

An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015.

21/09/2015

Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK et al. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(9): 983-91.

Palabra clave: vacuna virus papiloma humano cuadrivalente, seguridad.

La vacuna cuadrivalente Gardasil ha sido aprobada en 129 países, introducida en los calendarios vacunales de numerosos países y se han distribuido más de 183 millones de dosis hasta abril de 2015.

Revisión de la literatura y de otras fuentes, con datos hasta 2015 sobre la seguridad de la vacuna. Más de 15 estudios (más de un millón de vacunado/as) se han llevado a cabo; aunque la mayoría se han desarrollado en población general, también hay estudios desarrollados en poblaciones especiales como mujeres embarazadas, VIH positivos o personas con lupus eritematoso sistémico. Se incluyen estudios activos de farmacovigilancia (Vaccine Safety Datalink, estudios de Dinamarca y Suecia, de la Kaiser Permanente, estudios del propio laboratorio y estudios de seguimiento de enfermedades autoinmunes de Francia), estudios de farmacovigilancia pasiva (VAERS y Australia), así como el registro de embarazadas vacunadas accidentalmente. También están disponibles otros estudios en forma de material suplementario.

Como resumen de todos los trabajos de seguimiento, se puede afirmar que sólo el síncope y posiblemente las infecciones cutáneas se han asociado con la vacunación en los estudios postcomercialización. Posibles eventos adversos graves (como los relacionados con el embarazo, enfermedades autoinmunes

como el síndrome de Guillain-Barre o esclerosis múltiple, anafilaxia, tromboembolismo o ictus) han sido ampliamente estudiados y no se ha observado un aumento en la incidencia de estos eventos respecto a las tasas previas.

Los autores concluyen que los datos postcomercialización de la vacuna VPH4 presentan un perfil favorable de seguridad. La seguridad de la vacuna ha sido evaluada por organizaciones regulatorias y médicas de diferentes lugares del mundo y continúan recomendando su uso. Respecto al síncope, el ACIP recomendó un periodo de vigilancia de 15 minutos, la recomendación parece que ha reducido la presentación de este efecto adverso. Los autores reconocen una serie de limitaciones entre las que se encuentra que tras la aparición de un posible efecto adverso, raramente se consigue información suficiente para establecer una relación casual.

Este tipo de trabajos son absolutamente necesarios para recoger toda la información relevante y reafirmar la seguridad de la vacuna ante la población general y la comunidad sanitaria. Se recogen casi todas las cuestiones de seguridad que se han planteado (en la mayoría de las ocasiones de forma infundada) con la vacuna VPH4 si bien no se mencionan algunas "crisis" como las acaecidas en Japón (Síndrome Doloroso Complejo Regional) o en algunos países europeos (supuestas enfermedades desmielinizantes). Absolutamente recomendable para quien tenga necesidad de estar al día respecto a la seguridad de la vacuna así como los posibles efectos adversos que se han descartado.

[\[mas información\]](#)

A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls

21/09/2015

Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Kjeld Petersen L et al. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(9): 992-8.

Palabra clave: vacuna nonavalente frente al VPH.

El estudio compara la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna nonavalente frente al VPH (VPH9) con la de la cuadrivalente (VPH4) en niñas de 9 a 15 años.

Ensayo clínico controlado multicéntrico (24 centros) doble ciego en el que se aleatorizó un total de 600 niñas para recibir la vacuna VPH4 y la vacuna VPH9 (pauta 0, 2 y 6 meses). El estudio se realizó el año 2011 en 5 países, España entre ellos. Se midieron títulos de anticuerpos y tasas de seroconversión así como se evaluó la seguridad. Se hicieron dos grupos de edad, de 9 a 12 años y de 13 a 15, la randomización fue 1:1.

La respuesta a los genotipos comunes de ambas vacunas (6, 11, 16 y 18) fueron comparables. Todas las participantes (excepto

1 para el genotipo 45) vacunadas con VPH9 seroconvirtieron para los serotipos adicionales. Se observó mejor respuesta inmúnológica (medida en títulos de anticuerpos) en el grupo más joven. Ambas vacunas mostraron perfiles comparables de seguridad, aunque la incidencia de la hinchazón en el lugar de la inyección fue mayor en el grupo de la nonavalente, si bien el estadio más grave de dicho efecto adverso se produjo con la misma frecuencia en ambas vacunas. Los efectos adversos más frecuentes en la VPH9 fueron dolor de cabeza, febrícula (más frecuente que en la VPH4), náuseas, dolor orofaríngeo y dolor abdominal, muy similares a los asociados a la VPH4.

