

Incidencia de la enfermedad meningocócica antes y tras la implementación de la vacuna meningocócica conjugada tetravalente en los Estados Unidos

30/10/2020

Mbaeyi S, Pondo T, Blain A et al. Incidence of meningococcal disease before and after implementation of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in the United States. JAMA Pediatrics published on line July 20, 2020

Descripción de la asociación entre la vacunación frente a meningococo ACYW y la incidencia de la enfermedad meningocócica (EMI) en los adolescentes de los Estados Unidos, mediante un estudio de cohortes.

Se analizan los datos entre enero de 2000 y diciembre de 2017. La vacuna se introdujo en 2005 para los de 11 a 12 años con una dosis booster a los 16 años en 2010. Para 2017 la cobertura estimada de una o más dosis en adolescentes de 13 a 17 años fue del 85.1% y con dos o más dosis del 44.3% en los de 17 años. La incidencia nacional decayó de 0.61 casos por 100.000 en periodo prevacunal (2000 a 2005) a 0.15 casos/100.000 en la postbooster (2011 a 2017). La incidencia de EMI por serogrupos CWY en los de 11 a 15 años descendió un 16.3% (12.1-20.3) anualmente durante la era prevacunal y un 27.8% (20.6-34.4) en el periodo postprimario ($p=0.02$). En los de 16 a 22 años la incidencia descendió un 10.6% (6.8-14.3) anualmente en el periodo postprimario y el 35.6% (29.3-41.0) anual en el postbooster ($p<0.01$). Se estima que se debió a la

vacunación se evitaron 222 casos de EMI debidos a esos tres serogrupos.

[• Incidencia de la enfermedad meningocócica antes y tras la implementación de la vacuna meningocócica conjugada tetravalente en los Estados Unidos](#)

Impacto del rotavirus en los ingresos hospitalarios por invaginación intestinal en Inglaterra

30/10/2020

McGeoch L, Finn A, Marlow R. Impact of rotavirus on intussusception hospital admissions in England. Vaccine 2020;38:5618-5626

Análisis ecológico retrospectivo en Inglaterra en el que se comparan las tasas de ingresos hospitalarios debidos a invaginación intestinal en los periodos previos a la introducción de la vacuna en el calendario (2008/2009 – 2012/2013) y los posteriores (2014/2015 – 2017-2018) usando un modelo de regresión de Poisson modificado y análisis de series temporales, en niños de 0 a 36 meses.

La tasa anual de ingresos por invaginación en el periodo de diez años fue de 31.5/100.000 personas-año. Se observó un incremento en la tasa de ingresos en el grupo de 8 a 16 semanas (RR: 1.46 con IC 95%: 1.12-1.91) que en los vacunados se compensó con una disminución en los de 17 a 24 semanas (RR: 0.77 con IC 95%: 0.63-0.94), en los de 25 a 32 (RR: 0.71 con

IC 95%: 0.59-0.86) y en los de 41 a 52 (RR: 0.80 con IC 95%: 0.66-0.98). En el análisis de series temporales, se observó un descenso significativo en la incidencia en los de 0 a 12 meses (RR: 0.80 con IC 95%: 0.67-0.96) pero no en el global de 0 a 36 meses (RR: 1.09 con IC 95%: 0.98-1.20). No se apreciaron cambios significativos en la proporción de niños que precisaron cirugía o con complicaciones graves derivadas de la invaginación. Los autores concluyen que sus hallazgos muestran un descenso en la edad en la que aparece el cuadro, sin incremento global en las tasas de ingresos o en la gravedad. Ello apoya la visión de que los beneficios vacunales superan el bajo riesgo de invaginación en el periodo inmediatamente posterior a la vacunación.

