

Eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna contra el virus del papiloma humano en comparación con ninguna vacuna o regímenes de vacunación estándar de tres y dos dosis: una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos

08/05/2020

Whitworth H, Gallagher K, Howard N et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* 2020;38:1302-1314

Revisión sistemática de la **eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de vacuna frente al virus del papiloma humano** en comparación con ausencia de vacunación o con esquemas de varias dosis en caso de participantes en ensayos clínicos de la vacuna. Se revisaron los ensayos llevados a cabo entre 1999 y 2018 para revisar los parámetros anteriores referidos a los tipos de alto riesgo 16 y 18.

Incluyeron en la revisión a siete artículos de 6523 de los que seis eran observacionales anidados de participantes que aleatoriamente recibieron dos o tres dosis o no completaron el esquema previsto con mujeres de edades entre 10 y 25 años. La frecuencia de infección por esos oncotipos fue baja (menos del

1% para la infección persistente menor de doce meses) en todos los vacunados y hasta siete años tras la vacunación, no existiendo diferencias significativas en función del número de dosis recibidas ($p > 0.05$ en todos los casos). La frecuencia de la infección fue significativamente inferior en los receptores de una dosis en comparación con los controles no vacunados ($p < 0.01$) para todos los *end-points* de infección. Las tasas de seropositividad fueron altas en todos los que recibieron la vacuna aunque con títulos de anticuerpos inferiores en los de una dosis al comparar con los de dos o tres.

Los autores concluyen que una sola dosis puede ser igual de eficaz que dos o tres en mujeres jóvenes hasta siete años más tarde, aunque los estudios seleccionados no discernían resultados por edad. No obstante, piensan que todavía se dispone de escasa evidencia para informar adecuadamente de las políticas y las pautas de vacunación.

- Eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna contra el virus del papiloma humano en comparación con ninguna vacuna o regímenes de vacunación estándar de tres y dos dosis: una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos

Inmunogenicidad y seguridad de la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis fraccionadas: una revisión

sistemática y un metanálisis

08/05/2020

Nnaji Ch, Shey M, Adetokunboh O et al. Immunogenicity and safety of fractional dose yellow fever vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020;38:1291-1301

Debido al aumento de la demanda y al actual desabastecimiento, los autores llevan a cabo una revisión sistemática y meta-análisis destinada a evaluar el efecto de dosis fraccionadas de vacuna frente a la fiebre amarilla en comparación con las dosis convencionales en cuanto a la seguridad e inmunogenicidad.

Recuperaron 2524 artículos de los que once fueron potencialmente elegibles para análisis pero solo ocho fueron seleccionados con un total de 2371 participantes. De éstos, cinco eran ensayos clínicos aleatorios, otros cinco procedían de América Latina y tres de países europeos. En cuanto a los resultados, las tasas de seroconversión a las cuatro-cinco semanas postvacunación fueron similares entre las dosis estándar y las fraccionadas que contenían un tercio de la dosis (ratio de riesgo en 547 participantes de 1.02 con IC 95%: 1.00-1.04), un quinto (RR en 155 sujetos: 1.00 con IC 95%: 0.98-1.03), un décimo (RR en 890 voluntarios: 0.99 con IC 95%: 0.96-1.01) y un quinceavo (RR en 661 sujetos: 0.97 con IC 95%: 0.92-1.02). Aun así, las tasas de seroconversión fueron sustancialmente menores entre los que recibieron dosis fraccionadas de la centésima parte de una dosis convencional. La inmunogenicidad persistió hasta ocho-diez años tanto tras las fraccionadas como tras las estándar.

Los efectos adversos menores no fueron diferentes según los grupos a los que pertenecían y no se reportaron efectos adversos graves en ninguno de ellos.

Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan el uso de dosis

fraccionadas de vacuna de fiebre amarilla como estrategia en situaciones de alta demanda y escaso suministro, especialmente a considerar en jóvenes, inmunocompetentes y bien nutridos.

- Inmunogenicidad y seguridad de la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis fraccionadas: una revisión sistemática y un metanálisis
-

Efectividad de la vacuna contra la tosferina acelular en lactantes: un estudio de casos y controles basado en la población

08/05/2020

Mack I, Erlanger T, Lang P et al. Dose-dependent effectiveness of acellular pertussis vaccine in infants: a population-based case-control study. *Vaccine* 2020;38:1444-1449

Estudio poblacional retrospectivo de casos y controles para conocer la efectividad de la vacuna acelular de tosferina de tres componentes en evitar las hospitalizaciones por la misma en niños suizos de 2.5 meses a 2 años con un esquema de vacunación de cuatro dosis (3+1) analizados entre 2006 y 2017 aprovechando la vigilancia nacional de hospitalizaciones pediátricas por pertussis. El periodo analizado para los casos fue desde los 2.5 meses hasta el inicio de síntomas y para los controles (20663) de 2.5 meses hasta cumplir dos años.

