

# Yellow fever in Angola and beyond – The problem of vaccine supply and demand

19/08/2016

*Barrett A. N Eng J Med published on line June 8, 2016*

Con motivo del brote epidémico de fiebre amarilla en varios países africanos con exportaciones a terceros países, el autor expresa su preocupación ya que los casos de Angola son de tipo urbano en los que el virus se transmite entre humanos por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y no mediante el ciclo selvático en el que el humano es el huésped accidental. Por otra parte es preocupante la aparición de casos en la República Popular de China ya que varios estudios han demostrado que el *Aedes asiático* es un vector competente para transmitir la fiebre amarilla. Propone una serie de soluciones para mejorar el suministro que convendría estudiar por parte de las industrias fabricantes, cuatro precalificadas por la OMS para distribuir internacionalmente y dos productores locales. Estas estrategias serían: a) aumentar las reservas de vacuna (actualmente se dispone de seis millones de dosis), b) que la OMS y las autoridades regulatorias fijen una cantidad mínima de virus en cada dosis de vacuna, c) fraccionar las dosis de vacuna una vez abierto el vial (habría que asegurarse de que los vacunados recibirían la cantidad apropiada de vacuna y por otra parte habría que conocer si ese fraccionamiento sería equivalente en niños y adultos, d) uso intradérmico de la vacuna, y e) cambiar el actual proceso de fabricación en huevos embrionados por el uso de cultivo en líneas celulares. En definitiva, el autor concluye que a pesar de disponer de una vacuna que proporciona protección duradera, la fiebre amarilla sigue siendo un problema debido al desequilibrio oferta y demanda.

# Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study

19/08/2016

*Petousis-Harris H, Walls T, Watson D, Paynter J, Graham P, Turner N. BML Open 2016;6:e010911*

Estudio prospectivo observacional de seguimiento activo llevado a cabo en dos regiones de Nueva Zelanda para conocer la seguridad de la vacuna Tdap en embarazadas de 28 a 38 semanas mediante entrevistas telefónicas realizadas a las 48 horas y a las cuatro semanas. Los end-points mayores fueron las reacciones locales, los síntomas sistémicos y los efectos adversos etiquetados como graves. Participaron 793 embarazadas con edad media de 32 años y generalmente de raza caucásica, de las que el 27.9% recibieron simultáneamente la vacuna antigripal inactivada. El 79% reportaron dolor de escasa-moderada intensidad y el 2.6% un dolor grave. Se reportó hinchazón de cualquier tamaño en el 7.6%, induración en el 12% y eritema en el 5.8%. Se comunicó fiebre en el 2.1% ocurriendo mayoritariamente en las primeras 24 horas tras la vacunación. En menos del 4% de participantes se detectó cefaleas, mareos, náuseas, mialgias o artralgias. Al final de las cuatro semanas de seguimiento se clasificaron 31 como efectos adversos graves (sangrado vaginal, hipertensión, infección, taquicardia, parto prematuro y preeclampsia y muerte perinatal). Ninguno de ellos, tras una exhaustiva evaluación clínica, se consideró como con relación causal con la vacuna Tdap. Los autores

concluyen que sus hallazgos son consistentes con los datos de otros estudios realizados en mujeres no embarazadas, lo que supone un mensaje de tranquilidad para las embarazadas, los vacunadores y los responsables de los programas de vacunación.

[\[más información\]](#)

---

## **Immune response to hepatitis B immunization 10-18 years after primary vaccination: a population-based cohort study**

19/08/2016

*Katoonizadeh A, Sharafkhah M, Ostovaneh M, Norouzi A, Khoshtakht N, Mohamadkhani A et al. J Viral Hep published online before print 29 April 2016*

Estudio que evalúa la respuesta inmune en niños de 10 a 18 años de padres infectados de hepatitis B y que fueron vacunados con tres dosis primarias en el primer año. El trabajo se llevó a cabo en la provincia de Golestan (noreste de Irán) con 575 personas de esa franja de edad. Diez de ellos (1.7%) fueron positivos para AgsHB y AntiHBc, de los que ocho habían nacido de madre portadora de AgsHB. 29 sujetos eran positivos para AntiHBc de los que 16 también eran AntiHBs + y 13 positivos aisladamente para AntiHBc. De estos últimos seis habían nacido de madre portadora. De 541 negativos para AgsHB y AntiHBc y con una edad media de 14.8 años, el 70% tenían títulos de AntiHBs  $\leq 10$  mUI/mL y el 30% restante, superiores. De los 378 con todos los marcadores negativos de hepatitis B participaron 275 en el subprograma de booster. Se obtuvo una

