

Incidencia de tétanos y difteria relacionada con los programas de vacunación para adultos

08/06/2020

Slifika A, Park B, Slifika M. Incidence of tetanus and diphtheria in relation to adult vaccination schedules. Clin Infect Dis published 25 February 2020

Estudio observacional de cohortes basado en los casos reportados de tétanos y difteria a la Organización Mundial de la Salud entre los años 2001 y 2016, para comparar la incidencia de ambas enfermedades en treinta y un países de Norteamérica y de Europa, diferenciándolos según recomienden o no recuerdos de vacuna Td en la edad adulta con carácter sistemático.

Se establecieron dos grupos, aquéllos que vacunan cada 5-20 años y el de aquéllos que no vacunan.

Tras la revisión de datos de incidencia de más de 1.100 millones de personas/año y al comparar ambos, no se apreciaron diferencias significativas en el descenso de la incidencia de tétanos entre los países de ambos grupos ($p=0.52$ con RR: 0-78 e IC 95%: 0.36 a 1.70). Respecto a la difteria, el riesgo de contraerla estaba aumentado en los países que vacunaban debido a la inclusión de Lituania, que posee una cobertura de vacunación muy baja. No obstante, al excluir a ese país, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la enfermedad ($p=0.26$ con RR: 2.46 e IVC 95%: 0.54 a 11.23).

Como fortalezas de su estudio, los autores exponen las múltiples aproximaciones para determinar los resultados comparativos y la cantidad de datos de incidencia analizados,

y como limitaciones, la ausencia de datos de otros países (aquellos con baja cobertura vacunal y con escasas infraestructuras de salud pública).

Como conclusiones: los autores piensan que las vacunas frente a ambas infecciones pueden unirse, potencialmente, a aquéllas que no precisan de recuerdos periódicos en la edad adulta (sarampión, rubeola, parotiditis, HA, HB, Hib, RV y VPH) y que la implantación de las pautas de la OMS de 2017, reducirían el número de efectos adversos asociados a la vacunación y permitirían reconducir los esfuerzos financieros hacia las vacunas infantiles, embarazadas, inmigrantes y ancianos infravacunados.

- [Incidencia de tétanos y difteria relacionada con los programas de vacunación para adultos](#)
-

Ensayos clínicos Fase III de la Vacuna del Oxford Vaccine Group en Brasil

08/06/2020

Con fecha 3 de junio la Agência Nacional de Vigilância Sanitária de Brasil, tras la petición formulada por la firma AstraZeneca, ha autorizado la realización de ensayos clínicos controlados aleatorios fase III con la vacuna contra el SARS-CoV-2 de vector vírico de adenovirus de chimpancé del *Oxford Vaccine Group*.

El estudio está destinado a conocer la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacuna en 2000 voluntarios, una vez que los resultados en animales y en humanos fase I llevados a

cabo en Inglaterra han avalado su seguridad. El esquema de vacunación consistirá en una dosis única.

Creación del Gavi Covax AMC

08/06/2020

Con motivo de la Global Vaccine Summit 2020 de Londres, Gavi, la *Vaccine Alliance* ha lanzado la [Gavi Advance Market Commitment for COVID-19 Vaccines](#) (Gavi Covax AMC). Se trata de un nuevo instrumento de financiación destinado a incentivar a los fabricantes de vacunas para que produzcan suficiente cantidad de vacunas frente al SARS-CoV-2 de manera que se asegure su distribución en los países en vías de desarrollo. La meta económica inicial es la de llegar a los 2.000 millones de dólares para poder vacunar a sus trabajadores sanitarios y a las personas de alto riesgo.

El Gavi Covax AMC se inspira en un mecanismo similar al implantado satisfactoriamente a propósito de las vacunas antineumocócicas y frente al virus Ebola. Se trata, en definitiva, de garantizar un volumen de dosis antes de que salgan al mercado, lo que aumenta la disponibilidad de vacuna y reduce el tiempo entre la autorización del regulatorio y la disponibilidad de la vacuna en los países más pobres.

AstraZeneca ha sido el primer fabricante en firmar el compromiso con Gavi Covax AMC, de modo que garantiza 300 millones de dosis de vacuna COVID-19 una vez que haya sido precualificada por la OMS.

Brote de paroditis y tercera dosis de vacuna

08/06/2020

En el último número de [MMWR](#) se describe un brote de parotiditis entre los 325 asistentes a una boda celebrada en Nebraska (Estados Unidos) en agosto de 2019. En total se identificaron 31 casos secundarios, 27 terciarios y tres cuaternarios. La media de edad fue de 35 años, con una tasa de ataque que alcanzó el 9% y el 66% de los enfermos había recibido al menos dos dosis de vacuna triple vírica (incluido el caso índice).

