

# Theoretical Basis of the Test-Negative Study Design for Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness

25/09/2016

*Sullivan S, Tchetgen E, Cowling B. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (5): 345-53.*

Los diferentes estudios sobre la efectividad de la vacuna de la gripe han ido adoptando progresivamente el diseño denominado de test negativo mediante el cual los pacientes que buscan asistencia sanitaria por un proceso con sintomatología gripal se toman como casos si dan positivo al virus de la gripe y como controles si dan negativo.

El diseño de test negativo pretende reducir el sesgo asociado con una posible búsqueda de asistencia sanitaria diferente entre vacunados y no vacunados y la clasificación errónea de casos. En el presente artículo se definen los diferentes sesgos que se pueden presentar con este diseño y se dan indicaciones de cómo evitar o minimizar los sesgos del mismo.

Los autores concluyen que comparando con los estudios observacionales tradicionales, los diseños de test negativo pueden reducir pero no eliminar los sesgos de confusión y selección derivados de un uso diferencial de la asistencia sanitaria entre vacunados y no vacunados, el sesgo de mala clasificación de los casos y puede reducir el recuerdo diferencial de la exposición aunque puede compartir muchas limitaciones de los estudios observacionales tradicionales. Las mayores ventajas de este tipo de diseño son de tipo logísticas (rápidos y baratos) sin grandes preocupaciones sobre la validez de las estimaciones calculadas.

El estudio viene acompañado de un comentario de Westreich y Hudgens (Westreich D, Hudgens M. Invited Commentary: Beware

the Test-Negative Design. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (5): 354-6) más duro en las críticas al tipo de diseño analizado que el propio trabajo comentado.

El actual trabajo resulta interesante como aproximación a los métodos epidemiológicos de cálculo de efectividad de la vacuna de la gripe.

[\[más información\]](#)

---

# **Safety and Immunogenicity of M-M-RII (Combination Measles–Mumps–Rubella Vaccine) in Clinical Trials of Healthy Children Conducted Between 1988 and 2009**

25/09/2016

*Kuter BJ, Brown M, Wiedmann RT, Hartzel J, Musey L. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(9): 1011-20.*

El objetivo del trabajo es resumir los datos de seguridad e inmunogenicidad proporcionados en los diferentes ensayos clínicos de la vacuna triple vírica (TV) desarrollada por Merck.

El trabajo resume datos de 23 ensayos clínicos postautorización de la vacuna TV realizados entre 1988 y 2009. Un total de 12.901 niños recibió la vacuna como primera dosis, 920 recibieron 2 dosis y 400 se siguieron únicamente después de la administración de la segunda dosis.

La vacuna fue en general bien tolerada; durante el periodo de seguimiento de 28 a 42 días, el 24,8% y 13% alcanzó temperaturas superiores a 38,9°C en la primera y segunda dosis respectivamente, la mayoría de las fiebres o febrículas aparecieron entre los días 5 y 12 de la vacunación; un 3,3% presentaron fiebre >40°C tras la primera dosis. La aparición de exantema similar a sarampión o rubeola se presentó en el 3,2 y 0,5% tras la primera y segunda dosis respectivamente, la mayoría de los exantemas aparecieron entre los días 5 y 12. Respecto a reacciones en el lugar de la inyección durante los 5 primeros días fue del 17,3 y 42,7% en primera y segunda dosis. Las formulaciones de la vacuna con albúmina humana y recombinante presentaron un comportamiento similar; respecto a la vía de administración, la administración subcutánea presentó mayores efectos adversos locales que la intramuscular.

Las tasas de seroconversión después de la primera dosis fueron consistentes en los diferentes estudios (92,8-100% para sarampión, 97,7-100% parotiditis y 92,8-100% para rubeola; con una media de 98,3, 98,7 y 98,2% respectivamente); se realizó un test que demostró que no había cambio respecto a la inmunogenicidad durante el periodo de estudio. La seropositividad tras una segunda dosis de vacunación fue del 99,7% para rubeola y sarampión y del 100% para parotiditis. No se observaron diferencias en resultados de inmunidad respecto a la albúmina usada o la vía de administración utilizada.

