

Asociación entre la exposición al aluminio de las vacunas antes de los 24 meses de edad y el asma persistente entre los 24 y 59 meses de edad

16/12/2022

Daley M, Reifler L, Glanz J et al. Association Between Aluminum Exposure From Vaccines Before Age 24 Months and Persistent Asthma at Age 24 to 59 Months. Acad Pediatr published September 28, 2022

Estudio retrospectivo de cohortes llevado a cabo en los Estados Unidos de América con datos del sistema de vigilancia de seguridad vacunal *Vaccine Safety Datalink*, en el que se analizan los antecedentes de vacunación para estimar los acumulados de exposición al aluminio de las vacunas infantiles administradas antes de los 24 meses, y en consecuencia, determinar si podría existir una asociación con el asma infantil persistente entre los 24 y 59 meses de vida.

El asma persistente se definió como uno o dos encuentros ambulatorios con el sistema sanitario y dos o más dispensaciones de medicación para el control a largo plazo del asma. Se calculó el Hazard Ratio ajustado (aHR) por varias variables.

La cohorte incluyó 326.991 niños, de los que el 4.4% tenían eczema. Para niños con/sin esa patología, la media de exposición al aluminio fue de 4.07 y de 3.98 miligramos, respectivamente. Entre los niños con/sin eczema, el 6% y el 2.1% desarrollaron asma persistente. En los niños con eczema

el aluminio vacunal se asoció positivamente con asma persistente con una aHR de 1.26 (IC 95%: 1.07-1.49) por cada miligramo de aumento en aluminio. Adicionalmente, también se encontró una asociación positiva entre los niños sin eczema (aHR: 1.19 con IC 95%: 1.14-1.25). Como limitaciones, los autores exponen: una probable incorrecta clasificación de la exposición al aluminio vacunal, la posibilidad de que las distintas presentaciones del aluminio tengan distintos efectos biológicos, la propia limitación de la definición adoptada y los errores en la clasificación de los casos que debieran ajustarse a la definición y, por último, los factores de confusión no medidos.

Concluyen, por tanto, que considerando el bajo efecto observado y las limitaciones expuestas, especialmente las debidas a los factores de confusión no medidos, los hallazgos encontrados no suponen una potente evidencia que cuestione la seguridad del aluminio contenido en las vacunas. No obstante, estaría justificado llevar a cabo investigaciones adicionales a este respecto.

- Asociación entre la exposición al aluminio de las vacunas antes de los 24 meses de edad y el asma persistente entre los 24 y 59 meses de edad

Enfermedad neurológica grave asociada a la gripe en niños australianos: vigilancia

poblacional durante las temporadas gripales 2008-2018

16/12/2022

Donnelley E, Teutsch S, Zurynski Y et al. Severe Influenza-Associated Neurological Disease in Australian Children: Seasonal Population-Based Surveillance 2008–2018. Pediatr Infect Dis Soc published on line September 25, 2022

La enfermedad neurológica asociada a la gripe (ENAG) es poco frecuente, pero puede acabar en muerte o en morbilidad neurológica grave en el niño.

Los autores del presente trabajo describen la incidencia, factores de riesgo y desenlace de niños con ENAG durante once temporadas gripales en Australia, entre 2008 y 2018, mediante el análisis de datos de vigilancia poblacional a nivel nacional que incluye a niños de catorce años o menos.

Se dispuso de 633 casos de gripe grave confirmada por el laboratorio, de los que 165 (26%) presentaron ENAG. La incidencia media anual fue de 3.19 casos por millón de niños menores de catorce años. Al comparar con los casos sin enfermedad neurológica, entre los que sí la padecían era más probable que hubiera condiciones neurológicas preexistentes (OR: 3.03 con $p < 0.001$). Sin embargo, la mayoría de los niños con ENAG no las presentaban ($n=135$, 82%). Asimismo, fue más probable que los niños con ENAG recibieran medicación antivírica (OR: 1.80), precisasen de ingreso en cuidados intensivos (OR:1.99) o que falleciesen (OR: 2.83), con significación estadística para todos estos desenlaces.

Los autores concluyen que la ENAG es prevenible en niños y, que, además, éstos suelen estar sanos antes del padecimiento.

