### Enfermedad Neumocócica Invasiva en niños refugiados en Alemania

23/12/2018

Perniciaro S, Imöhl M, van der Linden M. Invasive pneumococcal disease in refugee children, Germany. Emerg Infect Dis 2018;24:1934-1936

Alemania ha recibido desde 2015 más de un millón de refugiados de los que más de un tercio eran menores de 18 años, y aunque procedían de países que en su mayoría disponían de vacunación antineumocócica en los calendarios infantiles de vacunación, el desplome de los sistemas de salud pública como consecuencia de las guerras ha hecho que la mayoría de ellos o no estén vacunados o lo estén de manera deficiente.

A la vista de la situación, los autores diseñan un estudio de casos y controles no apareados con los 514 aislamientos de *S pneumoniae* entre julio de 2014 y junio de 2017, siendo los casos los aislamientos de refugiados menores de 16 años y los controles los de los nacidos en Alemania. Se registraron 21 aislamientos en refugiados con una edad media de 3 años, y solo dos de ellos vacunados con solo una dosis recibida a su llegada al país de adopción. De los 405 aislamientos de alemanes la edad media fue de dos años y el 19% con vacunación antineumocócica correcta. Los refugiados tenían riesgo incrementado de contraer ENI por tipos vacunales (OR: 6.60), por neumococos resistentes a los antimicrobianos (OR: 23.84) y neumococos vacunales resistentes a antimicrobianos (OR: 8.82).

Investigación concluye que aunque son pocos los casos pero está justificada una intervención vacunal a su llegada a Alemania por la posible reintroducción de neumococos vacunales y resistentes a antimicrobianos.

# Efecto del uso de estatinas en el riesgo de enfermedad respiratoria aguda asistida médicamente en ancianos vacunados contra la gripe

### 23/12/2018

Chiu H, Shen L, Chen Y et al. Effect of statin use on the risk of medically attended acute respiratory illness among influenza vaccinated elderly. *Vaccine* 2018:36:6133-6137

Las estatinas, por su efecto inmunomodulador, pueden reducir la respuesta inmune a la vacuna de gripe. No obstante, son escasos los datos relativos a su efecto en cuanto a la efectividad frente a la enfermedad respiratoria aguda atendida médicamente (ERAAM).

Por ello, los autores diseñan un estudio retrospectivo de cohortes utilizando datos del sistema nacional de aseguramiento de Taiwan, relativos a adultos de 66 o más años que estuvieran vacunados frente a la gripe entre 2007-2008 y 2012-2013, para comparar los ERAAM entre los que estuvieran -o no- tomando estatinas durante la vacunación antigripal. Incluyeron en el análisis a 440180 adultos y, en general, el riesgo de ERAAM fue mayor en los que tomaban estatinas (OR: 1.03 con IC 95%: 1.02-1-05). La exposición a estatinas tras la

vacunación se asoció con un mayor riesgo de ERAAM (OR: 1.05 con IC 95%: 1-02-1-07). Al analizar por tipos de estatinas, la simvastatina y la lovastatina se asociaron con un incremento significativo de ERAAM (OR para la primera de 1.14 con IC 95%: 1.10-1.18 y OR para la segunda de 1.18 con IC 95%: 1.12-1.25).

Concluyen que la exposición a estatinas en el anciano vacunado de gripe se asocia con un riesgo incrementado de ERAAM, y especialmente para dos de ellas. Falta por explorar las diferencias entre ellas y los mecanismos inmunomodulatorios subyacentes.

Efecto del uso de estatinas en el riesgo de enfermedad respiratoria aguda asistida médicamente en ancianos vacunados contra la gripe

# Riesgo de recurrencia de un episodio hipotensor hipotónico en dos clínicas de inmunización especializadas en Australia

### 23/12/2018

Crawford N, McMinn A, Royle J et al. Recurrence risk of a hypotonic hyporesponsive episode in two Australian specialist immunisation clinics. *Vaccine* 2018;36.6152-6157

Análisis retrospectivo de los episodios de hipotoníahiporreactividad (EHH) reportados a dos centros pediátricos terciarios australianos (Melbourne y Sidney), con especialistas en Vacunología, entre los años 2006 y 2011 en el primero y entre 1997 y 2014 en el segundo, para conocer el riesgo de recurrencias tras un primer episodio.