- **Impacto del rotavirus en los ingresos hospitalarios por invaginación intestinal en Inglaterra**

¿Están los eventos adversos inexplicables para la salud que acontecen tras la vacunación frente al VPH asociados con la mononucleosis infecciosa? – Un estudio de casos y

controles emparejado a nivel nacional en Dinamarca

30/10/2020

Krogsgaard L, Helmuth I, Bech B et al. Are unexplained adverse health events following HPV vaccination associated with infectious mononucleosis? – A Danish nationwide matched case-control study. Vaccine 2020;38-5678-5684

Dinamarca comenzó en 2009 con el programa de vacunación frente al papilomavirus humano (VPH) alcanzando altas coberturas, pero en 2013 comenzaron a reportarse efectos adversos medicamente inexplicados del tipo de malestar, fatiga, mareos y síncope o síntomas que asemejaban a la taquicardia postural ortostática o al síndrome de fatiga crónica. La consecuencia fue el acusado descenso en la cobertura de vacunación con solo el 47% de las niñas nacidas en el año 2003 vacunadas. Dado que Noruega en los años ochenta experimentó una situación similar a propósito de una vacuna frente a *N. meningitidis* serogrupo B y que alguno de los síntomas que refirieron los vacunados podrían explicarse por el padecimiento de una mononucleosis infecciosa, los autores diseñan un estudio nacional de casos y controles para examinar si la exposición al virus de Epstein Barr es coincidente con la vacunación frente al VPH y supone un factor de riesgo para los efectos adversos citados con la hipótesis de que los síntomas aparecidos en algunas mujeres podrían estar causados por una mononucleosis de evolución prolongada.

Identificaron 1217 casos que aparearon con 6085 controles. A una mayor proporción de casos (3.1%) que controles (0.5%) se les realizó serología coincidiendo temporalmente con la vacunación y los casos tuvieron un riesgo elevado para ser positivos al virus (OR: 4.52) y negativos (OR: 20.99). Solo cinco mujeres fueron clasificadas en ese periodo de infección aguda por Epstein Barr. Los autores concluyen que aunque la

infección vírica no se puede excluir como responsable de la muy pequeña proporción de efectos adversos sospechosos, sus hallazgos se explicarían mejor por los sesgos protopáticos (hecho de que se les realice serología a una mayor proporción de mujeres con sospecha de efectos adversos).

[• ¿Están los eventos adversos inexplicables para la salud que acontecen tras la vacunación frente al VPH asociados con la mononucleosis infecciosa? – Un estudio de casos y controles emparejado a nivel nacional en Dinamarca](#)

Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna atenuada intranasal BPZE1 frente a la tos ferina: un estudio de fase 1b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de escalada de dosis

30/10/2020

Janmatz M, Richert L, al-Tawil N et al. Safety and immunogenicity of the live attenuated intranasal pertussis vaccine BPZE1: a phase 1b, double blind, randomised, placebo-controlled dose-escalation study. Lancet Infect Dis published on line July 17, 2020

Fase Ib del ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de una dosis de la vacuna atenuada intranasal

BPZE1 frente a la tosferina para evaluar su seguridad, inmunogenicidad y la colonización nasofaríngea por la cepa vacunal en adultos de 18 a 32 años que divididos en tres grupos recibieron distintas dosis de vacuna. El *end-point* primario fue la seguridad entre los días 0 y 28, la colonización se determinó en los días 4, 7, 11, 14, 21 y 28 postvacunación y la inmunogenicidad midiendo las respuestas séricas de IgG e IgA hasta los doce meses tras la vacunación.

Participaron 48 voluntarios. Los efectos adversos más comunes fueron tos, dolor en orofaringe, rinorrea y congestión nasal en el 8-17%. La tolerancia fue buena independientemente de la dosis recibida. De 36 voluntarios, se observó al menos una colonización en 29 (81%) y aumentaron los títulos IgG e IgA frente a cuatro antígenos de *Bordetella pertussis* desde la situación basal y durante los doce primeros meses en todos los vacunados. Los autores piensan que sus resultados avalan el proseguir con los ensayos clínicos y afirman que puede resultar muy útil como *priming* en lactantes, así como booster en adolescentes y adultos. La vacuna puede generar, a diferencia de las actuales, inmunidad esterilizante.