Los autores concluyen que la vacuna es segura e inmunógena; los diferentes datos permanecen constantes durante los 21 años de seguimiento.

Artículo muy interesante que nos resume datos de un periodo extenso sobre una de las vacunas fundamentales en nuestro calendario de vacunaciones.

[\[más información\]](#)

---

# A Systematic Review of the Effect of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Outcomes Among Children Younger Than 5 Years

25/09/2016

*Lamberti LM, Ashraf S, Walker CL, Black RE. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(9): 992-8.*

La vacunación frente al rotavirus (RV) ha demostrado ser eficaz y efectiva frente a la diarrea grave por rotavirus con una eficacia y efectividad variable en cada región de la OMS.

Revisión sistemática que intenta actualizar los resultados de eficacia y efectividad en niños menores de 5 años publicados para la vacunación en función de la región de la OMS.

Se localizaron un total de 48 estudios (11 de ellos utilizados en una revisión anterior), la vacuna se demuestra efectiva y eficaz en la prevención de diarrea por RV, diarrea grave por RV y hospitalizaciones en todas las regiones. La eficacia frente a la diarrea por RV osciló entre el 76% en países desarrollados y el 29,6% de Latinoamérica y el Caribe; La eficacia frente a la diarrea grave oscila entre el 91% de los países desarrollados, 79,6% en Latinoamérica y el Caribe, 50% en el Sudeste Asiático y 46% en el África subsahariana. La efectividad siguió un perfil regional similar; también se comprobó la eficacia frente a las hospitalizaciones (94% en países desarrollados vs. 57,5% en África Subsahariana). En Latinoamérica y el Caribe se ha demostrado una efectividad del 41% sobre la mortalidad por diarrea.

Los autores concluyen que los diferentes estudios confirman la efectividad y eficacia de la vacuna en los menores de 5 años. La diferente efectividad-eficacia en cada una de las regiones podría explicarse por interacciones con otros virus en el intestino, diferencias en la flora intestinal o interacciones con los anticuerpos maternos. A pesar de que la eficacia y efectividad de esta vacuna sea menor en los países en desarrollo, el impacto de su uso puede ser mayor porque es en estos países donde la diarrea por RV tiene mayor carga de enfermedad grave y mortalidad.

[\[más información\]](#)

---

## **The Cost-effectiveness of Varicella Zoster Virus Vaccination Considering Late Onset Asthma**

25/09/2016

*Ditkowsky J, Kohlhoff S, Smith-Norowitz TA. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(9): e275-84.*

Recientes estudios han afirmado que el padecimiento de la varicela puede asociarse a un retraso del comienzo del asma en niños y adolescentes (asma aparecería 9,4 años tras el padecimiento de varicela vs. 3 años tras la vacunación); este dato alteraría los estudios de coste-efectividad de la vacuna en los EEUU. Los autores crearon un árbol de decisión para estimar los costes y los efectos en salud asumiendo que la varicela retrasa el padecimiento del asma.

Se tomó una cohorte de nacimiento de casi 4 millones de

individuos (EEUU) y se realizó desde la perspectiva social valorando los efectos hasta los 20 años de edad. Se tomaron 3 brazos 1) Programa de vacunación sin contar el efecto de la enfermedad sobre el asma, 2) Programa de vacunación teniendo en cuenta el efecto de la enfermedad sobre el asma y 3) No programa vacunal con el retraso de padecimiento del asma por el padecimiento de la varicela.