Los criterios de definición del EHH fueron los del Brighton Collaboration contemplado tres niveles de certeza diagnóstica. Se identificaron 235 casos de EHH (135 en Melbourne y 100 en Sidney) de los que el 47% eran mujeres y el 67% aparecieron tras las primeras dosis rutinarias del calendario del país a las 6-8 semanas de edad. El tiempo medio entre vacuna y aparición del cuadro fue 120 minutos (1 minuto a 14 días). Apareció un EHH inmediato (primeros 30 minutos) en el 43% de las ocasiones y el 74% eran de nivel 1 de Brighton Collaboration. Globalmente recibieron subsiquientemente vacunas bajo supervisión hospitalaria el 37% (43% en Melbourne y 28% en Sidney). La tasa de recurrencia llegó al 3% (IC 95%: 1-6), curiosamente solo en Melbourne y a la edad media de 3.1 años (los pacientes estaban al día en relación al calendario de vacunación).

Los autores concluyen que sus hallazgos resaltan la importancia de las clínicas especialistas en Vacunología como apoyo a los programas nacionales de vacunación, llevando a cabo al evaluación y seguimiento de los EHH.

Riesgo de recurrencia de un episodio hipotensor hipotónico en dos clínicas de inmunización especializadas en Australia

### Inmunogenicidad y seguridad de una segunda dosis de

refuerzo de una vacuna contra la tos ferina acelular combinada con un reducido contenido de antígeno toxoides difteria-tétanos 10 años después de un primer refuerzo en la adolescencia

23/12/2018

Kovac M, Kostanyan L, Mesaros N et al. Immunogenicity and safety of a second booster dose of an acelular pertussis vaccine comnined with reduced antigen content diphtheriatetanus-toxoid 10 years after a first booster in adolescence: an open, phase III, non-randomized, multi-center study. Hum Vacc Immunother 2018;14:1977-1986

Ensayo clínico fase III no aleatorio y multicéntrico para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna difteria, tétanos y tosferina acelular de baja carga (Tdap) en voluntarios de 19 a 30 años que recibieron diez años antes un primer recuerdo de esa vacuna o de Td. En total recibieron Tdap+Tdap 128 y 37 la vacuna Td+Tdap.

Tras la recepción de ambas vacunas, todos los participantes alcanzaron seroprotección frente a difteria y tétanos. Las respuestas inmunes a una segunda dosis de Tdap no fueron inferiores a las producidas por una primera dosis de Tdap en el grupo Td, para difteria y tétanos y a tercera dosis de DTPa administrada en la infancia para los antígenos de tosferina. Respecto a los efectos adversos, la incidencia fue similar en ambos grupos sin haberse reportado ningún efecto adverso de carácter grave.

Los autores concluyen que los resultados obtenidos apoyan la administración de un segundo booster decenal con el objetivo de aumentar la protección y prolongar la inmunidad para los tres antígenos contenidos en la vacuna.

Inmunogenicidad y seguridad de una segunda dosis de refuerzo de una vacuna contra la tos ferina acelular combinada con un reducido contenido de antígeno toxoides difteria-tétanos 10 años después de un primer refuerzo en la adolescencia: un estudio abierto, de fase III, no aleatorizado, multicéntrico

Inmunogenicidad y seguridad de la dosis doble versus la dosis estándar de la vacuna contra la gripe de temporada en receptores de trasplantes de órganos sólidos: un ensayo controlado aleatorio

### 23/12/2018

Mombelli M, Rettby N, Perreau M et al. Immunogenicity and safety of double versus standard doce of the seasonal influenza vaccine in solid-organ transplant recipients: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2018;36:6163-6169

Ensayo clínico aleatorio y controlado cuyo objetivo es el de comparar la seguridad e inmunogenicidad de una dosis doble (30 microgramos de hemaglutinina distribuida en dos dosis de 15 microgramos en cada deltoides) de **vacuna antigripal trivalente inactivada** versus una dosis convencional en trasplantados de riñón e hígado mayores de 18 años y realizado entre octubre 2014 y enero 2015.

En el estudio se incluyeron 79 trasplantados de órgano sólido de los que 40 recibieron dosis doble (7 de hígado y 33 de riñón) y 39 (9 de hígado y 30 de riñón) la convencional. La media de tiempo entre el trasplante y la vacunación fue de 40 y 23 meses, respectivamente. Todos estaban bajo medicación inmunosupresora pero ninguno había recibido rituximab o inmunoglobulinas intravenosas en los últimos doce meses. La mayoría, en ambos grupos, habían sido vacunados de la gripe en la temporada anterior. El 40% de los vacunados con dosis dobles y el 26% de los convencionales respondieron a la vacunación. Los primeros, además, estuvieron seroprotegidos a todas las cepas gripales (88% vs 69% con p=0.048). Los GMT postvacunales fueron de 131.9 vs 89.7 (p=0.187), 184.5 vs 138 (p=0.182) v 96.6 vs 68.8 (p=0.081), para las gripes H1N1, H3N2 y B, para las dosis dobles y convencionales, respectivamente.