Los autores concluyen que la respuesta inmune a los genotipos comunes fue comparable en ambas vacunas con un similar perfil de seguridad. Los similares datos de inmunogenicidad nos permiten inferir similar eficacia protectora de ambas vacunas para los genotipos compartidos.

[\[mas información\]](#)

Failure of a Single Varicella Vaccination to Protect Children With Cancer From Life-Threatening Breakthrough Varicella

21/09/2015

Kelley J, Tristram D, Yamada M, Grose C. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(9): 1027-9.

Palabra clave: varicela, pacientes inmunodeprimidos.

Comentarios: Informe de casos (Nueva York y Iowa) en el que los autores informan de 2 casos de varicela grave (uno de ellos fatal) en niños con cáncer que habían sido vacunados con una única dosis de vacuna frente a la varicela. El niño que murió tenía 15 años de edad con una leucemia linfoblástica aguda, el otro caso se presentó en una niña de 3 años con hepatoblastoma.

Los autores repasan los casos informados en similares situaciones (7 en total de los que murieron 5) y estiman que a los niños con una gran inmunodepresión vacunados con una sola dosis se les debería tratar como no vacunados en cuanto a la profilaxis con inmunoglobulina o aciclovir ante una posible exposición a varicela.

[\[mas información\]](#)

Late-onset Group B Streptococcal Meningitis, Potential Effectiveness of a Vaccine by Maternal Immunization?

21/09/2015

Levy C, Bonacorsi S, Béchet S, Poyart C, Cohen R. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(9): 1039.

Palabra clave: meningitis estreptococo grupo B.

Carta al editor en la que se informa de la epidemiología por Streptococcus b hemolítico grupo B (GBS) en Francia entre los años 2001 y 2013. Durante el periodo de estudio se registraron un total de 784 casos de meningitis por SGB de los cuales el 69,9% fueron de comienzo tardío. Los autores apoyan que la existencia de una vacuna efectiva frente al GBS administrada durante el tercer trimestre reduciría estas meningitis por GBS de comienzo tardío.

[\[mas información\]](#)

Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency

21/09/2015

Morillo-Gutierrez, Beatriz FRCPCH; Worth, Austen PhD; Valappil, Manoj FRCPATH; Gaspar, H. Bobby MRCPCH, PhD; Gennery, Andrew R. MD. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(9): 1040-1.

Palabra clave: rotavirus, síndrome de inmunodeficiencia combinada severa.

Carta al editor en la que se informa de 7 casos de síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SIDCS) diagnosticados desde julio de 2013 en Reino Unido. Estos niños recibieron la vacuna frente al rotavirus previamente al diagnóstico y desarrollaron infección por cepa vacunal de rotavirus. Cinco presentaron diarrea crónica y dos un fallo importante del

desarrollo.

Una posible solución para evitar la vacunación con virus vivos de niños con SIDCS sería el cribado neonatal de la misma, algo que ya se ha aplicado en algunos estados de EEUU. Aunque la autora propone esta medida para Europa, la introducción de un nuevo cribado debe evaluarse convenientemente antes de su aplicación.

[\[mas información\]](#)

Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease

21/09/2015

Hadinegoro S, Arredondo-García J, Capeding M, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze, Ismail H et al. N Eng J Med published on line July 27, 2015.

Palabra clave: Dengue. Vacuna. Eficacia

Los autores evalúan la incidencia de hospitalizaciones por Dengue confirmado virológicamente (como subrogado de seguridad) en los años 3 a 6 de seguimiento de dos ensayos clínicos fase III y uno de fase IIb, y la eficacia con datos agrupados de los dos ensayos fase III en los primeros 25 meses tras la inmunización con una vacuna atenuada tetravalente de Sanofi Pasteur, que se llevaron a cabo en países latinoamericanos y asiáticos. En el tercer año el riesgo relativo de hospitalizaciones fue de 0.84 para todas las edades (2 a 16 años) fue de 0.84 (IC 95%: 0.56-1.24), de 1.58

(0.83-3.02) para los menores de 9 años (especialmente para los de 2 a 5 años) y de 0.50 (0.29-0.86) para los de 9 o más años.

