

# Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: a cluster-randomised trial

04/07/2016

*Long J, Drayson M, Taylor A, Toellner K, Lord J, Phillips A. Vaccine available on line 26 April 2016*

Ensayo aleatorio de clusters llevado a cabo entre 2011 y 2013 en 276 adultos de Birmingham de 65 o más años sanos, sin infección ni medicación inmunosupresora, para conocer si existen una distinta respuesta inmune a la vacuna antigripal en función del momento del día en que se recibe (9 a 11 am vs 3-5 pm). El objetivo principal fue el cambio en el título de anticuerpos a las tres cepas vacunales entre la prevacunación y un mes tras la misma. El secundario fue la medición basal de citoquinas séricas y las concentraciones de hormonas esteroideas para identificar si existía relación entre ellas y las respuestas de anticuerpos a la vacuna. Encontraron diferencias en los niveles de anticuerpos entre mañana y tarde para un subtipo A y el B ( $p=0.03$  para H1N1,  $p=0.01$  para B), pero no para el H3N2 a favor de la vacunación matutina. Por otra parte, las citoquinas y las hormonas esteroideas no tuvieron relación con las respuestas inmunes. Tras exponer las limitaciones del estudio: a) no llegar a los 400 participantes previstos, y b) combinación de respuestas a cepas para las tres temporadas gripales, los autores concluyen que el simple cambio en el horario de vacunación antigripal en las consultas de medicina general, a favor del horario de mañana, podría ser beneficioso para mejorar la respuesta inmune a la vacuna en personas mayores.

[más información]

---

# Predicted strain coverage of a new meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Spain: analysis of the differences with other European countries

04/07/2016

Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S, Muzzi A et al. *PLoS ONE* 2016;11:30150721

Análisis descriptivo de 300 cepas de *N meningitidis* aisladas en enfermedad invasora en España entre 2009 y 2010, en cuanto al MLST (multilocus sequence typing), a la expresión de PorA y en cuanto a cobertura por MATS (meningococcal antigen typing system). Los resultados muestran una cobertura por MATS del 68.67% con cepa cubiertas por un, dos o tres antígenos vacunales del 51.33%, 15.33% y 2%, respectivamente. A título individual, la predicción de coberturas en las cepas es del 42%, 36.33%, 8.33% y del 1.33% para NHBA, fHbp, PorA y NadA, respectivamente. Por complejos clonales, las coberturas de los más frecuentes en los aislamientos son del 70.37%, 30.19% y 95.83% para los cc 269, 213 (20% de los aislamientos españoles en 2010) y 32, respectivamente. Los autores llaman la atención sobre los diferentes complejos clonales que circulan por Europa, lo que puede contribuir a las diferencias del MATS por países. Por otra parte, con el tiempo también puede variar la distribución de los mismos lo que a su vez puede acarrear cambios en la cobertura. Es por tanto, extremadamente

importante la continua vigilancia y la monitorización de la expresión antigénica en aquellos países que tengan previsto la introducción de la vacuna antimeningocócica multicomponente (4CMenB). En España concretamente, más importante si cabe ya que la mayoría de las cepas solo expresan un antígeno vacunal con el consiguiente riesgo de la aparición de mutantes de escape si son altas las coberturas de vacunación. Merece especial atención el seguimiento del complejo clonal cc213 por su incremento en los últimos años y la baja predicción de cobertura vacunal, aunque hay que tener en cuenta que los complejos clonales, per se, no pueden utilizarse para predecir la cobertura vacunal, ya que hay cepas que pertenecen al mismo cc con distinto perfil antigénico y cepas con el mismo perfil pero que pertenecen a distintos complejos clonales.