El programa de vacunación se probó costo-efectivo sin asumir el efecto sobre el asma; cuando se comparó la vacunación y no vacunación teniendo en cuenta el supuesto efecto de la varicela sobre el asma, la vacunación permaneció siendo costo-efectiva a pesar del aumento de ahorros representado por el supuesto retraso en la aparición del asma tras el padecimiento de varicela. El ahorro de la vacunación teniendo en cuenta el retraso en el asma fue de 914 millones de dólares con casi 10.000 casos de asma retrasados (el ahorro de no tener en cuenta el supuesto efecto sobre el asma sería de 1.426 millones).

Los autores concluyen que la vacunación de varicela fue menos costosa que la no vacunación a pesar de tener en cuenta el supuesto retraso en la aparición del asma que produciría el padecimiento de varicela.

El mayor problema del presente trabajo es que asume como cierta (retraso en la aparición del asma) una hipótesis que todavía no está demostrada.

[\[más información\]](#)

---

## Vaccination Timeliness in

# Children Under India's Universal Immunization Program

25/09/2016

*Shrivastwa N, Gillespie BW, Lepkowski JM, Boulton ML. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(9): 955-60.*

La vacunación retrasada prolonga la susceptibilidad a la enfermedad y contribuye a la carga de morbi-mortalidad por enfermedades vacunables. El objetivo del trabajo es describir los retrasos en la vacunación observado en India.

Se tomaron datos de vacunación del año 2008, en concreto la BCG, 3 dosis de DTP y sarampión. La vacunación en tiempo se definió cuando se administró la dosis de vacuna en los 31 días siguientes a la fecha debida.

Se registraron los datos vacunales de 268.533 niños menores de 60 meses; la administración a tiempo de BCG, DTP3 y sarampión ocurrió en el 31, 19 y 34% respectivamente. La vacunación llegó a su cobertura máxima para las dos primeras vacunas a los 24 meses mientras que la cobertura frente al sarampión todavía aumentó un 5% después de los 24 meses. La cobertura a los 5 años de edad para las tres vacunas fue del 87, 63 y 76% respectivamente.

Los autores concluyen que la vacunación en tiempo todavía supone un desafío en el programa vacunal indio, algo que contribuiría a reducir la carga de morbi-mortalidad de forma significativa.

[\[más información\]](#)

---

# Detectable Risks in Studies of the Fetal Benefits of Maternal Influenza Vaccination

25/09/2016

*Hutcheon JA, Fell DB, Jackson ML, Kramer MS, Ortiz JR, Savitz DA et al. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 227-32*

Los resultados de algunos estudios recientes han sugerido que la vacunación frente a la gripe en embarazadas podría prevenir la prematuridad. Sin embargo, es difícil realizar un estudio epidemiológico en el que se evalúe los beneficios en el feto de la vacunación materna puesto que el beneficio es verosímil que se produzca únicamente en la pequeña parte de la cohorte de mujeres embarazadas en las cuales el padecimiento de la gripe sea prevenida por la vacuna. La mayoría de las mujeres embarazadas no padecen la gripe durante el embarazo (entre el 5 y 20% de la población adulta) y la efectividad de la vacunación antigripal es del 50-60% por lo que el efecto podría ser únicamente entre el 2,5-12% de las embarazadas en las que realmente su vacunación consiguiera evitar el padecimiento real de la enfermedad. La plausibilidad de detectar verdaderas diferencias de riesgo entre grupos bajo dichas condiciones se discute raramente.

El objetivo del trabajo es interpretar los estudios en los cuales los beneficios fetales de la vacunación materna son evaluados; esta interpretación se realiza mediante la estimación de las razones de riesgo y tamaños muestrales necesarios para conseguir los resultados ofrecidos por los diferentes estudios epidemiológicos analizados.