La seguridad para ambos grupos fue similar. Los autores concluyen que las dosis dobles de vacuna son seguras e inmunógenas pudiendo aumentar la respuesta humoral en receptores de trasplante de órgano sólido.

Inmunogenicidad y seguridad de la dosis doble versus la dosis estándar de la vacuna contra la gripe de temporada en receptores de trasplantes de órganos sólidos: un ensayo controlado aleatorio.

### Vacunación de donantes para trasplante de células hematopoyéticas: una revisión sistemática y perspectivas de futuro.

23/12/2018

Munshen I, Aljurf M, Wingard J et al. Vaccinating donors for hematopoietic cell transplantation: a systematic review and future perspectives. *Vaccine* 2018;36:6043-6052

Revisión sistemática y meta-análisis de artículos científicos relativos a la vacunación de los donantes en los casos de trasplante de progenitores hematopoyéticos publicados entre 1980 y octubre de 2017. Se dispuso de 2431 abstracts, revisándose 52 estudios. Cinco cumplieron los criterios de inclusión de inmunogenicidad y seguridad y uno cumplió criterios de seguridad. Solo uno cumplió con la puntuación de Jadad superior a tres (buena calidad).

Los autores concluyeron que la calidad de los datos acerca de la vacunación del donante es, en general, de calidad pobre, con una muestra escasa la mayoría de ellos y careciendo de diseño adecuado. Por otra parte, carecen de datos serológicos o de reducción del número de infecciones a largo plazo. Todo ello conduce a que la vacunación del donante no puede recomendarse con carácter universal debido a la débil evidencia que la apoya, además de los aspectos éticos y de seguridad.

Vacunación de donantes para trasplante de células

## Baloxavir Marboxil para la gripe no complicada en adultos y adolescentes

23/12/2018

Hayden F, Sugaya N, Hirotsu N et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *The New England Journal of Medicine* 2018;379:913-923

Ensayos clínico fase III doble ciego, aleatorio y controlado en adultos sanos de 12 a 64 años, vistos ambulatoriamente por gripe aguda no complicada para conocer la efectividad (momento de alivio de síntomas desde el inicio de la ingesta del antivírico Baloxavir Marboxil en dosis única) en la temporada gripal 2016-2017. En el grupo de intención de tratar se incluyeron 1064 pacientes con predominio de gripe A/H3N2. El tiempo medio de alivio de síntomas fue de 53.7 horas (49.5-58.5) en el grupo baloxavir y de 80.2 (72.6-87.1) en el grupo placebo (p<0.001). Este tiempo fue similar para baloxavis y para oseltamivir. No obstante la recepción del nuevo antivírico se asoció con una mayor reducción en la carga vírica al día siguiente tras inicio del tratamiento, respecto del grupo placebo u oseltamivir. Se reportaron efectos adversos en el 20.7% de baloxavir, 24.6% en el grupo placebo y en el 24.8% de los que recibieron oseltamivir. A lo largo del tratamiento surgieron variantes del virus gripal con menor susceptibilidad al baloxavir, hasta en un 9.7% de pacientes.

Una editorial acompañante se plantea el tema de los mutantes

víricos y su transmisibilidad, su uso en personas de alto riesgo de complicaciones, inicio de tratamiento pasadas 48 o más horas, uso concomitante con oseltamivir en pacientes hospitalizados y gravemente inmunodeprimidos o en casos de gripe aviar.

Baloxavir Marboxil para la gripe no complicada en adultos y adolescentes

### Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna acelular frente la tos ferina al nacer

23/12/2018

Wood N, Nolan T, Marshall H et al. re and safety of monovalent acellular pertussis vaccine at birth. JAMA *Pediatrics* Published on line September 10, 2018

Ensayo clínico aleatorio y no ciego en fase III llevado a cabo en cuatro lugares de Australia entre 2010 y 2013 en el que se administró en los primeros cinco días de vida una **vacuna acelular de tosferina** que incluía toxina pertussis, FHA y pertactina (GlaxoSmithKline) para conocer su seguridad e inmunogenicidad.

En ese momento recibieron esa vacuna y la vacuna de hepatitis B (grupo Pa) o solo esta última en el grupo control. A las 6, 16 y 24 semanas recibieron la vacuna hexavalente Infanrix hexa y la antineumocócica conjugada decavalente. Los vacunados se estratificaron por el status materno respecto a vacunación con Tdap o padecimiento de tosferina en los últimos cinco años antes del parto. Recibieron la vacuna problema 221 neonatos y

219 representaron al grupo control. A las diez semanas de vida, 192 de 206 (93.2%) que recibieron Pa tenían anticuerpos detectables a toxina pertussis y a pertactina, por 98 de 193 (50.8%) de los controles. La media geométrica de concentración de anticuerpos para toxina pertussis fue cuatro veces mayor en el grupo Pa. A las 32 semanas de vida, todos los niños del grupo Pa tenían IgG antiTP detectable pero significativamente menores títulos para Haemophilus, hepatitis B, difteria y tétanos.

