacunas mono o bivalentes con dosis de antígeno no comparables directamente con las actualmente disponibles, carecían de una clara definición de la respuesta en al menos un estudio o utilizaron determinaciones rudimentarias en comparación con las actualmente disponibles. Dos artículos recientes informan de la eficacia de la vacunación intradérmica contra la gripe a dosis reducida en los

Departments of [a]Pediatrics and Adolescent Medicine and [b]Microbiology, University of Hong Kong; [c]Pasteur Research Centre, Hong Kong University, Hong Kong, China.

Presentación de datos financieros: Dr. Lau ha realizado ensayos clínicos para Wyeth, GlaxoSmithKline, Medimmune y Merck Sharp & Dome (Asia) Limited, y forma parte del Steering Committee for Prevention and Control of Infectious Diseases in Asia en representación de GlaxoSmithKline. El resto de los autores han indicado que no tienen relaciones financieras relevantes comprometidas con este artículo.

Correspondencia: Susan S. Chiu, MD, FAAP, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Queen Mary Hospital, Pokfulam, Hong Kong Special Administrative Region, China.

Correo electrónico: ssschiu@hkucc.hku.hk

adultos[17,18]. Es importante investigar la posibilidad de la vacunación contra la gripe por vía intradérmica en los niños.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio abierto, aleatorizado, para comparar la seguridad y las respuestas inmunitarias de la administración intramuscular de una vacuna de la gripe inactivada con las de la administración intradérmica de la misma vacuna a un quinto de la dosis a niños sanos de 3 a ≤ 18 años de edad. La hipótesis fue que la vacunación intradérmica con la quinta parte de la dosis habitual de la vacuna de la gripe produjo una inmunogenicidad comparable a la vacunación intramuscular a dosis completa de la misma vacuna. El Comité de Ética conjunto de la University of Hong Kong y el Queen Mary Hospital aprobó el protocolo de estudio, que se atuvo a la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983. Los sujetos fueron pacientes ingresados en el hospital por una enfermedad aguda, o seguidos en nuestra consulta externa. Antes de la inclusión se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres y los niños mayores. Los sujetos fueron considerados inelegibles si tenían una alteración subyacente que les ponía en riesgo de complicaciones de la gripe o necesitaban una medicación habitual. Para los niños entre 3 y < 9 años de edad, sólo se incluyeron a los que habían sido vacunados anteriormente de la gripe para evitar la necesidad de una segunda dosis de vacunación. Los sujetos se igualaron por la edad y se utilizó una lista de aleatorización, con tamaño de bloque de cuatro, generada por ordenador, para asignar a los sujetos del estudio para recibir una dosis intramuscular de 0,5 ml de vacuna inactivada trivalente de la gripe, o una dosis intradérmica de 0,1 ml de la misma vacuna. La aleatorización fue realizada por personal del estudio inmediatamente antes de la vacunación. Los investigadores de laboratorio desconocían la asignación de la aleatorización. Se determinó la talla y el peso y se tomó la historia de vacunación contra la gripe en el año anterior de todos los sujetos. Los niños fueron vacunados en octubre y noviembre de 2005, antes de la estación de la gripe en Hong Kong, que suele alcanzar el máximo en enero o febrero.

Vacunación

La vacuna de la gripe (Fluarix, GlaxoSmithKline) utilizó el antígeno superficial purificado equivalente a los tipos y subtipos de la gripe recomendados por la Organización Mundial de la Salud para la estación 2005-8: cepa A/New Caledonia/20/99 (H1N1) *like*; cepa A/California/7/2004 (H3N2) *like* y cepa B/Shanghai/361/2002 *like*. Cada dosis de 0,5 ml contiene al menos 15 μg de antígeno hemaglutinina por cepa recomendada.

La inyección intramuscular se realizó en el área deltoidea según el procedimiento habitual. La inyección intramuscular se realizó mediante una jeringa de 1 ml calibrada en centésimos (Becton Dickenson). Una enfermera de investigación administró todas las inyecciones en el área deltoidea de los sujetos (figs. 1A y B). La aguja se insertó en un ángulo de 15 grados con la piel, según las técnicas estándar de inyección intradérmica[18]. La enfermera de investigación calificó al habón resultante como 0 (ausencia de habón), 1 (diámetro del habón de 1-2 mm), 2 (diámetro de 3-5 mm) o 3 (diámetro > 5 mm).