- [Enfermedad neurológica grave asociada a la gripe en niños australianos: vigilancia poblacional durante las temporadas](#)

¿La vacunación antigripal repetida disminuye su efectividad? Una revisión sistemática y un meta-análisis

16/12/2022

Jones-Gray E, Robinson E, Kucharski A et al. Does repeated influenza vaccination attenuate effectiveness? A systematic review and meta-analysis. Lancet Resp Med published on line September 21, 2022

Dado que en los últimos años se han publicado estudios en los que se apuntaba a que las vacunaciones antigripales repetidas podrían hacer reducir su efectividad, se plantea una revisión sistemática con meta-análisis al respecto, mediante la búsqueda en MEDLINE, EMBASE y CINAHL de artículos publicados entre enero de 2016 y enero de 2022.

Para ello incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos controlados que reportaban efectividades frente a gripe A/H1N1pdm09, A/H3N2 y gripe B distribuidas en cuatro grupos según vacunación: vacunación en temporada actual, vacunación en temporada previa, actual y previa y ninguna de las dos. Para cada estudio se calculó la diferencia absoluta en la efectividad vacunal solo para la actual temporada y para la previa versus actual y previa.

Identificaron 4979 publicaciones, de las que seleccionaron 681, incluyendo 83 en la revisión sistemática y 41 en el meta-análisis. La diferencia absoluta de la efectividad en ambas temporadas comparada con solo la actual fue -9% (IC 95%: -16 a -1) para la gripe A/H1N1pdm09, -18% (IC 95%: -26 a -11) para A/H3N2 y -7% (IC 95%: -14 a 0) para la gripe B. Estas estimaciones sugieren que podría haber cierta atenuación de la efectividad de la vacuna con la revacunación sucesiva. No obstante, para todos los tipos gripales, subtipos A y linajes B, con la vacunación en ambas temporadas se alcanzó una mejor protección que no haber recibido ninguna vacuna.

Según los autores, los datos disponibles actualmente sugieren que la efectividad de la vacuna para las personas vacunadas tanto en la temporada actual como en la anterior también es mejor que la de las personas vacunadas solo en la temporada anterior, por lo que a la vista de sus hallazgos, estarían justificadas investigaciones adicionales sin que, por el momento, puedan avalarse esquemas alternativos de vacunación debido a que la evidencia actual no sugiere que haya una atenuación lo suficientemente consistente y grave como para respaldarlos.

- ¿La vacunación antigripal repetida disminuye su efectividad? Una revisión sistemática y un meta-análisis

Seguridad, tolerancia e inmunogenicidad de una vacuna antineumocócica conjugada de

21 valencias (V116) en adultos sanos de los EUA: resultados de un ensayo de fase 1/2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo

16/12/2022

Platt H, Omole T, Cardona J et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. Lancet Infect Dis published on line September 15, 2022

Fase I/II de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo, multicéntrico y de no inferioridad-superioridad de una vacuna antineumocócica conjugada con CRM frente a 21 serotipos (V116), que contiene los polisacáridos neumocócicos de serotipos que contabilizan entre un 74% y un 94% de la enfermedad invasora (ENI) en mayores de 65 años en los Estados Unidos de América (EUA). La vacuna V116 incluye ocho serotipos no incluidos en ninguna de las vacunas comercializadas hasta el momento (15A, 16F, 17F, 23A, 23B, 24F, 31 y 35B), contiene cuatro serotipos contenidos en la vacuna conjugada de trece serotipos (PnC13), seis en la vacuna conjugada de quince (PnC15), doce de la vacuna polisacárida de veintitrés (PnPS23) y diez de la vacuna conjugada de veinte (PnC20).

La fase I incluyó sujetos de 18 a 49 años y la fase II a los de 50 o más años. Se excluyeron, entre otros, aquéllos con

antecedente de ENI o los que habían recibido previamente alguna vacuna antineumocócica. Se reclutaron 90 voluntarios repartidos a partes iguales para la fase I (1:1:1), que recibieron: una dosis de V116-1 (preparado con 2 µg de polisacárido), una dosis de V116-2 (4 µg) o la vacuna PnPS23. En la fase II reclutaron 510, de los que 256 se asignaron al grupo V116 (4 µg) y 254 al grupo PnPS23.

El análisis de seguridad incluyó a todos los participantes que recibieron alguno de los candidatos vacunales. El análisis de inmunogenicidad se realizó por protocolo y consistió en probar la no inferioridad de V116 en comparación con la PnPS23 según las medias geométricas de los títulos de anticuerpos opsonofagocíticos específicos de serotipo (OPA-GMT) para los serotipos comunes a los 30 días tras la vacunación. La superioridad de V116 con respecto a la PnPS23 se realizó comparando las OPA-GMT para los serotipos exclusivos de V116 a los 30 días tras la vacunación.

