

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

18/09/2015

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**

18/09/2015

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

18/09/2015

Nygard 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**

18/09/2015

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**

18/09/2015

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.

[\[mas información\]](#)

---

# Quantification of Vaccine-induced Antipertussis Toxin Secretory IgA Antibodies in Breast Milk: Comparison of Different Vaccination Strategies in Women

18/09/2015

De Schutter S, Maertens K, Baerts L, De Meester I, Van Damme P, Leuridan E. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(6): e149-52.

**Palabra clave:** tos ferina, lactancia materna.

Desde septiembre de 2013 Bélgica implantó la vacunación de la embarazada frente a tos ferina. La leche materna contiene anticuerpos que pueden contribuir a la protección de los lactantes. La composición de la leche materna puede modificarse por la vacunación durante el embarazo o en el postparto inmediato. A pesar de ello no existe una estandarización para la determinación de anticuerpos maternos. En el presente estudio realizado en Bélgica, se propone una metodología estándar para medir los niveles de anticuerpos totales e IgA. Entre marzo 2013 y junio 2014, se tomaron muestras de leche materna en las semanas 8-9 postparto y se compararon diferentes estrategias vacunales en la madre (vacunación durante el embarazo, inmediatamente después, en los 5 años previos al parto o vacunada más de 5 años antes del parto).

Se comprobó la idoneidad de la metodología propuesta. Del



total de madres (74), 19 se vacunaron durante el embarazo (grupo 1), 34 en el postparto (grupo 2), 9 en los 5 años previos y 12 anteriormente (grupos 3 y 4). Se encontraron títulos en leche mayores con las dos primeras estrategias (2,56 y 2,15 UI/mg) respecto a las madres sin vacunación reciente (>5 años) (0,96 UI/mg). En el grupo de vacunadas en los 5 años previos se determinó un título intermedio de 1,73. Se analizaron posibles variables relacionadas con la concentración de anticuerpos además de la vacunación. En primer lugar se observó relación entre el tiempo transcurrido desde la última toma y el momento de la obtención de la muestra de leche analizada, a mayor tiempo transcurrido mayor concentración de anticuerpos; una segunda variable que se mostró asociada con un mayor título de anticuerpos fue la presencia de lactancia mixta frente a la de las madres que administraban sólo lactancia materna.

Los autores concluyen que la vacunación frente a tos ferina en el segundo/tercer trimestre del embarazo o inmediatamente posterior, aumenta significativamente los niveles de IgA frente a toxoide pertúsico en la leche materna. Respecto a la posible protección de bebés que toman lactancia mixta comentan que podría compensarse por la mayor concentración de anticuerpos en la leche materna de aquellas madres que proporcionan a sus bebés con esta fórmula.

Las mayores limitaciones de este estudio son los problemas derivados de la toma de muestras así como no haber realizado la cinética de anticuerpos en la leche materna a lo largo del periodo de lactancia. El presente estudio proporciona datos interesantes pero no debemos olvidar que la transferencia de anticuerpos maternos mediante la lactancia es secundaria respecto a la obtenida mediante la transferencia placentaria que se observa en niños nacidos a término.

[\[mas información\]](#)

---

# Evidence of Herd Immunity and Sustained Impact of Rotavirus Vaccination on the Reduction of Rotavirus-Related Medical Encounters Among Infants from 2006 through 2011 in the United States

18/09/2015

Mast TC, Wang FT, Su S, Seeger JD. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(6): 615-20.

**Palabra clave:** rotavirus.

La vacuna del rotavirus se incluyó en el calendario estadounidense en agosto de 2006. La cobertura vacunal ha pasado del 44% en 2009, 59% en 2010 a casi 70% en 2012. El objetivo del trabajo es describir la utilización de servicios sanitarios en niños vacunados frente al rotavirus (RV).

El estudio se realiza con los datos de una compañía de asistencia sanitaria de EEUU con niños nacidos entre enero de 2002 y julio 2011 (3-4% de los nacimientos del país). Se tomaron tres grupos: A) vacunados con rotavirus, B) vacunados con DTPa antes de la inclusión de la vacuna frente al RV (febrero 2006) y C) vacunados con DTPa sin vacunación con RV en el periodo en el que la vacuna estaba disponible. Los resultados medidos en el estudio fueron gastroenteritis por rotavirus (GER) y gastroenteritis aguda (GEA). Se compararon

de forma longitudinal las incidencias de GER en la cohorte de vacunados (140.592) y la cohorte de referencia vacunados con DTPa (131.529).

