

Pérdida de las funciones inmunes efectoras frente a VRS en embarazadas en época de confinamiento por Covid-19

26/04/2024

Abu-Raya B, Reicherz F, Michalski Ch et al. Loss of Respiratory Syncytial Virus Antibody

Functions During the Peak of the COVID-19 Pandemic Mitigation Measures. J Pediatr Infect Dis Soc 2023;12:642-645

<https://academic.oup.com/jpids/article/12/12/642/7390635?login=false>

Estudio para determinar si las funciones específicas frente al virus respiratorio sincitial (VRS) de los anticuerpos maternos unidos al receptor Fc (fragmento cristalizante que facilita las respuestas inmunes efectoras del tipo de fagocitosis de partículas víricas o de impedir la entrada del virus a las células mediante acción del complemento decayeron tras un prolongado periodo de ausencia de circulación de VRS en Vancouver entre mayo 2020 y mayo 2021 coincidiendo con el confinamiento por COVID-19. La analítica se llevó a cabo en 18 muestras de suero apareadas en mujeres de 18 a 51 años entre mayo y junio 2020 y un año más tarde entre febrero a mayo 2021. Se midió la fagocitosis dependiente de anticuerpos media utilizando monocitos, la deposición de complemento dependiente de anticuerpos y la fagocitosis de neutrófilos

La edad media de las 18 mujeres fue de 37 años. Se comprobó un descenso en las funciones del fragmento cristalizante mediadas por anticuerpos en embarazadas entre mayo 2020 y el mismo mes de 2021. Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan las evidencias de una amplia pérdida de inmunidad durante el

periodo de estricto confinamiento, especialmente en lactantes inmunológicamente naïve que carecen de memoria de células T a esta temprana edad. Por otra parte, arroja luz sobre la longevidad de las respuestas de anticuerpos mediadas por Fc frente a VRS en presencia de un largo periodo de no circulación del virus y podría demostrar que mientras que los anticuerpos neutralizantes pueden correlacionarse con la infección sintomática por VRS, la medición de las funciones efectoras de los anticuerpos mediadas por Fc en embarazadas podría informar del grado de vulnerabilidad de los lactantes para padecer infecciones graves por VRS. En síntesis, un descenso de los niveles de anticuerpos en la embarazada puede implicar una infección más grave en los lactantes y particularmente tras un periodo prolongado de ausencia de casos de infección por VRS.

Las vacunas atenuadas pediátricas son inmunógenas y seguras en ciertos niños receptores de un trasplante de órganos sólido

26/04/2024

Feldman A, Beaty B, Ferrolino J et al. Safety and Immunogenicity of Live Viral Vaccines in a Multicenter Cohort of Pediatric Transplant Recipients. JAMA Network Open 2023;6(10):e2337602

En general no se recomiendan las vacunas atenuadas en niños que han recibido un trasplante sólido por su situación de inmunodepresión con el agravante de que está aumentando la incidencia de sarampión, rubeola, parotiditis y varicela. Los autores diseñan un estudio de cohortes en niños receptores de trasplante de hígado y riñón que no habían completado las series de primovacunación o que tenían serología negativa, para determinar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna TV (de una a tres dosis) y de la de varicela (de una a tres dosis). La cohorte incluyó 281 niños de 18 centros hospitalarios de los Estados Unidos con una edad media de 6.3 años (3.4-11.1) y una edad media en el primer trasplante de 8.9 años (4.7-13.8). El 73% de ellos se encontraba recibiendo monoterapia inmunosupresora (definen los tipos de inmunosupresión en función de la medicación) en el momento de la vacunación. El 72%, el 86%, el 83% y el 99% desarrollaron anticuerpos frente a varicela, sarampión, parotiditis y rubeola, respectivamente. Al año de la vacunación la mayoría de los que respondieron a la vacuna mantenían esa protección: 77%, 92%, 83% y 94% para varicela, sarampión, parotiditis y rubeola, respectivamente. Cinco niños desarrollaron varicela que se resolvió en una semana. No existió asociación entre el nivel de inmunosupresión en el momento de la vacunación para todos los antígenos excepto para el sarampión. Tampoco se constató asociación entre producción de anticuerpos con edad al trasplante, estado vacunal pretrasplante, presencia de virus de Epstein-Barr en el reclutamiento o contaje absoluto de linfocitos. Los autores concluyen que la administración de vacunas atenuadas a un seleccionado grupo de receptores de trasplante de órgano sólido ofrece seroprotección frente a patógenos circulantes como el virus del sarampión, parotiditis o virus varicela zóster.