respuesta anamnésica en el 80% con títulos medios de AntiHBs de 375.5. De los 56 escolares sin respuesta anamnésica, 41 recibieron una segunda dosis de vacuna y 31 mostraron una buena respuesta. Recibieron una tercera dosis diez niños, de los que nueve respondieron. Los autores concluyen que una proporción significativa de los vacunados (de alto riesgo por los antecedentes familiares) no mostraron respuestas inmunes sugestivas de memoria tras quince años tras la primovacunación, aunque piensan que antes de recomendar un esquema de vacunaciones de recuerdo conviene determinar en ellos el riesgo de padecer una infección natural.

[más información]

---

## **Herpes zoster vaccine response in inflammatory bowel disease patients on low dose immunosuppression**

19/08/2016

*Wasan S, Zullow S, Berg A, Cheifetz A, Ganley-Leal L, Farraye F. Inflamm Bowel Dis 2016;22:1391-1396*

La inmunosupresión terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal supone un factor de riesgo para el padecimiento de herpes zóster, por lo que se plantea un ensayo clínico para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna frente a zóster en dos grupos de pacientes con EII. Uno de ellos con catorce pacientes en bajas dosis de inmunomoduladores (metotrexate, 6 mercaptopurina o azatioprina) (grupo A), y otro de 25 pacientes sin terapia o en tratamiento con ácido 5

aminosalicílico (grupo B). Los autores encuentran que la inmunoglobulina G específica aumentó de manera significativa en ambos grupos aunque fue menor en el grupo de inmunodeprimidos ( $p=0.0002$ ). También se incrementó en el grupo B, pero no en el A, la secreción de factor alfa de necrosis tumoral por parte de los mononucleares de sangre periférica. Aumentó la secreción de interleuquina 8 en ambos pero fue bastante mayor en el grupo B. No se encontraron diferencia entre ambos en cuanto a reacciones adversas y no se identificó exantema herpético o variceloso en el primer año tras la vacunación. Los autores piensan que los gastroenterólogos podrían prescribir esta vacuna en sus pacientes con bajas dosis de inmunosupresión, a pesar de que la vacuna esté contraindicada en pacientes en tratamiento con terapias anti-TNF. En cualquier caso es importante disponer de más trabajos de investigación para determinar el significado clínico de la atenuada respuesta inmune en pacientes inmunodeprimidos y si esta respuesta es protectora o precisa un protocolo alternativo de vacunación.

[\[más información\]](#)

---

**Effects of previous episodes of influenza and vaccination in preventing laboratory-confirmed influenza in Navarre, Spain, 2013/14**

# season

19/08/2016

*Castilla J, Navascués A, Fernández-Alonso M, Reina G, Albéniz E, Álvarez N et al. Euro Surveill.2016;21(22):pii=30243*

Los autores plantean mediante un casos/control test negativo en Navarra para conocer si los episodios previos de gripe o la vacunación trivalente evita los casos de gripe confirmados por laboratorio durante la temporada 2013-2014. Para ello incluyeron a los pacientes atendidos médicamente por enfermedad tipo gripal (AM-ILI) en los hospitales (645) y en los centros de atención primaria (525), y compararon 589 casos con 581 controles negativos. Definieron los AM-ILI relativos a subtipos víricos específicos en las cinco temporadas previas como una infección confirmada por el laboratorio del mismo subtipo durante las semanas en las que más del 25% de muestras nasofaríngeas eran positivas para el mismo. Encontraron que las personas con AM-ILI previa tenían un 30% (-7 a 54) de riesgo menor y aquellas con enfermedad por A (H1N1) pdm09 o A(H3N2) tenían, respectivamente, un 63% (16-4) y un 65% (13-86) de menos riesgo de nuevos casos de gripe confirmada por el mismo subtipo. La efectividad vacunal ajustada global en evitar la gripe confirmada fue del 31% (5-50), desglosada en 45% (12-65) para A (H1N1) pdm09 y del 20% (-16 a 44) para el subtipo A (H3N2). Concluyen que mientras que los episodios previos de gripe indujeron alta protección frente al mismo subtipo vírico, la vacunación proporcionó una protección de baja a moderada frente a todos los subtipos circulantes que parece persistir en varias temporadas gripales. Como debilidades del estudio exponen el limitado poder estadístico para algunos análisis debido al escaso número de casos y controles con enfermedad gripal previa. Al margen de los datos encontrados la vacunación anual permanece como la opción preventiva principal en personas de alto riesgo de desarrollar complicaciones gripales.

# Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months

19/08/2016

*Duffy J, Weintraub E, Hambidge S, Jackson L, Kharbanda E, Klein N et al. Pediatrics 2016;138:e20160320*

Utilizando la base de datos poblacional Vaccine Safety Datalink de los Estados Unidos se compara la incidencia de convulsiones febriles (CF) durante el intervalo de riesgo (0-1 postvacunación) con el intervalo control (14-20 días postvacunación), utilizando el método de intervalos de riesgo autocontrolados. El intervalo de riesgo representa el tiempo biológicamente plausible durante el que las vacunas inactivadas pueden generar fiebre y el control representa el periodo en el que ni las vacunas vivas ni las inactivadas pueden inducir fiebre y por tanto el riesgo de convulsiones es basal. Los autores analizan el riesgo en niños de 6 a 23 meses durante cinco temporadas gripales consecutivas (2006 a 2011). Solo la vacuna PnC7 presentó un riesgo independiente de CF (ratio de la tasa de incidencia: 1.98 con IC 95%: 1.00-3.91). La vacuna antigripal inactivada trivalente no presentó riesgo (IRR:0.46 con IC 95%: 0.21-1.02), pero aumentó cuando se administraba bien con PnC o con DTPa (IRR: 3.50 con IC 95%: 1.52-8.07). El máximo exceso de riesgo absoluto estimado debido a la administración concomitante de vacunas antigripal, PnC y DTPa comparadas con la administración en días separados fue de 30 CF por cada 100.000 personas vacunadas. Los autores

concluyen que el riesgo absoluto de convulsiones febriles postvacunales con estas vacunas fue muy bajo. En cualquier caso este riesgo debe ser balanceado con los beneficios de una vacunación “en tiempo”.

[\[más información\]](#)

---

# **Alopecia areata after vaccination: recurrence with rechallenge**

19/08/2016

*Ho Chu C, Cheng Y, Chan J. Pediatric Dermatol 2016;33:e218-e219*

Dado que la alopecia areata (AA) es la forma más común de alopecia en la infancia y que se trata de una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T, los autores describen el caso de un niño de tres años, diagnosticado de déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, que experimentó dos episodios de AA tras la vacunación, con un primer episodio a la semana de la vacuna de encefalitis japonesa que sanó a los seis meses. El segundo episodio ocurrió a los tres días tras la tercera dosis de vacuna antigripal a los 36 meses. En esta segunda ocasión la alopecia afectó al cuero cabelludo al completo y a cejas. Se inició tratamiento con inmunoterapia (difenilciclopropenona) con mejoría parcial. A propósito del caso se revisa la literatura y los autores especulan que el caso podría obedecer a un síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes, por el que éste último podría estimular una respuesta inmune y actuar como un desencadenante de una enfermedad autoinmune al evocar respuestas celulares T

que provocarían AA en sujetos genéticamente predispuestos. Concluyen, no obstante, que siendo la vacunación casi universal en países desarrollados y a lo infrecuente de la pérdida de pelo postvacunal, no se pueden extraer conclusiones generalizables tras un único caso.

[\[más información\]](#)

---

## Case-centered analysis of optic neuritis after vaccines

19/08/2016

*Baxter R, Lewis E, Fireman B, DeStefano F, Gee J, Klein N. Clin Infect Dis Advance Access published May 8, 2016*

Algunos estudios observacionales han investigado la asociación entre la recepción de vacunas y la neuritis óptica (NO) pero han sido de limitada utilidad debido a una falta de conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la enfermedad, a la infrecuencia de esa patología y a aspectos epidemiológicos inherente a la comparación entre individuos vacunados y no vacunados. Por otra parte el Instituto de Medicina de los Estados Unidos concluyó en su momento que la evidencia no era suficiente para aceptar o rechazar una asociación causal. Es por ello que los autores preparan un estudio destinado a determinar si la tasa observada de vacunación antes del comienzo de la neuritis es mayor de lo esperado, comparando las tasas en pacientes con NO a las de la población general. Los datos los extraen de la base del Kaiser Permanente Northern California entre 2007 y 2012 y el análisis en caso-centrado. Durante el periodo evaluaron más de 20 millones de dosis de vacunas administradas con 179 casos potenciales de NO con exposición vacunal en los nueve meses