- **Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna atenuada intranasal BPZE1 frente a la tos ferina: un estudio de fase 1b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de escalada de dosis**

¿Previene la vacuna frente al virus del papiloma humano

resultados adversos del embarazo? Análisis poblacional de un programa nacional de vacunación frente al VPH en Australia tras 8 años de su instauración

30/10/2020

Yuill S, Egger S, Smith M et al. Has human papillomavirus (HPV) vaccination prevented adverse pregnancy outcomes? Population-level analysis after 8 years of a national HPV vaccination program in Australia. J Infect Dis 2020;222:499-508

Los tratamientos debidos a lesiones precancerosas causadas por la infección VPH se ha ligado a un aumento de riesgo de efectos adversos durante la gestación, bien por vía indirecta y, posiblemente directa. La escisión y la pérdida de tejido cervical secundario al tratamiento puede conducir a una debilidad mecánica que afecta a la competencia cervical (efecto indirecto). El efecto directo podría deberse a la inflamación cervical o intrauterina o a una respuesta inmune exagerada a las coinfecciones bacterianas.

A los ocho años de iniciado el programa de vacunación frente al VPH en Australia (se instauró en 2007 para preadolescentes con repesca hasta los 26 años), los autores analizan datos del *National Perinatal Data Collection* para comparar las tasas de partos prematuros y de nacidos con bajo peso para la edad gestacional entre 2000 y 2015. En las cohortes de madres con una cobertura de vacunación entre el 60% y el 80% y tras un ajuste según año de nacimiento del niño y edad materna, se constató una reducción relativa del 3.2% (IC 95%: 1.1-5.3) en

los partos prematuros y en el de los pequeños (baja talla) para la edad gestacional (9.8% con IC 95%: 8.2-11.4). Los autores concluyen que sus hallazgos proporcionan evidencia poblacional provisional de una reducción de efectos adversos ligados al embarazo en mujeres a las que se les ofertó la vacunación VPH, aunque no pueden excluirse factores de confusión del tipo tabaquismo u otras variables o de las limitaciones propias de un estudio ecológico.

[• ¿Previene la vacuna frente al virus del papiloma humano resultados adversos del embarazo? Análisis poblacional de un programa nacional de vacunación frente al VPH en Australia tras 8 años de su instauración](#)

Efectividad de 1, 2 y 3 dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano en la prevención de lesiones cervicales de alto grado positivas para el virus del papiloma humano 16 o 18

30/10/2020

Johnson Jones M, Gargano J, Powell M et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 doses of human papillomavirus vaccine against high-grade cervical lesions positive for human papillomavirus 16 or 18. Am J Epidemiol 2020;189:265-276

Análisis de los datos de vigilancia poblacional de los precánceres genitales procedentes del *Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project* de los Estados Unidos, en el que se registran los casos de CIN2+ en mujeres mayores de 18 años en cinco estados de la Unión.

Se analizaron los casos de 2008 hasta 2014 en mujeres elegibles para vacunación (menores de 26 años en 2006 cuando se aprobó el uso de la primera vacuna). Se clasificaron las mujeres con CIN2, CIN3 y adenocarcinoma in situ por el número de dosis de vacuna recibidas 24 o más meses antes de la detección de la lesión histopatológica y se estimó la efectividad de los distintos esquemas mediante un diseño de casos y controles test negativo en el que se comparó la historia de vacunación en mujeres con positividad a HPV 16 o 18 con el resto de mujeres con CIN2+.

De 3.300 mujeres con datos de CIN2+ disponibles, tipado de virus e historia de vacunación, 1.561 (47%) eran positivas para 16 o 18, 136 (4%) habían recibido una dosis de vacuna, 108 (3%) habían recibido dos dosis y 325 (10%) habían recibido tres dosis. Las odds ratio ajustadas por número de dosis de vacuna fueron 0.53 (0.37-0.76), 0.45 (0.30-0.69) y 0.26 (0.20-0.35) para una, dos y tres dosis, respectivamente, lo que se corresponde con una efectividad para tipos vacunales del 47%, 55% y 74%. Los autores concluyen que aunque un esquema de tres dosis es el más efectivo, también se observa efectividad para una o dos dosis. La efectividad también fue superior en las cohortes más jóvenes, lo que subraya la importancia de la vacunación precoz, pero también que algunas mujeres vacunadas más tardíamente todavía pueden tener protección frente a los CIN2+ por HPV 16 o 18.