Durante el periodo 103 niños cumplieron requisitos de

inclusión siendo el 90% menores de un año. La efectividad de la vacuna frente a las hospitalizaciones aumentó significativamente a medida que había recibido mayor número de dosis, con un 42%, 84% y 98% tras recibir una, dos o tres dosis en el primer año. No se registró ningún caso en niños que habían recibido cuatro dosis (efectividad del 100% con IC 95%: 97.9-100).

Tras exponer las fortalezas y las limitaciones de su estudio, los autores concluyen que sería interesante repetir el estudio con el nuevo esquema de vacunación implantado en 2019 con tres dosis (2, 4 y 12 meses) y analizar la efectividad en niños cuyas madres recibieron vacuna Tdap durante la gestación. Piensan que una vacunación en tiempo (sesenta días de edad), cumplir con el esquema de vacunación e inmunizar a las embarazadas se puede tener un mejor control de la tosferina grave.

- [Efectividad de la vacuna contra la tosferina acelular en lactantes: un estudio de casos y controles basado en la población](#)

Estudio descriptivo que resume la seguridad de la vacuna Tdap en mayores de 65 años mediante el análisis de los reportes remitidos al

sistema pasivo de vigilancia de los Estados Unidos

08/05/2020

Haber P, Moro P, Ng C et al. Safety review of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis vaccine in adults aged ≥ 65 years, Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS), United States, September 2010-December 2018. *Vaccine* published ahead of print December 26, 2019

Estudio descriptivo que resume la seguridad de la **vacuna Tdap en mayores de 65 años** mediante el análisis de los reportes remitidos al sistema pasivo de vigilancia de los Estados Unidos, Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS, entre septiembre de 2010 y diciembre de 2018. La vacuna comenzó a recomendarse por parte del ACIP en el año 2010 y en el análisis se evaluaron también los reportes de Td por haberse recomendado antes del uso de Tdap. En el periodo de estudio se contabilizaron 1798 reportes de Tdap (763 de Boostrix y 931 de Adacel) y 179 de Td, siendo considerados como graves el 6% y el 11%, respectivamente. El intervalo medio fue de un día para ambas vacunas y la mitad no refirieron administración concomitante con otras vacunas. En la otra mitad coincidió con la antineumocócica polisacárida simple o con la antigripal.

Los autores refieren que esa década de vigilancia no se han detectado efectos adversos novedosos, siendo los más frecuentes los locales y la fiebre como efecto sistémico. Como hallazgos más significativos, no se encontraron reportes desproporcionados en número de síndromes de Guillain-Barré, se registraron dos casos de neuritis braquial que podría tener relación con la vacuna, tres reportes de anafilaxia.

Tras exponer las limitaciones propias de un sistema pasivo de vigilancia, los autores concluyen que no identificaron ningún efecto adverso de especial preocupación y que sus hallazgos

son consistentes con los encontrados en previas observaciones postcomercialización y estudios precomercialización en mayores de 65 años.

- [Estudio descriptivo que resume la seguridad de la vacuna Tdap en mayores de 65 años mediante el análisis de los reportes remitidos al sistema pasivo de vigilancia de los Estados Unidos](#)

Pros y contras de las pautas mixtas (HPV9-HPV2) en los programas de vacunación escolares frente al papilomavirus

08/05/2020

Interesante documento de pros y contras acerca del esquema de vacunación frente al papilomavirus humano adoptado en la región de Quebec en 2018, que administra a los/as escolares una primera dosis de VPH9 seguida a los seis meses de otra de VPH2.

La postura contraria la defiende Marc Steben de la *Canadian HPV Prevention Network*. Sus argumentos se pueden resumir en:

- . La pauta no está recomendada ni por el NACI ni por la OMS.

. Se desconoce la magnitud de la protección frente a tipos no incluidos en la de dos genotipos.

. Ausencia de estudios de efectividad en la vida real y ausencia de subrogados de protección. Además, desde 2018 se ha suprimido el programa de citologías.