La eficacia frente al Dengue sintomático durante los primeros 25 meses fue del 60.3% (55.7-64.5) para todas las edades, del 65.6% (60.7-69.9) para los de 9 o más años y del 44.6% (31.6-55.0) para los menores de esa edad.

Una editorial acompañante de título: *“una vacuna candidata frente al dengue camina por la cuerda floja”* se pregunta si el exceso de hospitalizaciones es la punta del iceberg ya que la vigilancia solo fue hospitalaria o si es por efecto del azar. En caso de plausibilidad la explicación podría proceder de la hipótesis de la *“mejora inmune”* (immune-enhancement) mediante la cual algunos pequeños podrían haber generado una respuesta inmune cruzada de baja calidad con predisposición al waning, particularmente en los niños seronegativos en el momento de la vacunación. Ello haría que podría ocurrir una primera infección salvaje postvacunal (generalmente es poco grave) pero en un contexto inmunitario derivado de la vacuna que la haría más parecida a una infección secundaria (que se asocia con un riesgo mayor de enfermedad grave).

A este respecto un punto clave sería si el riesgo de hospitalización es un fenómeno en el corto o largo plazo, ya que se podrían utilizar dosis de recuerdo para romper el riesgo. La ausencia de riesgo en los mayores de 9 años podría explicarse por una inmunidad postvacunal pan-serotípica en receptores con una infección natural previa. Concluye que los beneficios de la vacuna en los pequeños no están claros y se precisan más datos y que en definitiva en esta enfermedad no es bienvenida una inmunidad postvacunal parcial y que decae con el tiempo.

[mas información]

Long-term safety and efficacy of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy

21/09/2015

Toplak N, Avcin T. Vaccine 2015;33:4056-4059.

Palabra clave: Varicela. Vacuna. Biológicos.

Los autores evalúan la seguridad a largo plazo y la eficacia de la vacuna frente a la varicela en niños con artritis juvenil idiopática (AJI) en tratamiento con agentes biológicos, mediante un estudio prospectivo de cohortes. Se estudiaron seis pacientes con AJI estable de edad media de 4.7 años en tratamiento con etanercept, tocilizumab e infliximab, que recibieron dos dosis de vacuna (Varilrix) y fueron seguidos durante un tiempo medio de 17 meses. Cuatro pacientes las recibieron durante el tratamiento y dos recibieron la primera dosis tres semanas antes de comenzar con metotrexate y la segunda mientras que eran tratados con etanercept. No se detectaron efectos adversos graves ni infección varicelosa tras la vacunación. Por otra parte permaneció estable la actividad de la enfermedad de base. 5 pacientes produjeron anticuerpos protectores específicos a las seis semanas tras la recepción de la segunda dosis de vacuna y un paciente con bajo nivel de anticuerpos presentó una varicela a los cuatro meses tras la segunda dosis.

Concluyen que sus datos demuestran que la vacuna es segura

pero con producción heterogénea de anticuerpos que no siempre alcanzaban títulos protectores. Piensan que hasta que no se disponga de más datos, parece prudente considerar cuidadosamente y de manera individual esta vacunación en pacientes en tratamiento con biológicos, y teniendo en cuenta la situación local de la epidemiología de la enfermedad y los riesgos de exposición al virus.

[mas información]

Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine

21/09/2015

Nygaard M, Saah A, Munk Ch, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M et al. Clin Vacc Immunol 2015;22:943-948.

Palabra clave: Papilomavirus. Vacuna. Inmunidad. Duración.

Resultados del estudio de seguimiento a largo plazo del estudio pivotal FUTURA II que tiene lugar en los países del norte de Europa. En él se evalúan la efectividad, inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano durante al menos diez años tras la finalización del estudio basal. En el presente se analiza la inmunogenicidad en el quinto año de seguimiento o nueve años tras la vacunación. Las muestras séricas de

anticuerpos frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 se procesaron mediante el inmunoensayo competitivo Luminex (cLIA) y adicionalmente otras muestras mediante el inmunoensayo Luminex de IgG total. La media geométrica de títulos de anticuerpos permaneció entre el 70% y el 93% respecto a los valores obtenidos a los 48 meses tras la vacunación. Para todos ellos el intervalo inferior del límite de confianza al noveno año se mantenía por encima del valor de corte escogido para la seropositividad. En base a la técnica IgGLIA, la proporción de sujetos que permanecían seropositivos fue mayor que según la técnica cLIA, especialmente para el tipo 18. Los autores concluyen que los GMT's y la proporción de vacunados que se mantienen seropositivos permanecen elevados hasta nueve años tras la vacunación.