Seguridad

Tras la vacunación, los sujetos se sometieron a observación por reacciones agudas durante 15 o 30 minutos. Se entregó a los cuidadores un diario para anotar las reacciones durante 3 días. Las reacciones a vigilar fueron: fiebre, malestar, escalofríos, eritema, induración y hematoma del punto de inyección con un diámetro superior a 5 mm. Los efectos secundarios se clasificaron según su gravedad. Un episodio adverso leve fue el que tuvo unos síntomas bien tolerados, una reacción moderada produjo interferencia con las actividades habituales y el grave desembocó en la imposibilidad de realizar las actividades habituales. El personal de investigación obtuvo telefónicamente la información de los episodios adversos a los 4 días. Se pidió a los padres que devolvieran el diario para su control cuando los sujetos volvieron a la extracción de sangre tras la vacunación.

Estudios serológicos y mediciones del resultado

Se tomaron muestras séricas de cada sujeto el día 0 (antes de la vacunación) y el día 21. Las muestras apareadas fueron estudiadas conjuntamente respecto a la inhibición de la hemaglutinación (IHA) utilizando los antígenos de referencia del equipo de la OMS suministrado por el WHO Influenza Collaborating Centre, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga. Los sueros fueron tratados con enzima destructora del receptor (EDR) (1:3) a 37 °C durante una noche para eliminar los inhibidores inespecíficos, y la EDR residual fue destruida mediante inactivación por calor a 56 °C durante 30 minutos. Las diluciones seriadas al doble del suero tratado con EDR (1 en 10) fueron tituladas en una placa de microtitulación de 96 pocillos frente a 4 unidades HA de los antígenos de referencia (A/New Caledonia/20/99 [H1N1], A/Wyoming/3/2003 [H3N1] y B/Shanghai/361/2002 *like*) utilizando hematíes de pavo al 0,25%[19].

Sobre los títulos de anticuerpos a cada antígeno obtenido en los dos grupos de pacientes se realizaron los siguientes análisis: la media geométrica de los títulos (MGT) antes y 21 días después de la vacunación; los múltiples de aumento de la MGT (calculado como la media del cociente del título antes y 21 días después de la vacunación); la tasa de seroprotección[20] (calculada como el porcentaje de sujetos con un título de anticuerpos prevacunación ≤ 40 que desarrollaron un aumento al cuádruplo O un título ≥ 40 tras la vacunación). Los que mostraron un aumento al cuádruplo del título de anticuerpos se determinaron globalmente en los grupos intramuscular e intradérmico, y se realizó un análisis de subgrupo para los que tenían un título de anticuerpos previo a la vacunación ≤ 40 y los que tenían un título ≥ 40.

Análisis estadístico

Los dos métodos de administración vacunal se consideran equivalentes si el intervalo de confianza (IC) del 95 por ciento de la razón de la media geométrica de los títulos (en forma de porcentaje) es suficientemente estrecho y cae en un rango del 80 al 120 por ciento. Un tamaño de muestra de 50 sujetos por grupo tendría un poder estadístico del 80 por ciento para identificar una diferencia entre los dos métodos, utilizando una prueba bilateral y una tasa de error tipo 1 del 5 por ciento, siendo una diferencia significativa una diferencia mínima de una razón de 2,05 en la media geométrica del título y una razón de 2,33 en los múltiplos de aumento entre los dos grupos. Para compensar una tasa de atrición del 12% se incluyó a 56 sujetos por cada grupo. En el análisis por intención de tratar, los valores omitidos en la serología convaleciente recibirían el valor medio del grupo. Se utilizó la correlación de Pearson para detectar la correlación entre los títulos individuales del grupo intradérmico con la edad, el tamaño de la induración y el índice de masa corporal. La comparación de los episodios adversos de los dos grupos se realizó mediante la prueba de χ^2.

RESULTADOS

Cincuenta y seis sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir la vacunación en cada uno de los grupos, intramuscular o intradérmico. Dos niños del grupo intramuscular no regresaron a la toma de sangre convaleciente. La tabla 1 muestra la demografía de los sujetos. Fueron comparables respecto a la edad, la razón niño a niña, el índice de masa corporal (IMC) y la historia de la vacuna de la gripe en el año anterior. Cuando

Fig. 1. (A) Vacunación intradérmica utilizando la técnica de una sola mano con ayuda de un cuidador en un niño de 3 años de edad durante el estudio. (B) Vacunación intradérmica utilizando la técnica de una sola mano.