Dos dosis de la vacuna recombinante frente a H. Zóster mantienen la efectividad durante al menos 4 años

26/04/2024

Zerbo O, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of recombinant zoster vaccine against herpes zoster in a real-world setting. *Ann Intern Med* published on line 9 January 2024

https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-2023?utm_source=cmpr&utm_campaign=lfa_240109_1&utm_content=1&cmp=1&utm_medium=email

Estudio prospectivo de cohortes para evaluar la efectividad de la vacuna recombinante de subunidades frente al herpes zóster en personas de cincuenta o más años con cobertura sanitaria en cuatro centros de los Estados Unidos afiliados al sistema *Vaccine Safety Datalink*. El *outcome* fue un herpes zóster incidente definido por un diagnóstico con prescripción de medicación antivírica. El estudio incluyó a dos millones de personas que contribuyeron con 7.6 millones de personas/año de seguimiento. Tras los pertinentes ajustes la efectividad vacunal de una dosis fue del 64% y de dos dosis alcanzó el 76%. Tras una dosis la efectividad en el primer año fue del 70%, 45% durante el segundo, 48% durante el tercero y del 52% a partir del tercer año. Tras recibir dos dosis la efectividad fue del 79%, 75% y 73% durante el primer, segundo y tercer-

cuarto año postvacunación, respectivamente. La efectividad fue del 65% en las personas que recibieron corticoides previos a la vacunación y del 77% en los que no los recibieron. Como importante limitación destacan que, al contrario que en los ensayos clínicos, los casos de zóster no se pudieron identificar con precisión con datos observacionales. Concluyen que la vacuna HZ/su es muy efectiva y que con dos dosis la efectividad decae lentamente durante los cuatro años de seguimiento. Subrayan que la efectividad de una dosis decae sustancialmente al año de su recepción lo que habla de la importancia de completar el esquema de vacunación con dos dosis.

Buenos resultados de seguridad e inmunogenicidad de una vacuna VLP adyuvada frente a citomegalovirus

26/04/2024

Langley J, Gantt S, Halperin S et al. An enveloped virus-like particle alum-adjuvanted cytomegalovirus vaccine is safe and immunogenic: A first-in-humans Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. Vaccine Available online 22 December 2023

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23014524>

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es muy frecuente y provoca en los infectados secuelas permanentes en el neurodesarrollo que incluyen pérdida auditiva y

discapacidad intelectual, de manera que el disponer de una vacuna supone una prioridad en salud pública. El artículo desarrolla los resultados fase I un primer ensayo en humanos, aleatorio, controlado con placebo y ciego acerca de la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna en humanos constituida por una partícula tipo vírico (VLP) que expresa una forma modificada de la glicoproteína B (gB) del CMV. Reclutaron 174 personas sanas de 18 a 40 años en tres lugares de Canadá que recibieron una de cuatro formulaciones de la vacuna (de 0.5 a 2 microgramos con aluminio como adyuvante) o 1 microgramo sin él o placebo, en régimen de tres dosis a los 0, 56 y 168 meses. En 125 participantes el efecto adverso más frecuente, local o sistémico, fueron el dolor y las cefaleas, respectivamente. Se observó un aumento en los anticuerpos de unión, en su avidéz y de los anticuerpos neutralizantes tras la segunda y tercera dosis, con los mayores títulos en los receptores de la dosis de 2 microgramos y con aluminio, tras la tercera dosis. Se observó actividad neutralizante frente a la infección de fibroblastos por CMV en el 100% de estos mismos receptores e infección de células epiteliales en el 31%. Los títulos de anticuerpos neutralizantes se correlacionaron positivamente con mayores títulos de anticuerpos de unión a gB. Los autores concluyen que una vacuna VLP se mostró inmunógena en adultos sanos seronegativos sin detectar ninguna señal alarmante en cuanto a su seguridad. La vacuna adyuvada en tres dosis es la más inmunógena y se puede considerar candidata a ensayos clínicos posteriores.

