

La vacuna de tres componentes frente a la Hepatitis B y la duración de la seroprotección

01/09/2023

Vesikari T, Langlay J, Spaans J et al. The persistence of seroprotective levels of antibodies after vaccination with PreHevbrio, a 3-antigen hepatitis B vaccine. Vaccine published ahead of print May 5, 2023

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179167/>

Recientemente se ha comercializado una vacuna frente a la hepatitis B, PreHevbrio, en los Estados Unidos, Canadá y en la Unión Europea que contiene tres antígenos en su composición (S, preS1 y preS2). En este estudio se analiza la persistencia de anticuerpos a los 2-3 años de un conjunto de individuos finlandeses completamente vacunados y seroprotegidos con $\text{AntiHBs} \geq 10 \text{ mU/ml}$ y que participaban en la fase III de un ensayo clínico comparativo de esta vacuna frente a la vacuna de un antígeno. Reclutaron a 465 en el grupo de vacuna triantigénica y 221 en la monoantigénica con características basales bien balanceadas. A los 2,5 años más sujetos que recibieron la vacuna en estudio permanecían seroprotegidos (88.1%) frente al 72,4% de los que recibieron la vacuna de un antígeno con una $p < 0.0001$. La media geométrica de los títulos de anticuerpos AntiHBs fue de 1382,9 frente a 252,6 con una $p < 0.0001$. En un análisis de regresión logística de múltiples variables que incluía la edad, la vacuna, la respuesta vacunal inicial, el sexo y el índice de masa corporal, solamente unos altos títulos tras la tercera dosis (día 196) reducían con carácter significativo el riesgo de perder la seroprotección. Los autores concluyen que los títulos postvacunales tras la PreHevbrio suponen un importante componente de que permanezcan elevados a los tres años.

Las vacunas frente a SARS-CoV-2 no se asocian con sangrado o trastornos menstruales

01/09/2023

Ljung R, Xu Y, Sundström A et al. Association between SARS-CoV-2 vaccination and healthcare contacts for menstrual disturbance and bleeding in women before and after menopause: nationwide, register based cohort study. Br Med J 2023;381:e74778

<https://www.bmj.com/content/381/bmj-2023-074778>

Estudio de cohortes nacional basado en sistema de registros suecos para evaluar los riesgos de trastornos menstruales o sangrado tras recibir vacunas frente a COVID-19 en mujeres pre o postmenopáusicas. Incluye a pacientes que buscan cuidados ambulatorios u hospitalarios entre diciembre 2020 y febrero 2022. El estudio incluyó 2.946.448 mujeres suecas de 17 a 74 años con exclusiones de mujeres con desarreglos menstruales, cáncer de mama, genital o histerectomía. 2.580.007 (87,6%) mujeres recibieron al menos una dosis de vacuna y 1.652.472 (64.0%) recibieron tres dosis hasta la finalización del seguimiento. El mayor riesgo de sangrado en postmenopáusicas se observó tras la tercera dosis, en los primeros siete días (HR: 1,28) y en los 8 a 90 días (HR: 1,25). El riesgo de sangrado sugirió un 23%-33% de aumento del riesgo entre los días 8 y 90 para las vacunas de ARN mensajero tras la tercera dosis, pero la asociación con Vaxzevria no fue tan clara. En mujeres premenopáusicas los trastornos menstruales o el

sangrado y tras los ajustes para las covariables, casi desaparece la débil asociación que aparecía en el análisis sin ajustar. Los autores concluyen que se observa una débil e inconsistente asociación entre las vacunas frente a SARS-CoV-2 y los contactos con el sistema sanitario por sangrado en mujeres postmenopáusicas, e incluso una evidencia aun menor en mujeres premenopáusicas. Todos estos datos no proporcionan un apoyo sustancial a la asociación causal entre vacunas COVID-19 y trastornos menstruales o de sangrado genital.

Brotes de parotiditis en población con altas coberturas de vacunación

01/09/2023

Hiebert J, Saboui M, Rae Frost J et al. Mumps resurgence in a highly vaccinated population: Insights gained from surveillance in Canada, 2002–2020. Vaccine Available on line 9may