TABLA 1. **Demografía de los niños asignados aleatoriamente a recibir 0,1 ml de vacuna de la gripe mediante inyección intradérmica o 0,5 ml de vacuna de la gripe mediante inyección intramuscular**

Características	Grupo intradérmico (N = 56)	Grupo intramuscular (N = 56)	p
Edad media (años)	10,11 ± 4,04	10,57 ± 3,91	0,546
Gama de edad (años)	3,2-17,4	3,1-17,2	1
Razón niños:niñas	30:26	30:26	0,442
Índice de masa corporal (IMC)	18,3 ± 3,3	17,8 ± 4	0,472
Gama de IMC	13,7-30,2	12,8-30,9	
Vacuna de la gripe el año anterior	17 (30,4%)	13 (23,2%)	0,393
< 9 años de edad	12/16 (75%)	6/15 (40%)	0,467
≥ 9 años de edad	5/40 (12,5%)	7/41 (17%)	0,849

se utiliza la técnica de inyección con una mano, la vacunación intradérmica no provocó problemas significativos, ni siquiera en los niños jóvenes. La mediana de la puntuación de las lesiones intradérmicas fue 2 (habón de 3-5 mm), con un rango de 1 a 3.

Capacidad de reacción

Se dispuso de los datos completos de la capacidad de reacción de todos los sujetos. Ambos métodos de vacunación de la gripe fueron bien tolerados (tabla 2). No es sorprendente que la induración se notificase con mayor frecuencia en el grupo intradérmico, pero en su mayoría desapareció al día siguiente. Se informó de eritema leve en el 57,1% del grupo intradérmico, frecuencia significativamente mayor que la del grupo intramuscular (3,6%). No hubo otra diferencia significativa de efectos adversos locales o sistémicos en ambos grupos.

TABLA 2. **Efectos adversos en los niños vacunados durante los 3 primeros días tras la vacunación**

Síntomas	Grupo intramuscular (N = 56)	Grupo intradérmico (N = 56)	p
Induración (leve)	5,4%	25%	0,007
Eritema (leve)	3,6%	57,1%	< 0,0001
Equimosis > 0,5 cm	0%	5,4%	NS
Prurito alrededor del punto de inyección	0%	5,4%	NS
Dolor alrededor del punto de inyección	5,4%	1,8%	NS
Malestar (global)	23,2%	26,8%	NS
Leve	16,1%	17,9%	NS
Moderado	1,8%	7,1%	NS
Grave	5,4%	1,8%	NS
Tiritona/escalofríos	5,4%	3,6%	NS
Fiebre > 38 °C	7,1%	5,4%	NS
Cefalea	1,8%	3,6%	NS
Tos	3,6%	3,6%	NS
Ronquera	1,8%	0%	NS
Dolor muscular	0%	1,8%	NS

NS: no importante.