[\[más información\]](#)

---

## **Maternal immunization with an investigational trivalent group B streptococcal vaccine**

04/07/2016

*Donders G, Halperin S, Devlieger R, Baker S, Forte P, Wittke F et al. Obstet Gynecol 2016;127:213-221*

Ensayo clínico fase II aleatorio y controlado de una vacuna en investigación, trivalente (Ia, Ib y III), conjugada con CRM197 (GSK), frente a *S agalactiae* en 86 embarazadas de 18 a 40 años y que recibieron la vacuna entre las semanas 24 y 35 de gestación. El end-point primario fue el de estimar la transferencia placentaria de anticuerpos específicos al nacimiento y el secundario la medición de anticuerpos basales,

a los 30 días, en el momento del parto y a los 91 días postparto, el nivel de anticuerpos en el lactante a los tres meses, el efecto potencial de la vacuna en las respuestas inmunes a difteria de las series primarias del lactante y la seguridad de la vacuna en madre e hijo. El estudio tuvo lugar en Canadá y Bélgica entre septiembre de 2011 y octubre de 2013. Encontraron que las tasas de transferencia de anticuerpos fueron del 66%-79% y los GMT's maternos aumentaron en 16, 20 y 23 frente a los serotipos Ia, Ib y III, respectivamente. Un dato desfavorable fue el constatar que las madres sin niveles basales detectables de anticuerpos tuvieron menores respuestas que aquellas que sí los tenían. A los tres meses de vida las concentraciones de anticuerpos fueron un 22%-25% respecto a los del nacimiento. Respecto al placebo no se observaron diferencias en cuanto a la respuesta a la vacuna diftérica del lactante. En cuanto a la seguridad, 63% y 74% de las mujeres reportaron efectos adversos postvacunales o postplacebo, respectivamente. Los autores concluyen que al margen de una buena tolerancia en madre-hijo, la inmunogenicidad fue buena para todos los serotipos, especialmente en madres con titulaciones basales y la transferencia ocurrió en sintonía con la encontrada para otras vacunas polisacáridas administradas a gestantes.

[\[más información\]](#)

---

## **A prospective cohort study assessing the reactogenicity**

# of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy

04/07/2016

*Regan A, Tracey L, Blyth C, Richmond P. Vaccine 2016;34:2299-2304*

Estudio prospectivo de cohortes para evaluar la reactogenicidad de las vacuna Tdap y de gripe administrada a embarazadas australianas (Western Australia Department of Health), mediante mensajes de texto remitidos a los siete días postvacunación. 6402 mujeres fueron registradas como vacunadas con Tdap y/o gripe inactivada trivalente, de las que 5155 proporcionaron un número de teléfono móvil y 4347 (84.3%) respondieron. El 36.4% solo recibieron vacuna antigripal, 27.7% solo Tdap y el 35.9% recibieron ambas vacunas concomitantemente, obteniéndose información completa sobre efectos adversos en 1584 (84.4%), 1257 (88.1%) y 1506 (81.4%) de los que recibieron gripe, Tdap o ambas, respectivamente. El 10.8% dijeron haber tenido un efecto adverso (EA) y las que recibieron Tdap tuvieron más tendencia a reportar un EA local que las que recibieron gripe (7.1% vs 3.2%. OR:2.29, IC 95%: 1.61-3.26). Se observaron evidencias que sugirieron más comunes las reacciones locales en mujeres que habían recibido con anterioridad otra dosis de Tdap (11.4%) en relación a las no receptoras previas (6.0%. OR:2.0, IC 95%: 0.95-4.25). El 0.3% reportó asistencia a urgencias hospitalarias sin distinción por el tipo de vacuna recibida. Los autores concluyen que los datos obtenidos en su estudio, reactogenicidad local y sistémica, apoyan la seguridad de ambas vacunas administradas durante la gestación. No obstante, exponen las varias limitaciones del mismo: a) EA no verificados médicamente, b) no monitorización de EA pasada una semana de la vacunación, y c) posibilidad de que los SMS

podieran de alguna manera haber influido en la medición de los EA.