2023<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23005133>

A pesar de llevar vacunando rutinariamente de parotiditis en Canadá durante varias décadas continúan experimentando casos e incluso brotes. En el artículo se hace un análisis detallado de los casos de parotiditis registrados en el país entre 2002 y 2020, con especial énfasis en la epidemiología molecular. En total se reportaron 7395 casos a los sistemas nacionales de vigilancia con brotes acaecidos en los años 2007, 2010, 2016 y 2018. Los grupos de edad de mayor riesgo fueron los de 15 a 29 años con tasas que oscilaban entre 1.50 y 2.29. Se analizaron

los genotipos de 3225 muestras siendo el genotipo G el más comúnmente detectado (96%). Se detectaron otros genotipos asociados con viajes al exterior. A lo largo de diez años el análisis demuestra que ese genotipo pertenecía al linaje Sheffield que supone el virus circulante en Canadá y que es frecuente en otros países que utilizan la vacuna con genotipo vírico A. Los autores concluyen que la parotiditis sigue siendo endémica en el país a pesar de que las coberturas de vacunación con triple vírica han sido lo suficientemente altas como para eliminar la circulación de los virus de rubeola y sarampión en Canadá. Por tanto, la endemicidad no se debe a una baja cobertura sino a la posibilidad de un mismatch antigénico entre el genotipo vacunal A y el G que ha emergido en poblaciones con altas coberturas. Esta discordancia no es lo suficientemente importante para un escape vacunal completo pero que está exacerbada por un waning inmunitario y por la intensidad de la exposición.

Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna frente a norovirus administrada a niños

01/09/2023

López P, López-Medina E, Sáez Llorens X et al. Immunogenicity and tolerability of a bivalent virus-like particle norovirus vaccine candidate in children from 6 months up to 4 years of age: A phase 2 randomized, double-blind trial. Hum Vacc Immunother published May 4, 2023

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37140558/>

Resultados de la fase II de búsqueda de dosis en un ensayo clínico de una vacuna bivalente frente a norovirus tipo virus like particle (VLP, HilleVax. Takeda) en dos cohortes de 120 niños de 6 a 12 meses y de 1 a 4 años de edad, llevado a cabo en Panamá y en Colombia. En el día 1 los niños se aleatorizaron para recibir una de cuatro regímenes de cuatro formulaciones diferentes de la vacuna HIL-214 con hidróxido de aluminio como adyuvante. En el día 29 la mitad de ellos recibió una segunda dosis de vacuna y la otra mitad recibió placebo. Se midió la inmunoglobulina específica por ELISA y anticuerpos bloqueantes HBGA en diferentes puntos de corte. Para el día 29 y tras una dosis se encontraron respuestas inmunes en ambas cohortes de edad pero con mayor media geométrica de anticuerpos (GMT) en los niños más mayores. A los 28 días tras recibir la segunda dosis y en el grupo de 6 a 12 meses se constató un incremento pero no en el de 1 a 4 años. Los GMT al día 57 fueron bastante similares independientemente de la concentración de vacuna y persistieron hasta el día 210. Todas las formulaciones vacunales se toleraron bien con efectos adversos solicitados de intensidad leve a moderada, según los padres o tutores. Los autores concluyen que a la vista de los resultados, está justificado un desarrollo ulterior de la vacuna para proteger a los niños más pequeños de los cuadros clínicos causados por norovirus.

La vacuna tetravalente

conjugada frente a *S aureus* no muestra eficacia

01/09/2023

Hassanzadeh H, Baber J, Begier E et al. Efficacy of a 4-Antigen *Staphylococcus aureus* Vaccine in Spinal Surgery: The STRIVE Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis published May 1, 2023

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad218/7147455?login=false>

Staphylococcus aureus es un patógeno responsable de infecciones especialmente en el área quirúrgica que carece de una prevención eficaz al margen de las resistencias antimicrobianas que presenta. Es por ello que los autores exponen los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio y doble ciego en personas de 18 a 85 años que recibieron una dosis de la vacuna de cuatro antígenos, SA4Ag, que evaluó la eficacia y la seguridad en aquellos pacientes que sufrieron procedimientos de fusión espinal entre los diez y sesenta días posteriores a la vacunación. El end point fue medir la eficacia en evitar la infección hemática postoperatoria, en la incisión o en los lugares quirúrgicos. Se evaluó, también, la seguridad, la inmunogenicidad y la colonización. La vacuna contenía 30 microgramos de CP5 y CP8 conjugados con CRM₁₉₇, 60 microgramos de una forma mutante recombinante de ClfA y 200 microgramos de P305A recombinante.

El estudio se interrumpió cuando el análisis provisional preespecificado de eficacia mostró ausencia de la misma en evitar la infección postoperatoria (0,0%) con catorce casos en vacunados y en placebo hasta el día 90 tras la cirugía, a pesar de que la vacuna indujo una robusta respuesta inmune funcional a cada uno de ellos cuatro antígenos, en comparación con el placebo. Las tasas de colonización al día 180 fueron

similares y el perfil de seguridad también fue similar.