[• Efectividad de 1, 2 y 3 dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano en la prevención de lesiones cervicales de alto grado positivas para el virus del papiloma humano 16 o 18](#)

Seguridad e inmunogenicidad de tres vacunas antigripales estacionales inactivadas entre mujeres embarazadas y la persistencia de anticuerpos en sus bebés

30/10/2020

Muñoz F, Patel Sh, Jackson L et al. Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants. Vaccine 2020;38:5355-5361

Estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego de tres vacunas antigripales trivalentes inactivadas para evaluar la seguridad e inmunogenicidad en embarazadas y determinar el nivel y la persistencia en el lactante de los anticuerpos transferidos pasivamente a través de la placenta.

Participaron 139 embarazadas de 18 a 39 años y en edad gestacional comprendida entre las 14 y las 33 semanas, y 44 no gestantes de las mismas edades, que recibieron una dosis de vacuna en la temporada 2010-2011, conteniendo todas ellas la misma cantidad de hemaglutinina. Se siguieron para conocer la seguridad e inmunogenicidad durante seis meses tras el parto y la inmunogenicidad en el lactante a las seis semanas de vida.

Tanto las gestantes como las que no lo estaban experimentaron reacciones locales y sistémicas con una frecuencia similar, siendo la mayoría de carácter leve. Las respuestas de

anticuerpos no fueron distintas entre embarazadas y no embarazadas, y la ratio de anticuerpos entre sangre de cordón y maternos en el momento del parto oscilaron entre 1.1 y 1.7 para cada uno de los antígenos vacunales. Cuando se analizó la vacunación en el segundo o tercer trimestre de gestación no hubo diferencias en la inmunogenicidad en el día 28 postvacunación. En el momento del parto los títulos fueron mayores para H1N1, H3N2 y B para las vacunas Fluzone y Fluarix. Las concentraciones de esos anticuerpos (inhibidores de la hemaglutinación y neutralizantes) fueron a las seis semanas de vida un 70%-40% inferiores respecto de los del nacimiento.

Los autores concluyen que las vacunas fueron bien toleradas y con respuestas humorales comparables según estado. La transferencia de anticuerpos transplacentarios fue eficiente pero con caída rápida en las primeras semanas de vida.

- **Seguridad e inmunogenicidad de tres vacunas antigripales estacionales inactivadas entre mujeres embarazadas y la persistencia de anticuerpos en sus bebés**

Efectividad relativa de las vacunas antigripales entre los ancianos de los Estados Unidos, 2018-2019

30/10/2020

Izurieta H, Chillarige Y, Kelman J et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the United States elderly, 2018-2019. J Infect Dis 2020,222:278-287

Investigadores de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos analizan la efectividad relativa de las distintas vacunas antigripales tetravalentes en la temporada 2018-2019 en los mayores de 65 años beneficiarios del sistema Medicare mediante un estudio retrospectivo de cohortes.

De 12.777.214 beneficiarios, la vacuna adyuvada con MF59 basada en huevo y la de alta carga antigénica fueron marginalmente más efectivas que la tetravalente convencional producida en huevo (efectividad relativa de 7.7% con IC 95%: 3.9-11.4 y de 4.9% con IC 95%: 1.7-8.1, para la adyuvada y la de alta carga, respectivamente). La producida en cultivo celular no fue, significativamente, más efectiva que la tetravalente basada en huevo (ER: 2.5% con IC 95%: -2.4 a 7.3).

Los autores concluyen que su estudio, en más de doce millones de vacunados con 65 o más años, no ha mostrado diferencias sustanciales en la efectividad de las distintas vacunas. A diferencia de la temporada 2017-18 donde las de cultivo celular tuvieron una efectividad relativa moderadamente superior, esta temporada, bien por el *mismatch* de H3N2, por la mayor circulación de H1N1 y que los virus semilla para cultivo celular y huevo de H1N1 procedían de huevo, no hubo superioridad de la vacuna producida en cultivo celular. La mayor efectividad de adyuvadas y de alta carga confirma hallazgos previos y no hubo volumen para valorar las recombinantes, pero en otros estudios en mayores de 65 años, la efectividad no fue significativa.

Como limitaciones destacan la falta de acceso a la virología y las propias de un estudio observacional.