La incidencia media máxima de consultas por GER fue un 96% menor que en los del grupo B y 95% respecto a los del C. Igualmente la incidencia de GER en el grupo C (110/100.000 niños) fue menor que en el grupo B (151/100.000 niños). La mayor incidencia de GER en el periodo 2007-11 fue entre los niños mayores no vacunados con RV. Se tomo como factor de ajuste la tasa de consultas por dermatitis atópica y otitis media, siendo similares en ambas cohortes de vacunados y no vacunados frente RV.

Los autores concluyen que los datos de su estudio indican un descenso importante y sostenido en asistencia por RV después de la introducción de la vacuna. Se evidencia inmunidad de grupo aunque los no vacunados continúan a riesgo de GER.

El estudio puede tener un sesgo al basarse en bases de datos de asistencia sanitaria, las cohortes parece que tienen similar frecuentación en procesos no relacionados con RV como son la otitis media y la dermatitis atópica, sin embargo el primero de ellos si está relacionado con vacunas y puede que no haya sido el diagnóstico más adecuado a la hora de seleccionarlo. Otro problema que presenta el estudio es que la cobertura vacunal frente a RV fue en aumento a lo largo del estudio lo que sin duda ha tenido que influir en la evolución de la protección de grupo a lo largo del mismo (debe haber aumentado a lo largo del periodo) pero este dato no se puede observar al estimar datos globales para todo el periodo. Aunque el estudio pueda presentar limitaciones, los datos son consistentes con estudios previos y vienen a aportar mayor cuerpo de evidencia sobre la utilidad de la vacuna frente al RV.

[\[mas información\]](#)

---

# Long-Term Trends in Invasive Haemophilus influenzae Type b Disease among Indigenous Australian Children Following use of PRP-OMP and PRP-T Vaccines

18/09/2015

Menzies RI, Bremner KM, Wang H, Beard FH, McIntyre PB. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(6): 621-6.

**Palabra clave:** Haemophilus influenzae tipo B.

Antes de la introducción de la vacuna frente al Haemophilus influenzae tipo B (Hib), los niños indígenas australianos de menos de 5 años tenían una incidencia de 580/100.000, mucho mayor que la de no aborígenes (40-60/100.000) y se situaba entre las más altas del mundo. Las poblaciones indígenas de EEUU y Canadá reciben dos vacunas diferentes frente al Hib, los primeros reciben la vacuna PRP-OMP (conjugada a proteína de membrana externa de meningococo) y los segundos la vacuna PRP-T (conjugada a tétanos); la vacuna PRP-OMP confiere cierta protección tras la primera dosis mientras que la conjugada a tétanos requiere de 2 dosis. En Australia la vacuna PRP-OMP fue usada entre los indígenas australianos hasta que fue reemplazada por la PRP-T entre 2005 y 2009.

Estudio de vigilancia epidemiológica durante un periodo de 20 años de duración (1993 a 2013) de formas invasivas de Hib en niños australianos de menos de 10 años.

Se registraron 579 casos entre la introducción de la vacuna (1993) y el año 2013. El 13% (78 casos) fueron en indígenas australianos. En las poblaciones de mayor incidencia, la misma pasó de 18,1/100.000 en el periodo 93-96 a 6,2 entre 1996-2009 y 4,7 entre 2009-13; sólo en este último periodo se utilizó la vacuna PRP-T de forma exclusiva. La razón de incidencias entre las poblaciones indígenas vs. no indígenas aumentó a 43 y 58 en los periodos 1996-2009 y 2009-13, más de 10 veces la incidencia registrada en las regiones australianas de menor incidencia.

Los autores concluyen que no se observaron cambios en la incidencia de Hib entre los niños de origen australiano procedentes de las regiones con más alta incidencia después del cambio a vacunas PRP-T. Este dato podría ser de interés especialmente para las poblaciones indígenas norteamericanas para las que la vacuna recomendada continúa siendo la PRP-OMP.

[\[mas información\]](#)

---

**Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review**

# and meta-analysis

18/09/2015

Donken R, Knol MJ, Bogaards JA, van der Klis FR, Meijer CJ, de Melker HE. Journal of Infection 2015; 71(1): 61-73.