previos y de los que se confirmaron 91. El análisis demostró no incremento significativo del riesgo de vacunación en los días 2 a 42 o en los días 5-28 antes del comienzo de la enfermedad. Concluyen que su estudio no ha encontrado evidencias de asociación causal de desarrollo de NO en las 4-6 semanas postvacunación (1.1 con IC 95%: 0.5-2.0), para ninguna de las vacunas estudiadas (exceso de riesgo  $\leq 1$  por millón). Si existiera para la vacuna de gripe sería  $\leq 0.92$  por millón de dosis administradas. Entre la fuerza del estudio destacan la casi imposibilidad de clasificación errónea de la neuritis y como debilidades el no análisis vacunas concomitantes y la selección previa de un intervalo de riesgo. Concluyen que no han encontrado incremento del riesgo de NO tras la vacunación con una potencia capaz de detectar incluso un pequeño exceso de riesgo.

[\[más información\]](#)

---

## **Pertussis antibody concentrations in infants born prematurely to mothers vaccinated in pregnancy**

19/08/2016

*Kent A, Ladhani S, Andrews N, Matheson M, England A, Miller E et al. Pediatrics 2016;138:e20153854*

Los autores parten de la hipótesis de que los niños prematuros nacidos de madres vacunadas de tosferina (Tdap) durante el embarazo tendrían una mayor concentración de anticuerpos en relación a los nacidos de madres no vacunadas. Para ello

diseñan un subestudio observacional de un amplio ensayo clínico multicéntrico, aleatorio y controlado en ocho unidades neonatales de Inglaterra que tuvo lugar entre mayo de 2012 y mayo de 2014. Analizan a 31 prematuros nacidos entre las semanas 28 y 35 de gestación cuyas madres recibieron Repevax a una edad gestacional media de 28.5 semanas y con un intervalo medio entre la vacunación y el parto de 24 días. Comparando a los dos meses de vida los anticuerpos de los de madres vacunadas/sin vacunar, los primeros tenían mayores títulos para todos los antígenos, existiendo una correlación positiva para TP, FHA, tétanos y difteria entre el número de días transcurridos entre la vacunación materna y el momento del parto. Tras las series primarias de vacunación (2, 3 y 4 meses) los de madres vacunadas disponían de títulos menores para difteria y FHA, aunque a los 12 meses la concentración de anticuerpos antitetánicos era mayor en el grupo de madres vacunadas. Los autores consideran tranquilizador que las diferencias tras las primarias han desaparecido en la evaluación de los doce meses y concluyen que la vacunación de la gestante en los inicios del tercer trimestre puede proporcionar protección para los niños prematuros y que cualquier impacto potencial en las respuestas inmunes postvacunales parecen resolverse para los doce meses de edad.

[más información]

---

**Maternal immunisation with  
trivalent inactivated**

# **influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial**

19/08/2016

*Tapia M, Sow S, Tamboura B, Tégoué I, Pasetti M, Kodio M et al. Lancet Infect Dis published on line May 13, 2016*

Ensayo clínico fase IV prospectivo, controlado con placebo (vacuna antimeningocócica ACYW conjugada), ciego y aleatorio en embarazadas de Bamako (Mali) entre 2011 y 2014 para evaluar la seguridad-inmunogenicidad de la vacuna antigripal inactivada trivalente y la eficacia para proteger a los lactantes frente a un primer episodio de gripe confirmada por el laboratorio en los seis primeros meses de vida. La vacuna se administró en cualquier momento en el parto (población "intención de tratar", ITT) o 14 o más días antes del parto ("por protocolo", PP). Se registraron durante el periodo 4.105 nacimientos de los que 1.797 recibieron la vacuna antigripal y 1.793 la antimeningocócica, y 5.279 casos de enfermedad tipo gripal en 2.789 niños de los que se confirmaron 131, siendo 129 primeros episodios de enfermedad (77 en vacuna control y 52 en la antigripal). En la población ITT la eficacia vacunal infantil fue del 33.1% (3.7-53.9) y en la PP de 37.3% (7.6-57.8). La eficacia se mantuvo durante los primeros cuatro meses de vida para ir decayendo a partir de los cinco meses. Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos de madres y sus hijos. Los autores concluyen que la vacunación de las embarazadas en países con escasos recursos y alta

mortalidad infantil, es técnica y logísticamente factible proteger de la gripe a los lactantes menores de cuatro meses, y que con la adecuada financiación, la implantación de esta vacuna será paralela a la de la vacunación antitetánica en las gestantes.

[más información]