Los resultados del estudio demuestran que bajo la mayoría de los escenarios las diferencias plausibles entre grupos son extremadamente difíciles de detectar (razones de riesgo para

prematuridad de 0,9 a 1) y requerirían tamaños muestrales no factibles para estudios epidemiológicos prospectivos; por ejemplo, detectar una razón de riesgos de 0,99 (que es lo detectable asumiendo un 5% de tasa de ataque, una efectividad vacunal del 50% y una razón de riesgos de prematuridad del 1,5) requeriría un tamaño muestral de 2,5 millones de mujeres. Los autores concluyen que estos datos sugieren que los grandes beneficios observados mediante la vacunación antigripal en embarazadas en estudios publicados recientemente es difícil que sean causales.

Artículo muy interesante (aunque complejo) que nos centra en un problema sobre los posibles grandes beneficios observados mediante la vacunación de gripe en embarazadas.

[\[más información\]](#)

---

## **Invited Commentary: Influenza, Influenza Immunization, and Pregnancy—It's About Time**

25/09/2016

*Hutcheon JA, Savitz DA. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 176-86.*

Comentario sobre dos artículos dedicados a la vacunación de la gripe en embarazadas en este mismo número de la revista (y comentados en esta sección) en el que se explican los sesgos principales observados en los estudios observacionales dedicados a analizar este tema en el que se mezclan la temporalidad del embarazo con la propia estacionalidad de la

gripe. Así el denominado “inmortal time bias” se refiere a que un embarazo corto limita las posibilidades de verse expuestos a algo (vacunación) mientras que un seguimiento más largo de lo debido (más allá de las 37 semanas) incluye seguimientos de embarazos que ya no se encuentran a riesgo lo que puede llevar a una sobreestimación del beneficio de la vacuna o daños de la enfermedad.

Los autores presentan un marco para evitar los sesgos relacionados con el tiempo en los estudios de gripe en embarazadas, siendo necesario entre otras cuestiones tener información sobre la circulación del virus de la gripe y el momento del embarazo en el que se vacuna la mujer.

[\[más información\]](#)

---

## **Risk of Preterm or Small-for-Gestational-Age Birth After Influenza Vaccination During Pregnancy: Caveats When Conducting Retrospective Observational Studies**

25/09/2016

*Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Naleway AL, Lipkind H, Sukumaran L, McCarthy NL et al. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 176-86*

La vacunación de la gripe está recomendada durante el embarazo; de forma habitual los ensayos preautorización no

incluyen embarazadas e incluso cuando lo hacen no se pueden detectar eventos muy poco frecuentes por lo que estudios de seguridad postautorización son necesarios si bien como en todos los estudios observacionales se requiere un cuidado especial de los sesgos potenciales.

El presente trabajo usa datos de 8 bases de datos establecidas en EEUU para evaluar la seguridad de las vacunas y analiza la asociación de la vacuna monovalente H1N1 (MIV) con la prematuridad (<37 semanas) y el bajo peso (< percentil 10). La cohorte incluyó 46.549 mujeres que terminaron su embarazo durante 2009-10 (periodo con tres campañas de vacuna estacional y una pandémica). Las mujeres que se vacunaron con posterioridad a las 37 semanas no se incluyeron puesto que ya no estaban a riesgo de un parto prematuro.

Se encontraron sesgos potenciales en el resultado de los nacimientos de madres vacunadas, entre otros un posible acceso diferencial a las vacunas en función del momento del embarazo, la naturaleza tiempo-dependiente de la exposición a la vacunación dentro del embarazo (denominado sesgo tiempo-inmortal) referido principalmente a que la duración del embarazo aumenta las posibilidades de recibir la vacunación y confusión por diferencias de base (patologías de base) entre las vacunadas y no vacunadas. De esta forma, se encuentra un fuerte efecto protector de la vacunación sobre la prematuridad ( $RR=0,79$ ) al ignorar los riesgos potenciales y no se observó efecto cuando se tuvieron en cuenta ( $RR=0,91$ , no significativo). Sin embargo no se observaron importantes sesgos en la asociación entre la MIV con el bajo peso. La asociación sólo se mantuvo en las vacunadas en el primer trimestre aunque con un menor RR ( $0,88$  para prematuridad y  $0,9$  para bajo peso).