La vacuna V116 cumplió con los criterios de no inferioridad en comparación con los doce serotipos comunes a la vacuna PnPS23 y fue superior a esta última para los nueve serotipos únicos de la de 21 serotipos. Respecto a la seguridad no hubo ningún efecto adverso grave relacionado con la vacuna en ninguno de los grupos y su perfil fue comparable a la PnPS23. La reacción más frecuente fue el dolor local y el sistémico más registrado fue el cansancio junto con la mialgia.

Los hallazgos de este estudio respaldan el desarrollo de V116 como candidato vacunal para la prevención de la enfermedad neumocócica en el adulto.

- Seguridad, tolerancia e inmunogenicidad de una vacuna antineumocócica conjugada de 21 valencias (V116) en adultos sanos de los EUA: resultados de un ensayo de fase 1/2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo

Efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada 13valente en la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior y la neumonía en adultos mayores atendidos médicamente

16/12/2022

Lewnard J, Bruxvoort K, Fischer H et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection and Pneumonia Among Older Adults. Clin Infect Dis 2022;75:832-841

Al continuar debatiéndose la carga de enfermedad del tracto respiratorio inferior (ERTI) y de la neumonía prevenible por una vacunación directa en adultos mayores, los autores de este trabajo analizan los datos de una cohorte abierta de individuos de 65 o más años enrolados en el Kaiser Permanente Southern California y estiman la efectividad de la vacuna conjugada de trece serotipos (PnC13) mediante el Hazard ratio para el primer episodio de ERTI y de neumonía durante cada temporada respiratoria, comparando vacunados y no vacunados.

Cumplieron criterios de inclusión en el estudio 700 adultos. La efectividad fue del 9.5% (IC 95%: 2.2-16.3) frente a las ERTI de cualquier causa y medicamento atendidas y del 8.8% (IC 95%: -0.2 a 17) frente a las neumonías de cualquier causa medicamento atendidas. Por contra, no se identificaron

evidencias de protección frente a ERTI y neumonía tras recibir la vacuna polisacárida simple de 23 serotipos. La PnC13 evitó 0.7 (IC 95%: 0.2 a 1.4) y 0.5 (IC 95%: 0 a 1) casos de ERTI y de neumonía, respectivamente, por cada 100 vacunados, anualmente. En un periodo de cinco años se evitó un caso de ERTI y un caso de neumonía para cada 27 y 42 individuos vacunadas, respectivamente.

Los autores concluyen que la vacunación con PnC13 reduce sustancialmente la enfermedad respiratoria médicamente atendida.

- [Efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada 13valente en la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior y la neumonía en adultos mayores atendidos médicamente](#)

VPH: cuando uno más uno es igual a tres

16/12/2022

Liu Trimble C, Trimble E. HPV: when one plus one equals three. Lancet Global Health 2022;10:e1373-e1374

Interesante *comment* de dos colegas de la *Johns Hopkins School of Medicine* referidos a dos artículos aparecidos en el mismo número de *The Lancet Global Health* acerca de los resultados obtenidos con pautas de una dosis de vacuna frente a las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH).

Abordan, en primer lugar, la iniciativa adquirida por la Organización Mundial de la Salud en 2018 para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de

salud pública, que consistía en tres pilares: alcanzar una cobertura de vacunación del 90%, un 70% de mujeres sometidas a cribado y un 90% de tratamiento en mujeres con cáncer o precáncer, todo ello para 2030. Lo cierto es que, hasta ahora, menos del 15% de las niñas del mundo ha completado el esquema de vacunación de tres dosis; las barreras a este respecto son: el coste de la vacuna, la logística en países con plataformas ausentes o inadecuadas de salud para el adolescente, el suministro de vacunas, las reticencias y la desinformación y, por último, el estigma asociado a la infección VPH y el cáncer cervical. Por ejemplo, muchos países altamente habitados, como La India o China, todavía no han adquirido el compromiso público de incluir la vacuna en sus programas sistemáticos de vacunación.

Una única dosis de vacuna no solo es más barata que dos o tres, sino que también obviaría la necesidad de acudir varias veces al punto de vacunación. Ello contribuiría a utilizar los ahorros derivados del coste y de las actividades del programa de vacunación para ampliarlo, implementar campañas de captación, vacunar a niñas mayores o considerar la vacunación del varón.