[• Efectividad relativa de las vacunas antigripales entre los ancianos de los Estados Unidos, 2018-2019](#)

Ampliación del tiempo de vacunación frente a la tos ferina en el embarazo y protección de los bebés prematuros frente a esta infección

30/10/2020

Abu Raya B. Extending timing of immunization against pertussis during pregnancy and protection of premature infants from whooping cough disease. Clin Infect Dis published 22 June 2020

Comentario editorial a un [artículo](#) aparecido en la misma revista en el que se pone de manifiesto como la ampliación de la horquilla de vacunación frente a la tosferina en la embarazada en Inglaterra, pasando de las semanas 28 a 32 a la franja 20 a 32 semanas, se ha acompañado de una reducción en el número de prematuros hospitalizados como consecuencia de una tosferina grave en los primeros sesenta días de vida.

Entre septiembre 14-marzo 16 y septiembre 16-marzo 18, los casos de pertussis en los que se conocía la edad gestacional pasaron de 62 a 60 en los a término y de 20 a 9 en los pretérmino. Esa reducción de acompañó de un aumento de diez puntos porcentuales en coberturas de vacunación en la embarazada (de 60% a 70%). Asimismo, analiza el efecto a largo plazo en prematuros como resultado de ampliar la horquilla de vacunación en la gestación. Por una parte, los prematuros de madre no vacunada tienen un riesgo aumentado de hospitalización hasta los 3-5 meses (en comparación con el

riesgo en los a término que es en menores de tres meses) y por otra parte, en los de madre vacunada existe el fenómeno del *blunting* por interferencia de los anticuerpos transplacentarios sobre la respuesta inmune a las series primarias de vacunación. Aunque no está claro que esa interferencia sea clínicamente importante, al menos en países que comienzan la vacunación a partir de las ocho semanas de vida, el momento ideal de la vacunación en la embarazada es el periodo ventana asociado con la mayor protección frente a la tosferina grave en los primeros meses de vida y del mayor número de prematuros.

[• Ampliación del tiempo de vacunación frente a la tos ferina en el embarazo y protección de los bebés prematuros frente a esta infección](#)

Ensayo clínico controlado aleatorizado de respuesta de anticuerpos a la vacuna antigripal inactivada cuadrivalente basada en células VS basada en huevo en niños, 2018-19

30/10/2020

Moehling K, Zimmerman R, Nowalk M et al. A randomized controlled trial of antibody response to 2018-19 cell-based vs egg-based quadrivalent inactivated influenza vaccine in

children. Vaccine 2020;38:5171-5177

Ensayo clínico aleatorio y controlado para comparar la respuesta inmune a la vacuna antigripal tetravalente 2018-2019 según el sustrato de producción: cultivo celular o huevo.

Se llevó a cabo en sujetos de 4 a 20 años (media de catorce años) y la inmunogenicidad se midió en el día 0 y en el 28 mediante la inhibición de la hemaglutinación (IH) frente a A/H1N1 y a ambos tipos de virus B, y la microneutralización (MN) para el subtipo H3N2. El marcador primario fue el de la seroconversión y el secundario el del incremento de los GMT's. Los títulos se midieron en los participantes que no habían recibido la vacuna en la temporada previa o había recibido la de huevo (en la temporada 2017/2018, y por vez primera, el subtipo H3N2 creció en sustrato celular. En la 2018/19 solo el subtipo H1N1 de la vacuna tetravalente creció en huevo).

En el día 0, la mitad de los niños de cada grupo tenían títulos elevados de HI o MN. Las tasas de seroconversión fueron bajas (14%-35%) y no resultaron diferentes entre los grupos. En los que en 2018-2019 recibieron la vacuna celular, los no vacunados en la temporada precedente tuvieron mayores incrementos de títulos frente a H1N1 y H3N2 respecto a los vacunados. Similares hallazgos se encontraron frente al linaje Victoria en los que recibieron vacuna inactivada en esa temporada.

Los autores concluyen que en niños mayores con altos títulos basales de anticuerpos no hubo diferencias en la seroconversión o en otras medidas de anticuerpos entre los que recibieron una u otra vacuna. Para los receptores de la vacuna celular, la respuesta de microneutralización a H3N2 fue superior respecto a los que la recibieron procedente de huevo.

• Ensayo clínico controlado aleatorizado de respuesta de anticuerpos a la vacuna antigripal inactivada cuadrivalente basada en células VS basada en huevo en niños, 2018-19