Los autores concluyen que la investigación en la que se pretenda evaluar efectos sobre los nacidos después de la vacunación materna debe usar métodos estadísticos para minimizar sesgos potenciales. Los efectos protectores de la

vacunación de la gripe en la embarazada quedan atenuados (pero no anulados) tras ajustar por los posibles sesgos.

[\[más información\]](#)

---

# Circulating Influenza Virus and Adverse Pregnancy Outcomes: A Time-Series Study

25/09/2016

*Fell DB, Buckeridge DL, Platt RW, Kaufman JS, Basso O, Wilson K. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 163-75.*

Estudio de series temporales diseñado para investigar si las tendencias en la circulación del virus gripal está asociada con un cambio en el corto plazo de las tasas de parto prematuro, muertes fetales y muertes perinatales en Ontario durante el periodo 2002 a 2012.

El trabajo realiza una regresión de Poisson y mide la asociación entre los niveles semanales de circulación del virus de la gripe y los resultados descritos. Se tomaron todos los abortos de más de 20 semanas, así como los partos y las muertes perinatales. Se consideraron 3 periodos de riesgo durante el embarazo, la última semana, el último mes y el primer mes; se realizó el análisis en función de la fecha prevista de fecundación.

Se identificaron casi 1,4 millones de embarazos en el periodo de estudio. La tasas de prematuridad (<37 semanas) no estaba asociada con la circulación del virus gripal en la semana previa (ORA=1,01) ni en ninguno del resto de los momentos del

embarazo considerados de riesgo; los resultados eran robustos a diferentes especificaciones del modelo y ajustando por factores de confusión. Tampoco se observó asociación entre las muertes fetales y la mortalidad perinatal y la circulación del virus gripal durante la etapa final o el primer mes de embarazo. El estudio no pudo medir resultados de mortalidad con la exposición gestacional al virus de la gripe durante las primeras 20 semanas de embarazo puesto que no se disponía de las fechas de fecundación en muchos de los abortos, por ello sólo se tomaron los abortos de más de 20 semanas.

Los autores concluyen que en esta serie temporal realizada a nivel poblacional, la circulación de la gripe no se asoció con una variación en el corto plazo en las tasas de parto prematuro, muertes fetales o mortalidad perinatal. La mayor limitación del estudio es precisamente su carácter ecológico ya que no se pudo evaluar el riesgo individual por lo que podría darse algún factor de confusión que anulara un posible resultado positivo.

Interesante estudio que tiene su mayor limitación precisamente en su diseño ecológico, no obstante es muy sugerente y hace necesarios mayor número de investigaciones sobre el tema.

[\[más información\]](#)

---

## **Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain**

25/09/2016

Abad R, Vázquez JA. *Journal of Infection* 2016; 73(3): 296-7

Artículo de vigilancia epidemiológica elaborado por el equipo de Julio Vázquez en el que se analizan los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W. En España durante el periodo 2010 a 2015 se han registrado anualmente entre 5 y 8 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W, sin embargo durante los 5 primeros meses de 2016 el número de casos ha aumentado 2,2 veces respecto a 2015, de continuar la tendencia actual se registrarían 30 casos al finalizar 2016 lo que supondría quintuplicar los datos de 2015. No se ha observado una distribución geográfica concreta de los casos y respecto a la distribución por edad oscila entre los 7 meses y los 84 años. Los autores postulan que España podría ser el segundo país europeo en los que la cepa podría ser endémica y sugieren la posibilidad de establecer un programa de vacunación del adolescente con vacuna conjugada tetravalente como el implantado en Reino Unido, de igual manera sugieren que la edad de vacunación deberían ser los 14 años en lugar de los 12 como está actualmente con una repesca hasta los 18 años. Interesantes datos los aportados por los autores que nos debe hacer estar vigilantes ante posibles cambios en la epidemiología de la enfermedad meningocócica.

[más información]