Las vacunas multivalentes

basadas en polisacáridos o de subunidades protéicas frente al estreptococo grupo B son las más prometedoras

26/04/2024

Bjerkhaug A, Ramalingam Sh, Mboizi R et al. The immunogenicity and safety of Group B Streptococcal maternal vaccines: A systematic review. *Vaccine* 2024;42:84-98

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23014202>

Revisión sistemática de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna frente al estreptococo grupo B (GBS) administrada a gestantes en base a los datos de ensayos clínicos publicados entre enero 1996 a 31 de julio de 2023. Los autores recuperaron 1472 registros en la búsqueda de la literatura de los que se incluyeron 20 estudios y 6 subestudios que incluían a 4440 individuos adultos y 1325 gestantes con sus recién nacidos. La mayoría de los estudios fueron fase I o II de ensayos clínicos. Encontraron unas medias geométricas de concentraciones de anticuerpos IgG significativamente mayores e IgG transplacentarias en vacunadas respecto al placebo alcanzándose un pico a las cuatro-ocho semanas tras la vacunación. La ratio de la transferencia placentaria osciló entre 0.4 y 1,4 en el global de cinco estudios. Dado que en los distintos ensayos se utilizaron diferentes técnicas de medición las comparaciones tuvieron limitaciones.

No se encontraron diferencias significativas en los riesgos de efectos adversos graves (OR ajustada de 0.73 con IC 95%: 0.49-1.97), en aquellos que motivaron retirada del estudio (aOR: 1.05. IC95%: 0.26-4.19) y en cuadros sistémicos o fiebre

entre personas vacunadas y el placebo. Los autores concluyen que los ensayos clínicos publicados muestran una respuesta significativa de anticuerpos IgG en aquellas personas que reciben vacunas polisacáridas capsulares conjugadas o de subunidades proteicas de superficie. En los ensayos clínicos en marcha con vacunas experimentales maternas frente al estreptococo no se han observado efectos adversos de especial interés asociados a la vacunación. La revisión sistemática enfatiza en que todavía persisten incertidumbres en cuanto a la respuesta de anticuerpos, particularmente en aquellos con bajos títulos basales frente a GBS.

Radical descenso en la prevalencia de VPH vacunales en mujeres inglesas vacunadas en la preadolescencia

26/04/2024

Checchi M, Mesher D, Panwar K et al. The impact of over ten years of HPV vaccination in England: Surveillance of type-specific HPV in young sexually active females. Vaccine Available online 10 October 2023

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23011623>

El Reino Unido introdujo la vacuna frente al virus del papiloma humano en su calendario de inmunización infantil en 2008 con una vacuna bivalente para cambiar a la tetravalente a 2012. Los autores, de la UKHSA, analizan la prevalencia de los tipos específicos de VPH en mujeres jóvenes inglesas

sexualmente activas hasta finales de 2020 (es cuando las primeras mujeres vacunadas rutinariamente alcanzaron los 25 años y entraron en el programa nacional de cribado) lo que permite mostrar el impacto de la vacunación en diez años de alta cobertura. Recogieron muestras vulvovaginales en mujeres de 16 a 24 años entre 2010 y 2020 que acudían a consulta de despistaje de clamidias. Dispusieron de 21,268 muestras para hacer test de ADN-VPH. La prevalencia de VPH16/18 en mujeres activas de 16 a 18 años a las que se les ofertó la vacuna a la edad de 12-13 años fue inferior al 1% en el año más reciente, lo que contrasta con $\geq 15\%$ antes de la implantación del programa. La magnitud de ese descenso sugiere una reducción de la transmisión a mujeres no vacunadas (protección comunitaria). La prevalencia de los tipos 33 y 45 también descendió, pero de una manera menos acusada, aunque también sugiere cierta protección cruzada. No se ha apreciado un aumento sustancial en la prevalencia de otros tipos oncogénicos no vacunales. Los autores concluyen que más de diez años de altas coberturas de vacunación en adolescentes inglesas ha generado un descenso radical en la prevalencia de tipos vacunales de VPH y de aquellos relacionados inmunológicamente pero sin indicación de reemplazo de tipos.