Concluyen con que la combinación de la vacunación con el cribado y el tratamiento precoz y adecuado del cáncer cervical tiene el potencial de reducir su carga de morbilidad y mortalidad para todas las mujeres del mundo.

- VPH: cuando uno más uno es igual a tres

Inmunogenicidad y seguridad

de una dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano en niñas de Tanzania en comparación con dos o tres dosis de vacuna (DoRIS): un ensayo clínico aleatorizado, abierto y de no inferioridad

16/12/2022

Watson-Jones D, Chagalucha J, Withworth H et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Global Health 2022;10:e1473-e1484

Ensayo clínico aleatorio, abierto, fase III de no inferioridad, en el que participaron niñas sanas en edad escolar de 9 a 14 años en Mwanza (Tanzania) para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de distintas dosis de las vacunas bivalentes y nonavalentes frente al virus del papiloma humano (VPH).

El *outcome* primario fue la evaluación de la seguridad y la seropositividad frente a VPH16 y VPH18 tras la recepción de una dosis de vacuna al compararla con dos o tres dosis a los 24 meses tras completar la vacunación.

Para ello se reclutaron 930 niñas que recibieron aleatoriamente 1 dosis de Cervarix (n=155), dos dosis (n=155) o tres dosis (n=155) de la misma, y una, dos o tres dosis de Gardasil 9 (155 participantes en cada uno de los respectivos grupos).

La retención a los 24 meses se cumplió en 918 (99%) de 930 participantes. Según el protocolo, a los 24 meses, el 99% de las niñas que recibió una dosis de cualquiera de las dos vacunas fue seropositiva IgG a VPH16, comparada con el 100% de los que recibieron dos o tres dosis. Con ello se cumplió el criterio preespecificado de no inferioridad. La seropositividad frente a VPH18 no cumplió el criterio para una dosis, aunque más del 98% de las niñas en todos los grupos tenían anticuerpos frente a ese oncotipo. El 4.54% experimentó algún efecto adverso, siendo el más frecuente el ingreso hospitalario como consecuencia de la malaria. El número de efectos adversos fue similar entre grupos y ninguno de los graves se asoció a la vacunación.

Los autores concluyen que una dosis de las dos vacunas en niñas de 9 a 14 años induce una robusta respuesta inmune hasta los 24 meses, lo que sugiere que este esquema reducido puede ser adecuado para prevenir las infecciones en niñas de los grupos diana de vacunación por edad.

- [Inmunogenicidad y seguridad de una dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano en niñas de Tanzania en comparación con dos o tres dosis de vacuna \(DoRIS\): un ensayo clínico aleatorizado, abierto y de no inferioridad](#)

Seguridad de la vacuna recombinante frente el herpes zoster en pacientes con

enfermedad inflamatoria intestinal

16/12/2022

Khan N, Trivedi Ch, Aberra F et al. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2022;16:1505-1507

Aunque los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen un mayor riesgo de contraer un herpes zóster, las tasas de vacunación frente a esta enfermedad son bajas en este colectivo. En este sentido, la preocupación que podría existir en relación a que la vacunación precipite un brote de la enfermedad podría suponer una barrera que impidiese la aceptación de la vacuna.

Para conocer si la vacuna recombinante HZ/su se asocia con brotes de EII, los autores plantean un estudio retrospectivo de cohortes con datos del sistema *Veterans Affairs Healthcare System* (VAHS) de los Estados Unidos de América, siendo la exposición de interés la recepción de la vacuna. Los pacientes vacunados se emparejaron aleatoriamente con individuos no expuestos a HZ/su.

Entre los elegibles, 1677 pacientes recibieron la vacuna HZ/su. 36 pacientes presentaron un brote de la enfermedad: 20 en el grupo de expuestos y 16 en el de los no expuestos. A los noventa días, la incidencia acumulada de brote de EII no fue distinta entre el grupo de vacunados y no vacunados (1.2% entre los expuestos y 1.0% entre los no expuestos, con una $p=0.503$). La odds ratio de un brote asociado con la vacuna HZ/su fue 1.25 (CI 95%: 0.65-2.41).

Los autores concluyen que en este estudio de cohortes de ámbito nacional en el que participan pacientes con EII estable, la administración de la vacuna HZ/su no se asocia con un riesgo de brote o exacerbación de la EII en un periodo de

noventa días. Estos hallazgos debieran ser un acicate para un uso mas amplio de esta vacuna.