Inmunogenicidad

De los 112 sujetos incluidos y vacunados, 110 regresaron a la toma de sangre convaleciente. Dos sujetos del grupo intramuscular, de 9,4 y 10,1 años de edad, no regresaron para determinar la serología convaleciente, y se les asignó la media del título de serología del grupo. La sangre convaleciente se tomó a una media de 23,7 ± 3,1 días y de 24,4 ± 5,9 días después de la vacunación en los grupos intradérmico e intramuscular, respectivamente (p = ns). Todas las muestras sanguíneas se tomaron antes del inicio de la estación de la gripe en enero de 2006.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de seroconversión y en la de seroprotección tras la vacunación entre los sujetos de los grupos frente a cualquiera de los tres antígenos (tabla 3). Ambos grupos mostraron grandes MGT tras la vacunación frente a los tres antígenos, especialmente a los dos antígenos influenza A. No hubo correlación entre los títulos individuales de anticuerpos con la edad, el IMC o el antecedente de vacuna de la gripe en el año anterior. Tampoco hubo correlación entre los títulos de anticuerpos y el tamaño de la induración en el grupo intradérmico (datos no ofrecidos). No hubo diferencia significativa entre los grupos intramuscular e intradérmico en los múltiplos de aumento de la MGT de anticuerpos a influenza A/Caledonia (H1N1), de 11,1 y 12,9, respectivamente, o B/Shandong, 4,4 y 4,3, respectivamente. Sin embargo, hubo una diferencia significativa de los múltiplos de aumento de la MGT frente a influenza A/Panama (H3N2), con un aumento de 4,5 veces en el grupo intramuscular, comparado con el 2,6 del grupo intradérmico (p = 0,005). Pese a esta diferencia, ambos abordajes provocaron una MGT muy alta: 1.360,5 y 893,9 en los grupos intramuscular e intradérmico, respectivamente. En los que tuvieron un título de anticuerpos previo a la vacunación < 40 a cualquiera de los tres antígenos (n = 68), no hubo diferencia en los múltiplos de aumento de la MGT frente a influenza A/Panama (H3N2) entre el grupo intramuscular (66%) y el grupo intradérmico (43%). Los que tuvieron un menor título previo a la vacunación tuvieron más probabilidades de responder con un aumento del título al menos del cuádruplo. El porcentaje de sujetos de cualquier grupo con títulos previos a la vacunación de < 40 frente a cualquiera de los tres antígenos con un aumento al menos del cuádruplo de la MGT fue mayor que el de los que tenían títulos previos a la vacunación de > 40 (tabla 3). Los sujetos con grandes títulos previos a la vacunación y un aumento modesto o nulo del título tras la vacunación fueron más numerosos en el grupo intradérmico. Veintisiete sujetos (55%) del grupo intradérmico con títulos previos a la vacunación frente a influenza A/Panama (H3N2) ≥ 1:160 mostraron un aumento del título menor que el cuádruplo, comparados con 16 sujetos (33,3%) del grupo intramuscular (p = 0,04).

Para validar el cálculo de potencia de nuestro tamaño de muestra, calculamos, con el múltiplo de aumento relativo al día 0, que las desviaciones estándar de la MGT y la razón media del $\log_{10}$ de la MGT eran 0,66 y 0,764, respectivamente, con pequeñas variaciones según la cepa. Así pues, el tamaño de la muestra, 56 en cada grupo, tuvo un poder estadístico del 80 por ciento para identificar una diferencia entre los dos métodos, con una prueba bilateral y una tasa de error tipo 1 del 5 por ciento, de una razón de 2,07 en la MGT y una razón de 2,52 en el múltiplo de aumento.

TABLA 3. **Resultado de la inhibición de la hemaglutinación específica de cepa de los tres componentes antigénicos de la vacuna trivalente contra la gripe**

	Grupo intramuscular	Grupo intradérmico	p
Media geométrica (IC del 95%)			
A/New Caledonia (H1N1)			
Día 0	72,6 (50,6-103,9)	49,9 (34,7-71,9)	NS
Día 21	803,7 (560,8-1.152,1)	647,9 (435,2-964,8)	NS
A/Panama (H2N2)			
Día 0	302,8 (219,6-417,5)	340,4 (249,9-463,8)	NS
Día 21	1.360,5 (1.041,5-1.777,3)	893,9 (685,9-1.165,1)	
B/Shanghai			
Día 0	90,9 (65,1-126,8)	88,3 (62,9-123,9)	NS
Día 21	400,0 (272,4-587,5)	385,3 (255,6-580,8)	NS
Tasa de seroprotección (%)			
A/New Caledonia (H1N1)			
Día 0	41/56 (73%)	34/56 (61%)	NS
Día 21	55/56 (98%)	55/56 (98%)	NS
A/Panama (H3N2)			
Día 0	53/56 (95%)	52/56 (93%)	NS
Día 21	56/56 (100%)	56/56 (100%)	NS
B/Shanghai			
Día 0	43/56 (77%)	45/56 (80%)	NS
Día 21	52/56 (93%)	54/56 (96%)	NS
Tasa de seroconversión (%)			
A/New Caledonia (H1N1)	14/15 (93%)	21/22 (95%)	NS
A/Panama (H3N2)	15/15 (100%)	22/22 (100%)	NS
B/Shanghai	9/13 (69%)	9/11 (82%)	NS
Múltiplos de aumento de la media geométrica del título (IC del 95%)			
A/New Caledonia (H1N1)	11,1 (7,2-17,1)	12,9 (7,9-21,4)	NS
A/Panama (H3N2)	4,5 (3,4-5,9)	2,6 (2,1-3,4)	0,005[a]
B/Shanghai	4,4 (3,3-5,8)	4,3 (3,2-5,8)	NS
Aumento al cuádruplo (global)			
A/New Caledonia (H1N1)	42/56 (75%)	42/56 (75%)	NS
A/Panama (H3N2)	37/56 (66%)[a]	24/56[a] (43%)	0,023[b]
B/Shanghai	19/56 (34%)	29/56 (52%)	NS
Aumento al cuádruplo en sujetos con título prevacunal < 40			
A/New Caledonia (H1N1)	14/15 (93%)	21/22 (95%)	NS
A/Panama (H3N2)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	NS
Aumento al cuádruplo en sujetos con título prevacunal ≥ 40			
A/New Caledonia (H1N1)	28/41 (68,3%)	21/34 (61,8%)	NS
A/Panama (H3N2)	34/53 (64,2%)[a]	21/53 (39,6%)[a]	0,02[b]