Mayor efectividad frente a gripe confirmada de la vacuna recombinante respecto de la convencional producida en

huevo

26/04/2024

Hsiao A, Yee A, Fireman B et al. Recombinant or Standard-Dose Influenza

Vaccine in Adults under 65 Years of Age. N Engl J Med 2023;389:2245-55

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302099>

Debido a la escasez de datos referidos a la efectividad relativa de las vacunas antigripales recombinantes al compararlas con las vacunas convencionales de 15 microgramos de hemaglutinina en adultos menores de 65 años, los autores plantean un estudio observacional aleatorizado por grupos en usuarios adultos de 50 a 64 años y de 18 a 49 años, del *Kaiser Permanente Northern California*, que recibieron con carácter rutinario la vacuna recombinante tetravalente (Flublok, Sanofi) o una dosis de vacuna tetravalente convencional durante las temporadas 2018-2019 y 2019-2020. El outcome primario fue gripe A o B confirmada por PCR y el secundario las hospitalizaciones. La población en estudio estaba constituida por 1.630.328 vacunados entre 18 y 64 años de los que 632.962 recibieron vacuna recombinante. Durante el periodo de estudio se confirmaron 1.386 casos de gripe en el grupo recombinante y 2.435 en el grupo convencional. En los de 50 a 64 años la efectividad vacunal relativa fue del 15.3% (5.9-23.8). En ese mismo grupo la eficacia relativa frente a la gripe A fue del 17.5% (6.0-24.5). En cuanto a las hospitalizaciones la vacuna recombinante no se asoció significativamente con mayor protección en relación a la vacuna estándar. Los autores concluyen que la vacuna recombinante de alta carga (45 microgramos de hemaglutinina) confiere en los de 50 a 64 años más protección frente a la gripe confirmada respecto a la convencional (15 microgramos de hemaglutinina) producida en huevo embrionado.

Las lesiones tipo herpes zóster tras la vacuna inactivada suelen estar causadas por el VVZ salvaje

26/04/2024

Orru S, Bierbaum S, Enk A et al. Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. Euro Surveill 2023;28(50):pii=2300261

<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.50.2300261>

A la vista de las comunicaciones relativas a la aparición de lesiones cutáneas tras la recepción de vacuna inactivada de subunidades, Shingrix, frente a herpes zóster (HZ) los autores investigan si estas manifestaciones pudieran ser provocadas por el virus varicela zóster (VVZ). Para ello los médicos de familia alemanes que habían declarado al Paul-Ehrlich-Institut un cuadro cutáneo tipo zóster o zóster-like tras administrar la vacuna fueron invitados a participar en el estudio tomando muestras de la lesión para analizar por PCR la existencia de VVZ (con genotipado en su caso) o del virus herpes simplex. Adicionalmente los casos se evaluaron por dos dermatólogos ajenos al estudio. Se reclutaron 82 casos elegibles entre abril y octubre 2020 de los que 72 se incluyeron para análisis. De ellos, 33 tenían entre 60 y 69 años, 32 en localización torácica y 27 en dermatomas cervicales. 28 muestras resultaron positivas en PCR para VVZ salvaje, tres para herpes simplex 1 y cinco para herpes simplex 2. Aparecieron después de la primera (70%) o segunda dosis. Los

autores concluyen que puede resultar difícil diferenciar, sin realizar PCR, un HZ de otras manifestaciones tipo zóster y en su estudio ponen de manifiesto que una erupción en dermatomas con PCR positiva a VVZ que aparece en las primeras semanas (especialmente tras la primera) tras la vacunación se deben al virus VVZ salvaje, lo que no es del todo inesperado dado que el HZ es una entidad frecuente y frente a la que la vacuna es poco probable que proporcione protección total especialmente tras la primera dosis.