>Buenos resultados de inmunogenicidad de la vacuna conjugada de quince serotipos en esquema 2+1

01/09/2023

Martinón-Torres F, Wysocki J, Szenborn L et al. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine* 2023;41:3387-3398

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37105892/>

Resultados de seguridad, tolerancia e inmunogenicidad de la fase III de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y multicéntrico (incluida España) de la vacuna antineumocócica conjugada de quince serotipos (PNEU-PED-EU-1) en niños sanos comparándola con la vacuna de trece en esquema de 2, 4 y 1-15 meses y con administración concomitante de vacunas rutinarias. Los datos sobre efectos adversos se recogieron hasta el día 14 tras cada dosis de vacuna y la IgG específica para cada serotipo tras las series primarias, antes y después de la dosis de recuerdo. Los objetivos primarios eran la no inferioridad de la vacuna V114 en relación a los serotipos comunes y la superioridad para los dos adicionales 22F y 33F. Se aleatorizaron 1184 niños de 42 a 90 días en régimen 1:1 para recibir PnC13 o PnC15. La proporción de participantes con efectos adversos solicitados fue comparable entre grupos y la

vacuna PnC15 cumplió con los criterios de no inferioridad preespecificados para los serotipos comunes en base a la proporción de vacunados con concentraciones de 0,35 mcg/mL, a las ratios de la media geométrica de anticuerpos y a la superioridad para 22F y 33F. Las respuestas de anticuerpos a los antígenos de las vacunas hexavalente y frente a rotavirus también cumplieron los criterios de no inferioridad. Los autores concluyen que los resultados obtenidos con un esquema 2+1 apoyan el uso rutinario de la vacuna de quince serotipos.

La universalización de la vacuna antineumocócica en el lactante puede reducir las infecciones graves por virus respiratorio sincitial

01/09/2023

Le H, Gidding H, Blyth Ch et al. Pneumococcal Conjugate Vaccines Are Protective Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Infants: A Population-Based Observational Study. OFID 2023;10:ofad 199

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37125230/>

En ensayos clínicos aleatorios las vacunas antineumocócicas conjugadas han mostrado una reducción del riesgo de padecer infecciones por el virus respiratorio sincitial. Es por ello que los autores proponen, mediante un estudio poblacional de cohortes en los nacidos en Australia occidental entre 2000 y 2012, evaluar la efectividad, ajustada por factores

perinatales y sociodemográficos, en el mundo real de la vacuna antineumocócica frente al primer episodio de hospitalizaciones por VRS confirmado en los menores de doce meses. De 360.994 niños aborígenes australianos la cobertura con tres dosis de PnC osciló entre el 29% y el 51% entre 2001 y 2004 cuando la vacuna solo estaba financiada para ese colectivo. Tras la introducción universal de la vacuna en 2005 la cobertura aumentó al 85% en aborígenes y al 73% en no aborígenes. Las mayores tasas de hospitalización por VRS se dieron en los de 0 a 5 meses (22,5/1000 niños/año) y dos veces más en aborígenes. El haber recibido tres o más dosis una vez instaurada la vacunación sistemática se asoció con una reducción del 30% en hospitalizaciones para los aborígenes (aHR: 0,70 con IC95%: 0,46-1,06) y del 21% en los no aborígenes (aHR: 0,79 con IC95%: 0,63-0,99) en relación a los niños no vacunados.

Los autores concluyen que antes de la introducción de las vacunas frente al virus respiratorio sincitial, el estudio expuesto sugiere que la vacunación universal frente a neumococo en el lactante puede resultar en una reducción de las infecciones graves por VRS en niños.

Mayor duración de la seroprotección frente a la Hepatitis B de la vacuna HEPLISAV-B en pacientes con insuficiencia renal crónica

01/09/2023

Girndt M, Houser P, Manllo-Karim R et al. Long-term

immunogenicity and safety of the hepatitis B vaccine HepB-CpG (HEPLISAV-B) compared with HepB-Eng (Engerix-B) in adults with chronic kidney disease. Vaccine available on line April 19, 2023

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23004206?via%3Dihub>

Estudio abierto, multicéntrico y de fase III en adultos con enfermedad renal crónica que previamente habían recibido una serie completa de vacunación frente a la hepatitis B, bien con cuatro dosis de Engerix-B o con tres de HepB-CpG (HEPLISAV-B) para evaluar la inmunogenicidad a largo plazo y la seguridad de ambas vacunas en un seguimiento a 34 meses. La vacuna HEPLISAV-B utiliza un adyuvante agonista de los Toll-like receptors 9. Los participantes se asignaron en base a la seroprotección -respuesta de anticuerpos frente a AgsHB- en el reclutamiento, con el objetivo de evaluar la duración de la seroprotección definida como concentraciones de AntiHBs igual o superior a 10 mUI/ml. Aquellos 147 participantes con concentraciones inferiores recibieron dosis adicionales de una de las dos vacunas. El 66,7% eran varones, la edad media fue de 65 años y el 83,7% eran de raza blanca. La duración de la protección fue similar en ambos grupos, aunque las concentraciones iguales o superiores a 100 mUI/mL, en aquellos que alcanzaron esa concentración tras la primovacunación, persistieron más tiempo en el grupo de vacunados con HepB-CpG. La media geométrica de los títulos de anticuerpos en el grupo HEPLISAV-B fue significativamente superior que en el de Engerix-B ($p \leq 0.0001$). Los perfiles de seguridad fueron similares entre los grupos. A la vista de los resultados los autores concluyen que en pacientes con enfermedad renal crónica se espera una mayor duración de la seroprotección tras recibir la vacuna adyuvada respecto a la vacuna convencional.