. Preferible no hacer ningún cambio y esperar a que se apruebe la pauta de una dosis de HPV9

La postura a favor de la pauta mixta la defienden desde el *Institut National de Santé Publique du Québec*. Básicamente la utilizan como paso intermedio para ir a un esquema de dosis única. Entretanto la segunda dosis supondría una “red de seguridad” hasta disponer de información sólida de una dosis, y en el caso de que la pauta mixta fuera inferior, siempre habría una segunda oportunidad a los 14-15 años coincidiendo con otras vacunas. En último lugar es una manera de evitar monopolios y situaciones de desabastecimiento mientras que se adquirieren vacunas a un precio accesible. A esta postura también se opone alguna firma farmacéutica.

- [Evidencia consolidada sobre la vacunación frente al VPH](#)

¿De verdad que tardará de 12 a 18 meses? Entrevista con el Dr. Paul Offit

08/05/2020

¿DE VERDAD QUE TARDARÁ DE 12 A 18 MESES? UNA ENTREVISTA CON EL DR. PAUL OFFIT

Por su interés manifiesto se reproduce una entrevista que el Dr. John White (JW), responsable médico de Medscape, mantuvo con el Dr. Paul Offit (PO), jefe del departamento de pediatría del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), referente mundial en el campo de la Vacunología y autor de varios libros sobre la materia.

JW. Se habla mucho de las vacunas del COVID-19. Unos dicen que estará disponible para el próximo otoño y otros que se necesitan años. ¿Hay posibilidades de disponer de una vacuna?, ¿es realista la asunción de 12 a 18 meses?

PO. Le recuerdo que el tiempo medio que se necesita para la investigación y el desarrollo de una vacuna suele ser de unos veinte años. En lo que a mí concierne tuve la fortuna de ser parte del equipo del Children's Hospital of Philadelphia que creó la vacuna reasortante bovina-humana frente a rotavirus. Esa empresa nos llevó 26 años. Si se siguen todos los pasos preceptivos del desarrollo, es lo que suele durar y, si pretendes que esté en el mercado en 12 o 18 meses, se van a omitir algunos pasos importantes.

JW. ¿Qué pasos serían esos?

PO. Lo primero es disponer de la "prueba de concepto". En

líneas generales, para esta prueba” se utilizará un modelo animal que enferme al ser inoculado con el virus y en él ensayaremos alguna de las estrategias que se plantean más abajo para comprobar cual de ellas tiene el mejor comportamiento. Se ensayarán varias dosis de antígeno para medir la inmunogenicidad y poder correlacionarla con el subrogado de protección, al menos en el modelo animal, tras un challenge con virus salvaje.

A la hora de definir las estrategias, se decidirá cómo se quiere hacer la vacuna: ¿de virus enteros (hepatitis A), vivos atenuados (sarampión), de una fracción del virus (hepatitis B)? Luego nos preguntaríamos: ¿queremos que un vector vehiculice el antígeno?, es decir, ¿utilizaremos otro virus, inocho, al que le incluimos un gen clonado que codifica la proteína espicular del SARS-CoV-2, tal como hacemos con el virus Ebola o el virus Dengue? o ¿haremos algo completamente novedoso, como utilizar las plataformas de ARN mensajero o de ADN para que en su carga génica incluyan esa proteína?

Una vez superada esa prueba se pasaría a los ensayos clínicos con cientos o miles de personas para determinar la dosis óptima que siendo muy segura genera una buena respuesta inmune. Por último, en la fase previa a la comercialización, fase III, se estudiaría la seguridad y la eficacia mediante un ensayo clínico controlado. En el caso de la vacuna frente al rotavirus participaron en el ensayo 70.000 niños, 30.000 en el de la vacuna antineumocócica conjugada y 35.000 en la del papilomavirus humano.

JW. A la vista de su respuesta, ¿Cómo es que se habla de 12 a 18 meses? Algunos dicen: “tenemos datos del SARS y son virus muy similares” mientras otros dicen: “el Reino Unido va muy avanzado, aguantemos con las medidas de mitigación ya que pronto estará la vacuna”.

JW. Entonces, ¿qué paso omitiría?

P0. Probablemente los estudios en el modelo animal. Pasaríamos directamente a las fases en humanos ensayando qué dosis es con

la que se obtiene una respuesta inmune similar a la generada por la infección. Pero solamente con estos datos, la autoridad regulatoria de los Estados Unidos no aprobaría su comercialización. Se podría utilizar la estrategia de la vacunación frente al Ebola que se ensayó en Africa occidental: llevar a cabo un ensayo prospectivo controlado con 1.000, 3.000 o 6.000 personas para que se compruebe si es o no es eficaz, aun así no podríamos detectar un efecto adverso poco frecuente, y comenzaríamos a inocularla a miles de personas para en la "vida real" comprobar su seguridad y efectividad. La aprobación por la F.D.A. vendría con posterioridad.