Como medida de salud pública se instauraron medidas de aislamiento y la puesta en marcha de una campaña de vacunación en el pueblo de 1.400 habitantes donde residían el 45% de los afectados. La campaña fue dirigida a los de 19 a 62 años que no tuviesen ninguna contraindicación y que no hubieran recibido una vacuna de componente parotiditis en los últimos seis meses.

La Global Vaccine Summit de Londres

08/06/2020

El 4 de junio se ha celebrado en Londres la [Global Vaccine](#)

[Summit](#) en la que los líderes mundiales de 52 países se han comprometido a donar 8.800 millones de dólares adicionales a la *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI), lo que sobrepasa con creces las estimaciones que estaban previstas en 7.4 mil millones. Esta aportación adicional ayudará a vacunar a más de 300 millones de niños de los países más pobres frente a sarampión, poliomielitis y difteria hasta finales de 2025.

El Reino Unido sigue siendo el mayor donante con 330 millones de libras esterlinas por año, seguido de la *Bill and Melinda Gates Foundation*, Noruega, Alemania y los Estados Unidos. Por primera vez colaborarán Bhutan, Burkina Faso, Camerún, Finlandia, Grecia, Nueva Zelanda, Portugal y Uganda. El compromiso de España asciende a 50 millones de euros.

GAVI sigue trabajando denodadamente con la industria farmacéutica para lograr vacunas a un precio más asequible. De hecho, en 2015 adquiría las vacunas pentavalentes, las de rotavirus y las neumocócicas por 20 dólares mientras que en 2020 lo ha hecho por 15.90.

Tanto la OMS como UNICEF han alertado que unos 80 millones de niños de menos de un año se encuentran en riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles causadas por la COVID-19 y su impacto en la interrupción de los programas de vacunación.

Una vacuna de ARN replicante y sus resultados en monos

08/06/2020

En la revista [bioRxiv](#) se ha publicado un estudio sobre una posible vacuna frente al SARS-CoV-2 firmado por investigadores

de la *Universidad de Washington* en Seattle y del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. En él se exponen los resultados obtenidos en ratones y en monos de cola de cerdo con una vacuna compuesta de ARN autorreplicante (RepARN) que incluye la información génica que codifica la glicoproteína S de la cubierta y, previo a su exposición, hacen una pequeña reseña sobre el papel de esa proteína y de los mecanismos de producción de RepARN, así como las ventajas que podrían aportar desde la perspectiva de la protección clínica.

La experiencia con el SARS y con el MERS sugieren que la protección frente a ambos virus puede estar mediada por los anticuerpos anti-S. Por otra parte, a una vacuna segura y efectiva se le pediría, al menos, que indujera respuestas Th1 con anticuerpos neutralizantes y sin producir fenómenos de inmunopatología. Lo no deseable sería la producción de respuestas Th2 que se asocian con graves patologías pulmonares tras *challenge* vírico.

Las vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN) tienen, entre otras ventajas, la facilidad de producción ya que al ser sintéticas no dependen del cultivo del patógeno -como en el caso de las vacunas atenuadas o inactivadas- o de la fabricación a gran escala de proteínas recombinantes. Además, respecto a las vacunas de vectores víricos, no existirían interferencias con la inmunidad preexistente que pudiera disminuir la inmunogenicidad de la vacuna.

Las vacunas de ARN pueden ser de ARN mensajero o de ARN autorreplicante (RepARN). Estas últimas se caracterizan por los siguientes aspectos:

- Derivan de un alfavirus (virus RNA no segmentado) que tiene dos *open reading frames* (ORF): uno que codifica la RNA polimerasa y otro que codifica proteínas estructurales. La ORF que codifica las proteínas estructurales se reemplaza por el antígeno inmunizante (S), mientras que la replicasa vírica

permanece como parte integral de la vacuna y provoca la amplificación intracelular del RNA postinmunización.

- Son autorreplicantes, ya que disponen de la maquinaria (ARN polimerasa) para replicar ARN pero no para producir nuevos virus.

- Producen múltiple descendencia mediante transcripción de sí mismo y por ende, en esa transcripción se produce abundante cantidad de proteína inmunizante. Es por ello que con una dosis de vacuna podría ser suficiente. Al ir vehiculizado en un alfavirus remeda una infección por éste, con lo que se activan los receptores *Toll-like* para producir interferón, factores proinflamatorios y quimiotaxis de las células presentadoras de antígeno. Es como si fuera un adyuvante en sí mismo.