[\[más información\]](#)

---

# **Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France**

04/07/2016

*Lecocq H, Parent du Chatelêt I, Kheir Taha M, Levy-Bruhl D, Dervaux B. Vaccine 2016;34:2240-2250*

Al objeto de aconsejar al Haut Conseil de la Santé Publique de Francia en cuanto a la introducción de la vacuna recombinante frente a meningococo B, los autores llevan a cabo un análisis económico mediante un modelo determinista matemático de Markov. Valoran cinco estrategias de vacunación: a) tres dosis en primer año más booster a los 13 meses, b) dos dosis en segundo año con booster a los 27 meses, c) dos dosis en adolescentes, d) estrategia "a" más booster a los 15 años y repesca hasta los 15 años, y e) estrategia "b" más más booster a los 15 años y repesca hasta los 15 años. Asumen una cobertura del 80% en lactantes y del 50% en adolescentes, MATS del 82.6% con 35.1%de cepas expresando un antígeno y el 47.5% expresando dos o más. Asumen como efectos adversos la fiebre y

convulsiones febriles en lactantes, fiebre en el segundo año de vida y fiebre y artritis reumatoidea en adolescentes. Encuentran que en ausencia de inmunidad de rebaño ninguna de las estrategias es coste/efectiva, siendo la “a” la que genera menor coste por año de vida ajustado a calidad. Al asumir que la vacuna proporciona inmunidad de rebaño, tampoco es coste/efectiva ninguna estrategia aunque la más sería la estrategia “d” con inmunidad comunitaria. Concluyen que la vacunación rutinaria con Bexsero no sería coste-efectiva si se considera un umbral de 90.000 euros por QALY ganado y que el análisis de sensibilidad univariante muestra que los resultados son muy sensibles a la tasa de descuento, precio de la vacuna, incidencia de la EMI y el waning inmunitario. A un precio de 20 euros/dosis la estrategia adolescente con inmunidad comunitaria llegaría a un coste por QALY ganado de 90.014 euros. Señalan las múltiples limitaciones, de las que algunas pueden favorecer la vacunación rutinaria mientras que otras desaconsejan la misma. Concluyen que en la situación epidemiológica actual y la escasez de datos de la vacuna, no se recomienda la vacunación rutinaria en Francia y sí su uso en brotes locales de EMI.

[más información]

---

**Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-**

# analysis of test-negative design studies

04/07/2016

*Belongia E, Simpson M, King J, Kelley N, Osterholm M, McLean H et al. Lancet Infect Dis published on line April 6, 2016*

Dado que la efectividad de la vacuna antigripal puede variar según el tipo y subtipo del virus, los autores llevan a cabo una revisión sistemática con su correspondiente meta-análisis de estudios de efectividad vacunal que hubieran utilizado la metodología test-negativo en el que se comparan los casos de gripe vacunados respecto de los controles con pruebas negativas de gripe. Revisan los estudios realizados entre 2004 y 2015 encontrando 3368 publicaciones de las que seleccionaron para una exhaustiva revisión a 142 para incluir definitivamente en el meta-análisis a 56. La efectividad vacunal combinada para el subtipo H3N2 fue del 33% (26-39), del 54% (46-61) para el tipo B, del 61% (57-65) para el H1N1pdm2009 y del 67% (29-85) para el subtipo H1N1. Para la H1N1pdm2009 monovalente alcanzó el 73% (61-81). Frente al H3N2 con concordancia antigénica fue del 33% (22-43) y con discordancia con la cepa circulante descendió a 23% (2-40). En los mayores de 60 años la efectividad de la vacuna fue del 24% (-6 a 45) para el H3n2, del 63% (33-79) para el tipo B y del 62% (36-78) para el H1N1pdm2009. Tras revisar la variadas limitaciones del estudio (pocos estudios previos a 2009, influencia de las vacunas recibidas en temporadas anteriores, no medición de la efectividad frente a ingresos hospitalarios y variabilidad de métodos de estudio), concluyen que las vacunas son efectivas excepto para el subtipo H3N2, probablemente por la pobre adaptación al huevo en el proceso de fabricación, por lo que se precisa de tecnologías alternativas y de estudios de efectividad postcomercialización.