El riesgo de infarto de miocardio tras el zóster y el papel protector de la vacuna HZ/sug>

01/09/2023

Parameswaran G, Drye A, Wattengel B et al. Increased Myocardial Infarction Risk Following Herpes Zoster Infection. OFID 2023;10:ofad137

<https://academic.oup.com/ofid/article/10/4/ofad137/7085721?login=false>

Estudio retrospectivo de cohortes entre los años 2015 y 2020 llevado a cabo en pacientes de 18 o más años que precisaron cuidados en instalaciones de Veterans Affairs de los Estados Unidos, para evaluar el riesgo de desarrollar un infarto de miocardio en los treinta días posteriores a padecer un episodio de herpes zóster (HZ). Adicionalmente, los autores investigan los factores de riesgo específicos de los pacientes y el impacto de la vacunación frente a la infección. La cohorte zóster estaba constituida por los pacientes y la cohorte control por los pacientes vistos en consultas de atención primaria en cualquier momento del estudio. Se evaluaron 2.165.584 pacientes ocurriendo un infarto en los 30 días en el 0,34% (244) de la cohorte zóster y en 5.782 (0,28%) en la cohorte de control para una $p=0.0016$). Los pacientes con un episodio documentado de HZ tuvieron una probabilidad 1.35 veces mayor de desarrollar un infarto en relación a los controles. Igualmente, los pacientes que recibieron la vacuna recombinante de subunidades HZ/su tuvieron menos

probabilidades de padecer un infarto de miocardio tras la infección (OR: 0,82 con IC 95%: 0,74-0,92 con $p=0.0003$).

Los autores concluyen que los episodios de HZ se asocian con un aumento en el riesgo de infarto en los 30 días posteriores y que una historia previa de infarto, mayores de 50 años, insuficiencia cardiaca congestiva, sexo masculino, VIH y enfermedad renal aumentan el riesgo. Por otra parte, la vacuna disminuye el riesgo de padecer un infarto en los de 50 o más años.

Reactogenicidad comparativa entre vacunas hexavalentes mediante modelos matemáticos

01/09/2023

George M, Pérez Martín J, Ghany M et al. Reduced reactogenicity of primary vaccination with DT3aP-HBV-IPV/Hib compared with DT2aP-HBV-IPV-Hib among infants: Mathematical projections in six countries. Hum Vacc Immunother 2023, DOI: 10.1080/21645515.2023.2202124

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2023.2202124>

Estudio patrocinado por GSK para entender el impacto de diversos perfiles de reactogenicidad en varios países comparando las reacciones adversas inducidas por una dosis de vacuna hexavalente de tres componentes de tosferina (DTPa3) o por una dosis de vacuna hexavalente de dos componentes (DTPa2) en series primarias de vacunación. Para ello utilizan una herramienta de proyecciones matemáticas que simulan la

vacunación de lactantes con ambas vacunas en seis países: Austria, República Checa, Francia, Jordania, España (representada por el presidente de la AEV) y Holanda. Las proporciones de tres y cinco efectos adversos locales y sistémicos, respectivamente, para las dos vacunas se basaron en hallazgos de un metaanálisis previo. La simulación mostró que la vacuna DTPa3 podría reducir los casos de hinchazón en el lugar de la inyección en un 3% y la fiebre en un 10%. Con estimaciones del año 2020, la reducción resultante en el número estimado de episodios de fiebre podría haber oscilado desde más de 7.000 en Austria hasta más de 62.000 en Francia. En global las reacciones adversas evitadas podrían, con carácter hipotético, haber oscilado entre 30.781 en Austria hasta 269.025 en Francia. A lo largo de cinco años podría suponer haber evitado un número total de episodios evitados de 150.000 en el primer país y hasta 1,4 millones en el segundo. Los autores, tras exponer las diversas limitaciones del estudio, concluyen que tras la primovacunación del lactante con hexavalentes de tres componentes tosferinosos podría inducir menor número de efectos adversos que si se utilizara la vacuna de dos componentes (DTPa2), lo que podría ser relevante a la hora de los concursos públicos de adquisición de esas vacunas.