CI: intervalo de confianza; NS: no importante.
[a]Utilizando la prueba t no apareada. [b]Utilizando la prueba χ^2.

DISCUSIÓN

La administración intradérmica de la vacuna de la gripe en los niños fue segura e inmunogénica. La reacción local fue más habitual en los sujetos que recibieron la inyección intradérmica. Este hallazgo es similar al notificado en un estudio de vacuna intradérmica de la rabia en los niños[15]. No encontramos diferencias en las reacciones sistémicas entre los dos grupos.

La aplicación intradérmica de la quinta parte de la dosis habitual produjo unas MGT de IHA muy altas frente a los tres antígenos de la vacuna contra la gripe. Estos títulos fueron mucho mayores que los notificados en estudios similares sobre adultos[17,18]. Sin comparación directa, se desconoce si la vacunación intradérmica contra la gripe es, en realidad, más inmunogénica que en los adultos. Sin embargo, los datos disponibles demuestran que la piel joven tiene más células de Langerhans en reposo y muestra mayor respuesta de migración tras la inyección intradérmica que la piel anciana[21]. Como H3N2 está circulando por todo el mundo desde 1968 y H1N1 desde 1977, y el diseño incluyó a los niños pequeños con vacuna previa contra la gripe, no es sorprendente que la mayoría de los niños con una edad media de 10 años en este estudio tuvieran ya títulos de IHA $\geq$ 1:40 frente a ambos antígenos. La elevada y protectora MGT previa a la vacunación apoya la idea de que los niños de Hong Kong están sometidos a una intensa experiencia con la gripe. Se ha sugerido que en una población parcialmente seropositiva como la del estudio actual, los múltiplos de aumento de los títulos tienden a infravalorar la inmunogenicidad de la vacuna[22]. Esto, y no la vía de la administración, puede explicar parcialmente la significativa diferencia estadística del múltiplo de aumento de la MGT contra influenza A/Panama (H3N2). Esta hipótesis se ve apoyada por: 1) el comparable múltiplo de aumento frente a influenza A/Caledonia (H1N1) e influenza B/Shandong, frente al que sujetos de ambos grupos tuvieron una menor MGT previa a la vacunación y tuvieron menos probabilidades de presentar un valor de anticuerpos $\geq$ 1:40, 2) un mayor porcentaje de aumento al menos al cuádruplo del título en ambos grupos entre los que tuvieron títulos seronegativos previos a la vacunación y 3) un robusto y equivalente múltiplo de aumento de los títulos seronegativos previos a la vacunación contra los tres antígenos en ambos grupos. En la vacunación contra la rabia de los niños preocupó que los anticuerpos provocados por la vacunación intradérmica tuvieran títulos bajos, y posiblemente no duraderos[15]. Dada la muy elevada MGT tras la vacunación, no es probable que la diferencia de la MGT tras la vacunación contra influenza A/Panama (H3N2) entre los dos grupos tuviera significado clínico. Además, al administrar anualmente la vacuna contra la gripe, la duración a largo plazo de los anticuerpos tiene menos relevancia.