- Suelen administrarse con una cobertura lipídica (*Lipid In Organic Nanoparticle*, LION) que favorece el paso del antígeno a la célula presentadora de antígeno, potencia la inmunogenicidad y hace estable la vacuna a temperatura ambiente durante una semana.

- Al precisar menor concentración de antígeno y poder administrarse en esquema de una dosis se reduciría el tiempo para la fabricación a gran escala.

Por su parte, las vacunas mRNA, al degradarse con gran rapidez una vez inyectadas, precisan de más de una dosis para alcanzar una óptima respuesta y, adicionalmente, son muy inestables a temperatura ambiente.

En cuanto a los ensayos clínicos, una vez que se comprobó su inmunogenicidad en ratones, pasaron a administrar por vía intramuscular la vacuna en macacos de cola de cerdo:

- Tres recibieron en esquema de una dosis de 250 µg y dos en esquema de dos dosis de 50 µg separadas por cuatro semanas. Se realizó serología y se monitorizó la seguridad en los días 10,

14, 28 y 42 *postpriming*.

- Los que recibieron una dosis seroconvirtieron en el día 10 y los anticuerpos ELISA IgG anti-S aumentaron hasta el día 42. Los de dos dosis también seroconvirtieron tras una dosis, pero a títulos inferiores; aunque catorce días tras el *booster* presentaron concentraciones similares de anticuerpos ELISA respecto de los que recibieron una dosis de 250 µg.
- A los 42 días, la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes fue de 1:176 y de 1:211 para los de una y dos dosis, respectivamente.
- Un dato de suma importancia fue que los cinco animales tuvieron títulos neutralizantes en el mismo rango que los del suero de siete humanos convalecientes de COVID-19, sin diferencias significativas en la media de títulos neutralizantes entre todos los macacos vacunados y los humanos convalecientes.

Los autores concluyen que, aunque no llegaron a hacer *challenge* vírico en los macacos, sus resultados demuestran el potencial de la vacuna ensayada, que pasará a las fases de ensayos clínicos con el nombre HDT-301.

En última instancia, una única dosis de una vacuna fácil y rápida de producir, capaz de inducir una robusta respuesta inmune en jóvenes y personas mayores, podría proporcionar una contención inmediata y efectiva de la pandemia. Muy importante: la vacuna en cuestión ha generado en ratones respuestas Th1 con producción de anticuerpos y respuestas de células T, lo que se asocia en humanos infectados por SARS-CoV-2 con una enfermedad clínicamente moderada y con una rápida recuperación.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

El estado inmunitario contra el tétanos y la difteria en los profesionales sanitarios de Cataluña

08/06/2020

Esteve M, Carreras R, Casas I et al. The immune status against tetanus and diphtheria in health care workers in Catalonia. Vaccine 2020;38:2646-2650

Estudio transversal multicéntrico llevado a cabo en cuarenta centros sanitarios de Cataluña entre junio de 2016 y diciembre de 2017 con el objetivo de investigar el estado inmune de los sanitarios para tétanos y para difteria.

Los participantes se seleccionaron entre aquéllos que pasaban los exámenes periódicos de salud. Consideraron como niveles séricos protectores de ambas enfermedades ≥ 0.1 UI/ml medidos mediante técnica ELISA. Incluyeron 509 sanitarios con edad media de 39 años, con un 76% de mujeres.

La prevalencia global de anticuerpos frente a tétanos fue del 94.7% y descendía a medida que aumentaba la edad, de manera que los menores de 25 años estaban más protegidos que los de 50 o más años (aOR: 11.16 con IC 95%: 1.19-3.08). La prevalencia global de anticuerpos frente a difteria fue del

68.6% (64.3-72.5) presentando los de 25 a 34 años mayor protección que los de 55 o más años (aOR: 28.83 con IC 95%: 12.74-65.22). Los varones estaban mejor vacunados que las mujeres (77% versus 65.9%).

Tras exponer las limitaciones (carencia de datos validados del status vacunal de los voluntarios) y las fortalezas (gran cantidad de reclutados y alta calidad de la información clínico-epidemiológica) del estudio, los autores concluyen que frente al tétanos la protección es alta pero mejorable en los de 55 o más años, aunque menor frente a la difteria, y que también tiene que ser objeto de mejora en los de más edad.

- El estado inmunitario contra el tétanos y la difteria en los profesionales sanitarios de Cataluña

Carga global de las infecciones respiratorias asociadas con la gripe estacional en niños menores de 5 años durante 2018: una revisión sistemática y un estudio de modelado

08/06/2020

Li X. O'Brien K, Madhi Sh et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children

under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. The Lancet Global Health published online February 20, 2020

A raíz de una publicación de 2008 acerca de la carga de enfermedad gripal en la infancia y de que desde entonces muy pocos países han dado el paso de introducirla sistemáticamente en la infancia, y teniendo en cuenta que desde 2009 comenzó a circular el nuevo virus A/H1N1pdm09, los autores se plantean una revisión sobre la estimación del número de casos a escala mundial, los ingresos hospitalarios y la mortalidad causada por la gripe en los menores de cinco años.