[mas información]

Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from Guinea ring vaccination cluster-randomized trial

21/09/2015

Henao-Restrepo A, Longini I, Egger M, Dean N, Edmunds J, Camacho A et al. The Lancet published on line July 31, 2015.

Palabra clave: Virus Ebola. Vacuna. rVSV. Efectividad

Exposición de los resultados provisionales de eficacia y efectividad de una vacuna recombinante frente al Ebola que incluye una glucoproteína de superficie del virus expresada en el virus de la estomatitis vesicular. La vacuna fue ensayada mediante una estrategia en anillo (similar a la utilizada en las fases finales de erradicación de la viruela) en Guinea, mediante la que tras la confirmación de un caso se vacunaron en el momento (4.121) o 21 días más tarde (3.528) en esquema de una dosis, en adultos mayores de 18 años entre abril y julio de 2015. En el grupo de vacunación inmediata no se detectó ningún caso de Ebola en los 10 días posteriores a la randomización, mientras que en el “retrasado” se detectaron 16 casos, lo que supone una eficacia vacunal del 100% (IC 95%: 74.7-100). Tampoco se detectó ningún caso de enfermedad en los seis días siguientes a la vacunación en ninguno de los dos grupos. Se registraron 43 situaciones de efectos adversos graves, de los que uno se atribuyó a la recepción de la vacuna (fiebre que desapareció sin secuelas). Los autores concluyen que los resultados provisionales de la vacuna apuntan a que la vacuna atenuada recombinante puede ser altamente efectiva, además de segura, en evitar la enfermedad por virus Ebola, especialmente en el contexto de un brote y mediante la estrategia de la vacunación en anillo (ring vaccination). Una editorial acompañante enfatiza en los aspectos logísticos y en la importancia de la colaboración entre instituciones y países. Por otra parte estimula a proseguir con más ensayos clínicos antes de que pueda ser comercializada.

[mas información]

Bordetella pertussis Is an Uncommon Pathogen in Children Hospitalized With Bronchiolitis During the Winter Season

21/09/2015

Piedra PA, Mansbach JM, Jewell AM, Thakar SD, Grant CC, Sullivan AF et al. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(6): 566-70.

Palabra clave: Bordetella pertussis, bronquiolitis.

Existen datos discordantes sobre la prevalencia de Bordetella pertussis en niños que presentan bronquiolitis, con un rango desde menos del 1% al 16%. El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de infección por B. pertussis en niños hospitalizados con bronquiolitis y describir su clínica.

Se tomaron los niños menores de 2 años hospitalizados con bronquiolitis en un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico (12 centros de EEUU) durante tres temporadas de invierno (noviembre-marzo) de 2007 a 2010. Se tomaron aspirados nasofaríngeos y se hizo determinación mediante PCR.

Se reclutaron para el estudio 2.207 niños de los cuales en el 94% presentaron 1 ó más patógenos respiratorios. Los dos microorganismos más frecuentemente identificados fueron el Virus Respiratorio Sincitial y Rinovirus (72 y 26% respectivamente). Se presentaron coinfecciones en el 30% de los casos. B. pertussis se identificó únicamente en 4 niños (0,2%) y en 3 de ellos se presentó una coinfección con otro virus. Los cuatro niños fueron menores de 4 meses, 2 cumplieron criterios diagnósticos de tos ferina probable y 3 habían recibido al menos una dosis de vacuna. Del total de

niños, 52 cumplían criterios clínicos de tos ferina probable, confirmándose sólo en 2 de ellos; los otros 2 casos confirmados microbiológicamente no cumplían criterios clínicos de sospecha.

Los autores concluyen que sus datos apoyan que *B. pertussis* es un patógeno poco frecuente en niños americanos hospitalizados con bronquiolitis durante el invierno. Diagnosticar tos ferina puede ser complicado porque la enfermedad puede ser atípica y puede no cumplir los criterios diagnósticos preestablecidos. Los autores plantean que sus resultados pueden deberse a estar en un periodo interepidémico frente a la tos ferina, algo que podría cambiar durante picos epidémicos de la enfermedad.

[\[mas información\]](#)