La piel ha sido objetivo de la vacunación durante muchos años y recientemente se ha renovado el interés por explotar este órgano inmunitario. Los estudios realizados en los animales y las personas han ofrecido resultados prometedores[23-25]. La vacunación epidérmica que incluye la inmunización transcutánea o los inyectores a chorro sin aguja busca la epidermis abundante en células de Langerhans, y la vacunación epidérmica y dérmica que utiliza la pistola génica o la tecnología de electroporación busca tanto las capas de piel que contienen células de Langerhans como las que contienen células dendríticas[26]. Estos métodos de vacunación necesitan preparaciones y dispositivos especiales. La vacunación intradérmica busca la dermis rica en células dendríticas y puede realizarse mediante una simple jeringa y aguja utilizando una preparación de vacuna ya existente. Sin embargo, la inyección intradérmica necesita, por lo general, más habilidad que la intramuscular. Realizar la vacunación intradérmica en niños pequeños, que forcejean, es más difícil que en lactantes pequeños inmóviles. El estudio actual ha demostrado que la inyección intradérmica se puede realizar con seguridad y eficacia incluso en niños de sólo 3 años de edad mediante la técnica de inyección con una sola mano, que se puede dominar fácilmente con jeringas de tuberculina, y que también se puede realizar eficazmente en los niños con exceso de peso con mayor cantidad de grasa subcutánea. Esto tiene importantes consecuencias para su empleo en países pobres en recursos, ya que los aparatos sofisticados probablemente signifiquen aumento de los costes.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Nuestros sujetos tenían una intensa experiencia con la gripe. Aunque esta situación refleja la realidad de que una parte de la población probablemente sea seropositiva a las cepas de la vacuna, esto no es cierto acerca de la cepa pandémica. Una persona experta administrará todas las inyecciones intradérmicas. Se podría esperar una mayor variación de los resultados cuando son muchas las personas que administran esta vacuna. Nuestro diseño recogió muestras de sangre convaleciente a los 21 días de la vacunación. En condiciones ideales, otra toma de muestra a los 42 días de la vacunación hubiera ofrecido información adicional sobre la cinética de los anticuerpos. Sin embargo, la reiterada toma de muestras de sangre no suele ser bien recibida por los padres de niños pequeños sanos. Los futuros estudios deben incluir a niños menores de 3 años de edad, niños seronegativos a las cepas vacunales, niños con diversos grados de inmunodepresión, comparar una dosis intradérmica con el régimen de 2 dosis intramusculares en los niños pequeños, administradores múltiples de vacunas, seguimiento más prolongado y estudios que incluyan la eficacia para determinar si los anticuerpos provocados por las distintas vías de administración son funcionalmente comparables.

Este estudio ha ofrecido datos alentadores de que la inyección intradérmica puede provocar una respuesta inmunitaria contra la gripe comparable a una dosis mucho menor en los niños sanos de tan sólo 3 años de edad, y que es una estrategia útil ante la escasez de vacunas. Se sabe que las vacunas pandémicas con hemaglutininas aviares, especialmente la vacuna H5N1 no ayudada, son malos inmunógenos[27,28]. No se sabe si la vacunación por vía intradérmica ofrecerá alguna ventaja. Un informe reciente de la administración intradérmica de una vacuna H5N1 subvirión indica que no fue inmunogénica hasta 3 dosis en los adultos sanos[29]. En la actualidad estamos investigando la respuesta celular de nuestros sujetos para definir mejor el papel de la vacunación intradérmica contra la gripe.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por becas de investigación del Council of Hong Kong (HKU 7396/03M), Ellison Medical

Foundation (beca 1D-1A-0036-02) y Vice Chancellors Development Fund, University of Hong Kong.