La vacunación antirrábica por vía intradérmica ahorra dosis, costes y facilita el cumplimiento de la profilaxis postexposición

26/04/2024

Auerswald H, Maestri A, Touch S et al. Side-by-side Comparative Study of the Immunogenicity of the Intramuscular and Intradermal Rabies Post-exposure Prophylaxis Regimens in a Cohort of Suspected Rabies Virus Exposed Individuals. Clin Infect Dis 2023;77:910-916

<https://academic.oup.com/cid/article/77/6/910/7202501?login=false>

Debido a los costes y a los desabastecimientos de la vacuna frente a la rabia, la Organización Mundial de la Salud alienta el uso de la vacuna de cultivo celular administrada por vía intradérmica al objeto de ahorrar dosis y facilitar un uso más

amplio en la profilaxis postexposición. Autores del Instituto Pasteur comparan en este estudio la inmunogenicidad de la vía intradérmica en dos lugares de inoculación en tres visitas (Institut Pasteur Cambodge [IPC] regimen) con el esquema de Essen de cuatro visitas y cuatro dosis con vacuna Verorab (Sanofi). Se evaluó la respuesta de anticuerpos neutralizantes y las respuestas de células T en 210 participantes que habían sufrido una exposición a animales del tipo II o III en un área endémica a la rabia. A los 28 días tras la finalización de la pauta todos los vacunados tuvieron títulos neutralizantes ≥ 0.5 IU/mL independientemente del esquema vacunal utilizado, de la edad o de la administración de inmunoglobulina antirrábica. En cuanto a las respuestas celulares también fueron similares con ambos esquemas. Los autores concluyen que su estudio demuestra que el régimen intradérmico de una semana es tan efectivo en la vida real como el régimen de cuatro dosis intramusculares a la hora de inducir una respuesta inmune. Un régimen abreviado no solo salva vidas y ahorra dosis, sino que también aumenta la probabilidad de que los pacientes completen la pauta de vacunación al precisar menos visitas.

Dos dosis de vacuna antigripal de alta carga en adultos trasplantados de progenitores hematopoyéticos

26/04/2024

Thomas L, Batarseh E, Hamdan L et al. Comparison of Two High-Dose Versus Two Standard-Dose Influenza Vaccines in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Clin

<https://academic.oup.com/cid/article/77/12/1723/7242941?login=false>

Ensayo clínico controlado fase II, doble ciego, aleatorio y multicéntrico que compara la respuesta inmune y la reactogenicidad en adultos sanos trasplantados de progenitores hematopoyéticos alogénicos, en los dos años posteriores (entre 3 y 23 meses), dos dosis de vacuna antigripal trivalente de alta carga antigénica con dos dosis de tetravalente estándar, separadas por un mes. Midieron los títulos de inhibición de la hemaglutinación (HAI) basalmente y a las cuatro semanas de cada una de las dosis de vacuna y aproximadamente a los siete meses tras la segunda dosis. El *end-point* primario fue la comparativa en la tercera visita. Participaron 124 adultos de los que 64 recibieron vacuna de alta carga y 60 convencional. Tras la segunda dosis la vacuna de alta carga se asoció con mayores títulos de anticuerpos (GMT's) para A/H3N2 (aGMR: 2.09 con IC 95%: 1.19-3.68) y para B/Victoria ((aGMR: 1.61 con IC 95%: 1.00-2.58). El incremento para la de alta carga no fue significativo para A/H1N1 (aGMR: 1.16 con IC 95%: 0.67-2.02). Se observó una tendencia a mayor número de reacciones locales en el lugar de la inyección tras la segunda dosis en relación a la convencional (50% vs 33%), mientras que las reacciones sistémicas fueron similares para los dos grupos de vacunados y para las dos dosis de vacuna. Los autores concluyen que los trasplantados alogénicos que reciben dos dosis de vacuna de alta carga generan mayores respuestas para algunos de los tipos/subtipos gripales, lo que apoya el uso de estas vacunas en esta población de alto riesgo.