Para estimar la carga de enfermedad mundial y local, llevan a cabo una revisión sistemática de cien estudios publicados entre 1995 y 2018, así como de 57 estudios de alta calidad no publicados.

Para el año 2018 se estimaron 109.5 millones de episodios de gripe (con un rango de incertidumbre de 63.1-190.6), 10.1 millones de infecciones respiratorias bajas asociadas a la gripe (6.8-15.1), 870.000 ingresos hospitalarios (543.000-1.415.000), 15.300 fallecimientos intrahospitalarios (5.800-43.800) y hasta 34.800 (13.200-97.200) muertes por infecciones respiratorias bajas asociadas a gripe. Cerca del 82% de las muertes gripales acaecidas en el hospital se dieron en países de baja o media renta.

El estudio proporciona evidencias para apoyar la vacunación antigripal de las gestantes y de los niños. Asimismo, los autores concluyen que una amplia proporción de la carga de enfermedad aparece en países de baja renta económica. Para su realización, ha contado con una beca de la OMS y de la Fundación Bill y Melinda Gates.

- **Carga global de las infecciones respiratorias asociadas con la gripe estacional en niños menores de 5 años**

durante 2018: una revisión sistemática y un estudio de modelado

Efectividad relativa de las vacunas antigripales en los ancianos de EE.UU., 2018-19

08/06/2020

Izurietta H, Chillarige Y, Kelman J et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the U.S. elderly, 2018-19. J Infect Dis published 26 February 2020

Estudio retrospectivo de cohortes con el objetivo de evaluar la efectividad relativa de las vacunas antigripales utilizadas en beneficiarios del sistema Medicare de 65 o más años en los Estados Unidos para la temporada 2018/2019 respecto de las visitas hospitalarias, tanto para ingresos como para consultas a urgencias.

Las vacunas valoradas fueron: la convencional producida en huevo, la producida en células, la de alta carga y la adyuvada con MF-59, todas ellas tetravalentes.

Sobre más doce millones de beneficiarios del sistema, y respecto a la vacuna convencional, la vacuna adyuvada producida en huevo tuvo una eficacia relativa del 7.7% (3.9-11.4) y la de alta carga antigénica del 4.9% (1.7-8.1). Por otra parte, la vacuna producida en cultivo celular no fue más efectiva, con carácter significativo, que la de huevo (efectividad relativa del 2.5% con IC 95%: - 2.4 a 7.3). La baja efectividad de la vacuna celular para H3N2 podría estar explicada por el *mismatch* entre el virus circulante (3C.3a) y

el virus vacunal y quizás, por una menor concentración de hemaglutinina. Por su parte, era esperable la superior efectividad de las vacunas de alta carga (mayor cantidad de hemaglutinina) y de las adyuvadas por la mayor respuesta inmune.

Faltaría por comprobar en futuras temporadas la efectividad de la vacuna recombinante y la efectividad de todas ellas una vez que desde 2019/2020 todas las vacunas antigripales disponibles en los Estados Unidos y para todos los antígenos, procederán del cultivo celular con ausencia de huevo.

- [Efectividad relativa de las vacunas antigripales en los ancianos de EE.UU., 2018-19](#)

El éxito del programa australiano de vacunación frente a VPH

08/06/2020

En el último número publicado de [HPVWorld](#) se aborda el programa de vacunación australiano frente al virus del papiloma humano y los motivos que justifican su éxito y que sea el más reconocido a escala mundial.

El primer motivo reside en la vacunación en las escuelas implantada en las ocho jurisdicciones australianas desde que en 2007 se introdujo la vacuna para preadolescentes femeninas. Ello ha permitido que se alcancen a escala nacional, desde la introducción de la vacuna, coberturas del 83% para primeras dosis y del 70% para un esquema completo en mujeres hasta los 17 años.

Otro punto fundamental ha sido el apoyo parental al programa escolar de vacunación, ya que la escuela actúa como un elemento facilitador de la vacunación.

La seguridad de la vacuna constituye otro aspecto capital en el éxito, siendo el síncope el efecto adverso más frecuentemente observado.

Por último, otro elemento catalizador del éxito del programa ha residido en la actividad educativa realizada por profesionales de enfermería especializada en inmunización, el mismo día de la vacunación, que ha permitido mantener la confianza del adolescente y superar los temores a las jeringas y agujas.