Damos las gracias a los niños y los padres que participaron en el estudio, a nuestro estupendo equipo de personal de investigación y a Winnie Lau, que realizó todas las inyecciones intradérmicas con una sola mano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. Vaccine. 1999;17:3-10.
2. Wong CM, Yang L, Chan KP, et al. Influenza-associated hospitalization in a subtropical city. PLoS Med. 2006;4: e121.
3. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med. 2000; 342:232-339.
4. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med. 2000;342:225-31.
5. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WHS, Peiris JSM. Influenza related hospitalizations among children in Hong Kong. N Engl J Med. 2001;347:2097-103.
6. Communicable Disease Surveillance and Response Global Influenza Programme. Responding to the avian influenza pandemic threat: recommended strategic actions. 2005. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.8 [consultado 7/4/2007]. Disponible en: www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_05_8-EN.pdf
7. Redfield RR, Innis BL, Scott RM, Cannon HG, Bancroft WH. Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine: a cost reduction strategy. JAMA. 1985;254:3203-6.
8. Bryan JP, Sjogren MH, Perine PL, Legters IJ. Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. Clin Infect Dis. 1992;14:697-707.
9. Sabchareon A, Chantavanich P, Pasuralertsakul S, et al. Persistenceof antibodies in children after intradermal or intramuscular administration of preexposure primary and booster immunizations with purified Vero cell rabies vaccine. Pediatr Infect Dis J 1998;17:1001-7.
10. Weller TH, Cheever FS, Enders JF. Immunologic reactions following the intradermal inoculation of influenza A and B vaccine. Proc Soc Exp Biol Med. 1948;67:96-101.
11. Quilligan JJ Jr., Salgado PF, Alena B. Influenza vaccination in children. Am J Dis Child. 1961;101:593-601.
12. Klein M, Huang N. The response of infants and children to Asian influenza vaccine administered by intradermal and subcutaneous routes. J Pediatr. 1961;58:312-4.
13. Mortimer EA Jr. Intradermal injections of influenza vaccines. Pediatrics. 1968;42:875.
14. Marks MI, Eller JJ. Intradermal influenza immunization. Experience with Hong Kong vaccine. Am Rev Respir Dis. 1971;103:579-81.
15. Brown H, Kasel JA, Freeman DM, Moise LD, Grose NP, Couch RB. The immunizing effect of influenza A/New Jersey/76 (Hsw1N1) virus vaccine administered intradermally and intramuscularly to adults. J Infect Dis. 1977;136:S466-71.
16. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. N Engl J Med. 2004;351:2286-94.
17. Kenney RT, Frech SA, Muenz LR, Villar CP, Glenn GM. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine. N Engl J Med. 2004;351:2295-301.
18. Salk JE. Simplified procedure for titrating hemagglutinating capacity of influenza virus and the corresponding antibody. J Immunol. 1944;49:87-98.
19. Mitchell DK, Ruben FL, Gravenstein S. Immunogenicity and safety of inactivated influenza virus vaccine in young children in 2003-2004. Pediatr Infect Dis. 2005;24:925-7.
20. Bhushan M, Cumberbatch M, Dearman RJ, Andrew SM, Kimber I, Griffiths CEM. Tumour necrosis factor-α-induced migration of human Langerhans cells: the influence of ageing. Br J Dermatol. 2002;146:32-40.
21. Beyer WEP, Palache AM, Luchters G, Nauta J, Osterhaus ADME. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? Virus Res. 2004;103: 125-32.
22. Degano P, Schneider J, Hannan GM, Gilbert SC, Hill AVS. Gene gun intradermal DNA immunization followed by boostering with modified virus Ankara: enhanced CD8+ T cell immunogenicity and protective efficacy in the influenza and malaria models. Vaccine. 2000;18:623-32.
23. Jackson LA, Austin G, Chen RT, et al. Safety and immunogenicity of varying dosages of trivalent inactivated influenza vaccine administered by needle-free jet injectors. Vaccine. 2001;19:4703-9.
24. Chen D, Burger M, Chu Q, et al. Epidermal power immunization: cellular and molecular mechanisms for enhancing vaccine immunogenicity. Virus Res. 2004;103:147-53.
25. Peachman KK, Rao M, Alving CR. Immunization with DNA through the skin. Methods. 2003;31:232-42.
26. Stephenson I, Nicholson KG, Wood JM, Zambon MC, Katz JM. Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic. Lancet Infect Dis. 2004; 4:490-508.
27. Bresson JL, Perronne C, Launay O, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase 1 randomised trial. Lancet. 2006;367:1657-64.
28. Patel SM, Atmar RL, Sahly H, Cate TR, Keitel WA. Randomized, open-label, phase 1 clinical trial comparing the safety, reactogenicity, and immunogenicity of booster immunization with inactivated influenza A/H5N1 vaccine administered by the intradermal (ID) or the intramuscular IIM) route among healthy adults [resumen]. Presentado en: IDSA annual meeting; 12-15 de octubre de 2006; Toronto, Ontario, Canadá. Resumen LB-5, 64.