- [Seguridad de la vacuna recombinante frente el herpes zoster en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal](#)
-

Efectividad de la vacunación rutinaria bivalente frente al virus del papiloma humano (VPH): protección contra las infecciones genitales incidentes de un programa de dos dosis

16/12/2022

Joske Hoes J, King A. Schurink-van't Klooster T et al. Vaccine Effectiveness Following Routine Immunization With Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Protection Against Incident Genital HPV Infections From a Reduced-Dosing Schedule. J Infect Dis 2022;226:634-643

HAVANA2 (HPV Amongst Vaccinated and Nonvaccinated Adolescents After 2 Doses) es un estudio de cohortes llevado a cabo en Países Bajos para estimar la efectividad de la vacuna bivalente frente al virus del papiloma humano (VPH) en chicas preadolescentes a los cuatro años de haber recibido el nuevo esquema de vacunación de dos dosis implantado en el año 2014.

Para llevarlo a cabo, las participantes cumplieron anualmente un cuestionario *on-line* y proporcionaron una muestra vaginal auto-recolectada para determinar la presencia de hasta 25 tipos de VPH.

Se incluyeron en el estudio 2027 chicas, de las que 1098 (54.2%) habían recibido dos dosis de vacuna. La mayor incidencia en vacunadas fue de 5.0/1000 personas-año para VPH51 y de 9.1/1000 para VPH74 en las no vacunadas. La efectividad ajustada fue del 84.0% (IC 95%: 27-96) frente a las infecciones incidentes por los oncotipos 16/18 y del 86.5% (IC 95%: 39-97) para los tipos con reactividad cruzada (VPH31, 33 y 45).

Los autores concluyen que, a los cuatro años de haber recibido el esquema de dos dosis, la vacuna se mostró efectiva para evitar la infección incidente y ofrecer protección cruzada frente a tipos oncogénicos no incluidos en la misma (31, 33 y 45). Sus estimaciones de efectividad son comparables a la encontradas con el régimen tradicional de tres dosis.

- [Efectividad de la vacunación rutinaria bivalente frente al virus del papiloma humano \(VPH\): protección contra las infecciones genitales incidentes de un programa de dos dosis](#)

Vacunación y prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres de

Los EUA nacidas en la década de 1990 frente a las nacidas en la de 1980

16/12/2022

Shahmoradi Z, Damgacioglu H, Montealegre J et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women Born in the 1990s vs the 1980s and Association With HPV Vaccination in the US. JAMA Health Forum 2022; 3(8):e222706

En los Estados Unidos de América comenzó a recomendarse en 2006 la vacunación rutinaria frente al virus del papiloma humano (VPH) a las chicas preadolescentes y mujeres jóvenes, generándose un aumento progresivo de las coberturas de vacunación y constatándose sus beneficios en las cohortes vacunadas.

Al objeto de conocer si la vacunación se ha asociado con una reducción en las tasas de infección en vacunadas respecto a no vacunadas, se comparó la prevalencia de VPH entre las cohortes de nacimiento de la década de los ochenta o noventa y en los periodos prevacunación y recientes, a través de un estudio transversal en el que se analizó la información proporcionada por la encuesta NHANES (*National Health and Nutritional Examination Survey*) en los periodos 2005-2006 y 2015-2016. Las participantes proporcionaron muestras cervicovaginales auto-recolectadas que se evaluaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguida de hibridación específica del tipo.

La muestra consistió en 2698 mujeres de 18 a 26 años. La prevalencia de VPH16/18 en las nacidas en los noventa fue significativamente inferior (5.6% con IC 95%: 4-7.2) que en las nacidas en los ochenta (12.5 con IC 95%: 10-15). La prevalencia de los dos tipos vacunales de alto riesgo antes

del inicio de la vacunación (2005-2006) fue del 15.2% y en el periodo más reciente (2015-2016) descendió al 3.3% en su conjunto (5.1% en no vacunadas y 1.0% en vacunadas). La prevalencia de infección por VPH16/18 en esta cohorte (2015-2016) fue del 0% en vacunadas y no vacunadas de 18 a 20 años.

Los autores concluyen que los hallazgos de su estudio sugieren que la vacunación se ha asociado con una reducción de la prevalencia de infección por ambos oncotipos en vacunadas y no vacunadas de 18 a 26 años.

- [Vacunación y prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres de los EUA nacidas en la década de 1990 frente a las nacidas en la de 1980](#)