La **vacunación materna con Tdap** se asoció con respuestas inmunes deprimidas a los antígenos de tosferina una vez finalizadas las series primarias de vacunación.

Los autores concluyen que esta vacuna podría tener utilidad en ausencia de vacunación de la gestante, cuando en esta no se precisen recuerdos de difteria o tétanos.

Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna acelular contra la tos ferina al nacer

## Se requieren esfuerzos adicionales para mejorar la vacunación antigripal en embarazadas

### 23/12/2018

Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Oliva J et al. Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11-2015/16. *PLoS ONE* 2018;13:0200934

Mediante los datos obtenidos del Sistema de Vigilancia de Casos Graves Hospitalizados por Gripe en España entre las temporadas 2011/12 a 2015/16 en el que se registran los casos confirmados en hospitales centinelas, se plantea este estudio cuyo objetivo es el de aumentar la evidencia de que el embarazo supone un factor de riesgo para padecer una gripe grave y, adicionalmente, estudiar el papel potencial de la vacunación antigripal estacional en la prevención de los desenlaces graves en embarazadas infectadas.

Los autores encontraron que las gestantes tienen un riesgo relativo de hospitalización por una gripe grave de aproximadamente 7.8 veces superior que las no embarazadas en edad reproductora. De 167 embarazadas de las que se conocía el estado de vacunación, solamente cinco (3.6%) habían recibido la vacuna antigripal. Esta baja cobertura solo permitió obtener estimaciones crudas pero que sugieren (no ajustadas por factores de confusión) que la vacuna antigripal tiene un papel protector frente a los ingresos en cuidados intensivos o frente a los fallecimientos.

Los resultados globales apoyan que las embarazadas se pueden beneficiar de la vacunación antigripal, en sintonía con las recomendaciones nacionales e internacionales, aunque en España hacen falta esfuerzos adicionales dada las bajas coberturas obtenidas en este grupo. Como limitantes del estudio destacan la pequeña muestra y la selección de la población estudiada.

Explorando el riesgo de resultados graves y el papel de la vacunación contra la gripe estacional en mujeres embarazadas hospitalizadas con gripe confirmada, España, 2010 / 11-2015 /

## Efectividad directa, indirecta y total de la vacuna bivalente contra el VPH en mujeres en Galicia

### 23/12/2018

Purriños-Hermida M, Santiago-Pérez M, Treviño M et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS ONE* 2018;13(8):e02011653

Estudio para estimar la efectividad directa, indirecta y total de la vacuna bivalente frente a las infecciones por el **virus del papiloma humano en Galicia** comparando la etapa prevacunal con la postvacunal (introducción de la vacuna en el año 2008).

La efectividad directa se obtiene mediante la comparación de las vacunadas y no vacunadas, la indirecta comparando las no vacunadas postvacunales con la prevacunación, la total mediante la comparación de vacunadas vs total y en prevacunal y la efectividad global comparando las vacunadas y no vacunadas en postvacunal vs prevacunal.

En el periodo postvacunal se recolectaron muestras de 745 mujeres entre 2014 y 2017 y se estudiaron dos grupos de mujeres: a) mujeres nacidas entre 1989 y 1993 (397) y b) nacidas a partir de 1994 (348). Los datos postvacunación se compararon con unos prevacunales ya publicados obtenidos entre 2008 y 2010 en mujeres de la misma edad (18 a 26 años, 523). AL final se compararon datos de 392 no vacunadas con 353 vacunadas.

La prevalencia de HPV16/18 fue del 9.2% y del 0.8% en no vacunadas y vacunadas, respectivamente y la de VPH31/33/45 de 8.4% y 1.1%, respectivamente. La efectividad directa, indirecta y total de la vacuna bivalente fue 94% (72-99), 30%

(-11 a 56) y 95% (75-99) para los oncotipos 16 y 18 y para los oncotipos 31, 33 y 45 fue 83 (46-94), -10 (-88 a 33) y 84 (54-94), respectivamente. El número de mujeres con primera relación sexual antes de los 17 años y con 3 o más contactos a lo largo de la vida fue mayor en el periodo postvacunal.

Los autores concluyen que observaron un impacto positivo de la vacuna bivalente frente a las infecciones por VPH en el aspecto de protección directa y cruzada.

Efectividad directa, indirecta y total de la vacuna bivalente contra el VPH en mujeres en Galicia, España