**Palabra clave:** VPH, pauta reducida.

Los autores tienen como objetivo comparar los títulos de anticuerpos frente a la vacuna del VPH entre diferentes grupos de edad y dentro del mismo grupo y discuten las implicaciones potenciales para monitorizar la efectividad de la vacunación frente al VPH.

Se realizó una revisión sistemática comparando inmunogenicidad de las pautas de 2 vs. 3 dosis de vacuna VPH. Se realizó un metanálisis para estimar las razones de títulos de anticuerpos entre 2 vs. 3 dosis en niñas con la vacuna bivalente.

En ambas vacunas la pauta de 2 dosis en niñas consiguió un título de anticuerpos no inferior a 3 dosis en mujeres hasta los 36 y 48 meses. En la vacuna bivalente el título frente al genotipo 16 fue inferior en las niñas vacunadas con 2 dosis respecto a las vacunadas con 3 tras 2 años de seguimiento; esto mismo ocurrió en la cuadrivalente para el genotipo 18 a los 18 meses de seguimiento.

Los autores plantean que puesto que si se compara inmunogenicidad de la pauta de 2 vs. 3 en niñas, no se ha podido establecer la no inferioridad en todos los puntos del seguimiento, es necesario monitorizar de forma intensa la aplicación de la pauta de dos dosis.

Aunque hay que resaltar que efectivamente la pauta de 2 dosis tendrá que ser monitorizada a lo largo del tiempo (como lo ha sido la pauta con 3 dosis), creemos que esta pauta no debería presentar mayor problema en el futuro; como los mismos autores apuntan, un 40% de mujeres vacunadas con vacuna cuadrivalente

fueron seronegativas frente al VPH 18 tras 44 meses de seguimiento sin que se haya observado una pérdida en la eficacia vacunal, dato que es muy tranquilizador respecto a la sólida protección que brindan estas vacunas. Además las niñas que se vacunen con 2 dosis actualmente en caso de que alguna tenga una pérdida de protección en el largo plazo se beneficiará tanto de la protección de grupo como del cribado de cáncer de cervix. Por todos estos motivos existen motivos muy sólidos y fundamentados para pasar de una pauta de 3 a 2 dosis en niñas preadolescentes.

[mas información]

---

## Vaccination coverage for measles, mumps and rubella in anthroposophical schools in Gelderland, The Netherlands

18/09/2015

Klomp JH, van Lier A, Ruijs WL. Eur J Public Health 2015; 25(3) 501-5.

**Palabra clave:** vacuna triple vírica, coberturas vacunales.

En Holanda el calendario de vacunación contempla la administración de la vacuna triple vírica a los 14 meses y 9 años, siendo la cobertura en 2013 del 96,1 y el 92,9% respectivamente. La existencia de brotes de sarampión ha permitido definir que uno de los grupos con menor cobertura son los alumnos de las escuelas antroposóficas. El objetivo del presente estudio es describir la cobertura vacunal con

vacuna triple vírica en escuelas antroposóficas.

Estudio descriptivo realizado durante el año 2012 para estimar la cobertura vacunal en tres cursos diferentes de 11 escuelas antroposóficas de la provincia de Güeldres, Holanda. También se recogieron datos sobre la opinión de los padres respecto a la vacunación así como datos oficiales de cobertura vacunal por escuela disponibles a partir del año 2014.

La cobertura vacunal autoinformada en 2012 fue del 83% (rango del 45 al 100%) con una tasa de respuesta del 65%, la cobertura oficial (obtenida mediante registro) del año 2014 fue del 78% (no diferencias significativas). Comparando con datos nacionales holandeses, los padres de este estudio estaban menos convencidos sobre los efectos beneficiosos de la vacunación y más preocupados sobre los posibles efectos adversos.

Los autores concluyen que a pesar de la alta cobertura vacunal estimada, los objetivos de eliminación del sarampión y rubeola serán de difícil consecución mientras existan bolsas de niños no vacunados como los que representan las escuelas antroposóficas. Además de la filosofía antroposófica, también parecen influir en la toma de decisiones de los padres encuestados la homeopatía y la medicina alternativa. Los autores concluyen que los padres pertenecientes a estas escuelas deberían recibir información específica sobre vacunación.

[\[mas información\]](#)