JW. Utilizando esa estrategia, ¿cuánto tiempo nos llevaría?

P0. Aún así llevaría un par de años. En el "modelo Ebola" la vacuna se mostró efectiva y presentó algunos problemas, no graves, de seguridad.

JW. ¿Cuál es su opinión acerca de la construcción de plantas de fabricación paralelamente al desarrollo de las fases clínicas?

P0. Eso supondría una "fabricación en riesgo". En otras palabras, construiríamos plantas e iniciaríamos la manufactura a gran escala a ciegas con la esperanza de que la vacuna sea segura y eficaz. En esta situación los Gobiernos podrían mitigar los riesgos. Por ejemplo, la Biomedical Advance Research and Development Authority, parte del US Department of Health and Human Services de los Estados Unidos ha donado a cinco compañías distintas 500 millones de dólares a cada una para mitigar al menos parte de ese riesgo.

JW. Pero volviendo al principio, ¿cuál es su mejor estimación?

P0. Dependería de lo que estaríamos dispuestos a aceptar y del miedo que le tengamos al virus. Para el personal de primera línea se podría comenzar a vacunar sin grandes ensayos de seguridad y efectividad. Si el virus mata a 1.000 o 2.000 personas diariamente, estaríamos dispuestos a aceptar cierto

nivel de riesgo, pero si la vacuna mata a una de cada diez, pudiéramos no aceptarlo. En definitiva, se trataría del cociente riesgo/beneficio muy habitual en medicina, con una salvedad: si no has ensayado la vacuna en decenas de miles de personas, no puedes decir con confianza cómo de efectiva es o qué segura es; aunque sí puedes enfocar la situación haciendo similitudes con otras infecciones por coronavirus: la protección dura poco tiempo y no te va a proteger frente a las reinfecciones asintomáticas, pero va a evitar ingresos en cuidados intensivos o fallecimientos.

JW. Y con los niños, ¿qué pasaría?

P0. Solo vacunaría a los niños en el supuesto de que esté convencido de que la vacuna es segura, dado que, en ellos, y en términos generales, la enfermedad no suele ser grave.

JW. ¿Cuál es su opinión sobre la inmunidad postpadecimiento? ¿y sobre los certificados de inmunidad?, con los conocimientos actuales ¿se pueden plantear?

P0. No. Incluso con un ensayo clínico controlado podríamos no llegar a conocer el nivel de inmunidad que sería protector, como ocurre con la vacuna de rotavirus. Podría conocerse comparando sueros de personas vacunadas protegidas con el de no vacunadas y por tanto no protegidas. Pero para conocer que la vacuna es protectora son esenciales los ensayos clínicos que midan la eficacia y que incluyan a un altísimo número de voluntarios.

JW. Todos se preguntan cuándo y cómo se reabrirá la sociedad. ¿Puede explicar la respuesta que a ese respecto editorializó en el New York Times?

P0. En lo primero que hay que pensar una y otra vez es en el grado de la transmisión de una persona a otra. ¿Es muy frecuente ese hecho en la población? El riesgo de la reapertura será menor en las sociedades poco densas poblacionalmente que en las grandes ciudades.

JW. En relación a la “reapertura, ¿son los tests un componente clave?, ¿cuántos más hagamos, mejor la llevaremos a cabo?

P0. Ciertamente ayudarían. El modelo sería el puesto en práctica en Alemania: muchos tests, serológicos y de presencia de virus. Algo similar lo ha puesto en marcha la ciudad de Nueva York.

JW. ¿Qué opina del anuncio que ha hecho Suecia respecto que para el mes de junio tendrá un 50% de población inmune?

P0. Creo que se ha equivocado con la actitud de laissez-faire. Su apuesta es que mediante la infección natural gozarán de una suficiente inmunidad poblacional que interrumpirá la circulación del virus, y si nos fijamos en los cuatro coronavirus humanos que anualmente circulan en el país, no creo que eso vaya a ocurrir. Coincido con Bill Gates: “la única manera de disponer de una verdadera inmunidad poblacional es con una vacuna de disponibilidad universal”.

JW. ¿Cree que existen las reinfecciones o son un fallo en la precisión de los tests?

P0. Pienso que pueden existir y que la infección natural probablemente proteja frente a la enfermedad moderada-grave en el caso de una reinfección, tal como pasa con las infecciones por rotavirus. Con la vacuna puede suceder lo mismo ya que es muy poco probable que se comporte mejor que una infección natural.

- [La línea de tiempo de la vacuna COVID: ¿es realista entre 12 y 18 meses?](#)