# The future of the RTS,S/AS01 malaria vaccine: an alternative development plan

04/07/2016

*Gosling R, von Seidlein L. PLoS Med 2016;13(4):1001994*

Los autores exponen los puntos críticos de la vacuna frente a la malaria RTS,S/AS01 que consiste en antígeno de superficie de hepatitis B y un fragmento de la proteína del circumsporozoito de *P falciparum*. Esta vacuna, aprobada por la EMA mediante el artículo 56 para vacunar a los de 6 semanas a 17 meses, no ha sido considerada por OMS para su inclusión en el EPI, por lo que es improbable que las entidades donantes (GAVI o UNICEF) no adquieran la vacuna. Los motivos son los derivados de los hallazgos de los ensayos clínicos de fase III llevados a cabo en países del Africa subsahariana. Básicamente la escasa protección, su escasa duración especialmente en niños pequeños, la necesidad imperiosa de administrar un recuerdo en el segundo año de vida y la aparición de cuadros de meningitis en vacunados de origen desconocido. Plantean que se podrían alcanzar unos beneficios potenciales de la vacuna si se decidiera ensayar la vacuna en los países del Mekong donde son muy frecuentes las resistencias a la artemisina, además de un gran deseo y disponibilidad económica para eliminar la malaria por *P falciparum*. Apuntan a una estrategia “de anillo” similar a la empleada para la viruela y el Ebola. Para ello proponen llevar a cabo ensayos clínicos en esos países para abordar: a) selección de dosis en adultos, b)

obtener datos de inmunogenicidad y seguridad, c) confirmación de que la inmunogenicidad no se ve reducida con el uso concomitante de drogas antipalúdicas, y d) conocer eficacia frente a cepas americanas, asiáticas y del Pacífico. Concluyen que aunque el comportamiento ha sido l ligeramente decepcionante en países africanos, la eficacia a corto plazo podría, potencialmente, utilizarse en otras regiones y/o grupos de edad.

[\[más información\]](#)

---

# Prevention of antibiotic-nonsusceptible invasive disease with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

04/07/2016

*Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S et al. Clin Infect Dis 2016;62:1119-1125*

A la vista que en los Estados Unidos de Norteamérica aumentaron los casos de ENI por serotipos no incluidos en Pnc7 entre 2004 y 2009, los autores evalúan el impacto de la vacuna PnC13 incluida en 2009 sobre las tasas de ENI no sensibles a antibióticos. Utilizan para ello los datos del sistema ABCs entre enero de 2005 y diciembre de 2013 que incluye información de vigilancia de neumococo en diez lugares del país. Entre 2009 y 2013 las tasas de ENI por serotipos vacunales (en PnC13 pero no en PnC7) no sensibles a

antibióticos disminuyó del 6.5/100.000 al 0.5/100.000 en menores de cinco años y del 4.4/100.000 al 1.4/100.000 en los de 65 o más años. En el periodo 2010-2013 estiman que se evitaron 1636 y 1327 casos de ENI vacunal no sensible en menores de 5 años y en mayores de 65 años, lo que traducido a porcentajes supone un -97% y un -64%, respectivamente. Observaron, por otra parte, un pequeño incremento ENI resistente a antibióticos por cepas no incluidas en la vacuna PnC13, siendo éstas las dominantes entre las no sensibles. En 2013 los serotipos no vacunales no susceptibles fueron el 35B, 33F, 22F y 15A. Exponen las limitaciones de su estudio: a) usan un sistema poblacional de vigilancia en unas áreas por lo que los hallazgos no son representativos a escala nacional, y b) no dispusieron de acceso al uso individual de antibióticos por lo que no pudieron evaluar cómo podría este hecho influenciar las tendencias de la ENI resistente en el país. Recomiendan mantener el sistema de vigilancia y utilizar racionalmente los antibióticos. Concluyen que la vacuna PnC13 ha sido efectiva frente a las resistencias antibacterianas.

[\[más información\]](#)