

Eficacia, duración de la protección, resultados al nacimiento y crecimiento infantil asociados con la vacunación antigripal durante el embarazo: un análisis conjunto de tres ensayos controlados aleatorios

25/09/2020

Omer S, Clark D, Madhi Sh et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Resp Med 2020;8:597-608

Análisis combinado de tres ensayos clínicos aleatorios para evaluar la eficacia, la duración de la protección, los desenlaces neonatales y el crecimiento del lactante, hasta los seis meses de edad, asociados con la vacunación antigripal de la gestante.

Los ensayos clínicos fueron llevados a cabo en Nepal (2011-2014), Mali (2011-2014) y Sudáfrica (2011-2013), esponsorizados por la Bill and Melinda Gates Foundation y se vacunaron las embarazadas entre las semanas 17 y 36. Todos los diagnósticos de gripe se confirmaron mediante PCR.

Incluyeron en el análisis a 10002 mujeres y 9800 recién nacidos vivos. La eficacia de la vacuna para evitar la gripe infantil hasta los seis meses fue del 35%, del 56% en los dos primeros meses de vida, del 39% entre los dos y los cuatro y

del 19% (-9 a 40) entre los cuatro y seis meses. En las gestantes, desde el reclutamiento y hasta los seis meses postparto, fue del 50%, desglosada en 42% durante el embarazo y del 60% en el postparto. En mujeres vacunadas antes de la semana 29 la efectividad fue del 30% (-2 a 52) y del 71% (50-83) en las vacunadas con posterioridad. No se encontró asociación entre la vacunación materna y el bajo peso al nacer, parto prematuro, abortos y pequeños para edad gestacional. A los seis meses de edad, los grupos de intervención y los del control eran similares en términos de bajo peso y desnutrición.

Los autores concluyen que la efectividad no significativa en las de menos de 29 semanas puede deberse a una baja potencia, pero que dada la eficacia y la seguridad, la vacunación materna debería incluirse en las consideraciones relativas a las recomendaciones.

- **Eficacia, duración de la protección, resultados al nacimiento y crecimiento infantil asociados con la vacunación antigripal durante el embarazo: un análisis conjunto de tres ensayos controlados aleatorios**

Síndrome nefrótico en bebés y niños pequeños antes y tras

la introducción del programa de vacunación frente al meningococo B en Inglaterra: un estudio ecológico

25/09/2020

Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: an ecological study. Vaccine available on line May 29, 2020

A raíz de que el sistema de vigilancia activa de Canadá detectase un posible incremento en los casos de síndrome nefrótico (SN) tras la puesta en marcha de la campaña de vacunación antimeningocócica frente al serogrupo B (4CMenB) en una región de Quebec, y teniendo presente que esa vacuna multicomponente se encuentra incluida en el calendario sistemático de vacunación de Reino Unido, los autores diseñan un estudio ecológico. El objetivo fue el de evaluar si las tasas de SN han cambiado tras la introducción de la vacuna.

Recopilaron datos de ingresos del *Hospital Episodes Statistics* de Inglaterra diagnosticados entre septiembre de 2005 y abril de 2019 para los de edades comprendidas entre 2 y 23 meses. Compararon la incidencia antes y después de la introducción, calculada por 100.000 personas y año, según si eran o no elegibles para vacunación y por grupos de edad (2 a 5, 6 a 11, 12 a 17 y 18 a 23 meses).

El análisis mostró que no había evidencias de un incremento del riesgo con unas ratios de las tasas de incidencia pre y post que oscilaban entre el 0.81 (IC 95%: 0.56-1.19) para los de 6 a 11 meses al 1.18 (IC 95%: 0.84-1.66) para los de 12 a 17 meses.

Tras exponer las habituales limitaciones inherentes a un estudio ecológico, concluyen que su estudio, con una mayor cantidad de población expuesta, no proporciona evidencias de un aumento del riesgo de síndrome nefrótico atribuible a la vacuna antimeningocócica 4CMenB.

- **Síndrome nefrótico en bebés y niños pequeños antes y tras la introducción del programa de vacunación frente al meningococo B en Inglaterra: un estudio ecológico**

Meta-análisis de inmunogenicidad y seguridad de la vacunación antirrábica humana bajo los regímenes de Zagreb y Essen

25/09/2020

Li T, Wang X, Cheng H. Meta-analysis of immunogenicity and safety of human rabies vaccination under Zagreb and Essen regimens. J Comp Eff Res 2020;9:459-468

Dado que la OMS siempre ha considerado el régimen Essen de profilaxis postexposición frente a la rabia (5 dosis en esquema 0, 3, 7, 14 y 28), los autores llevan a cabo una revisión sistemática con un meta-análisis para conocer si la

pauta Zagreb (dos dosis en día cero, seguidas de dos dosis los días 7 y 21). Esta último es más económica e implica menor número de visitas al puesto de vacunación, lo que se traduce en una mayor *compliance*.

Analizaron todos los estudios aparecidos previos a septiembre 2019 en las bases de datos. De 1256 potencialmente elegibles, se seleccionaron 72 en base a los títulos y los resúmenes. Según los criterios de inclusión/exclusión seleccionaron 18 para el metaanálisis. Todos ellos se llevaron a cabo en Asia entre 2011 y 2018 e incluían 7369 participantes para el análisis de la inmunogenicidad y 22361 para el de la seguridad.

Las concentraciones de anticuerpos neutralizantes fueron comparables entre los dos regímenes en los días 7 y 14. No se observaron diferencias significativas en las tasas de seroconversión entre los días 14 y 42. La incidencia de fiebre fue superior en el grupo Zagreb (ratio del riesgo: 1.55 con IC 95%: 1.37-1.76) pero no lo fueron para otros *outcomes* relacionados con la seguridad.

Los autores concluyen que se podría promover el uso de un esquema de vacunación postexposición que incluya menos dosis y a un menor coste. La única pega serían los cuadros febriles del esquema Zagreb que aparecerían en niños tras la administración de las dos primeras dosis en el día 0.

- [Meta-análisis de inmunogenicidad y seguridad de la vacunación antirrábica humana bajo los regímenes de Zagreb y Essen](#)

Uso de estatinas y efectividad de la vacuna antigripal en personas ≥ 65 años, Taiwán

25/09/2020

Tsai L, Chen Y, Shih Ch et al. Statin use and influenza vaccine effectiveness in persons ≥ 65 years of age, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1244-1250

Dado que aún persiste el debate de si las estatinas reducen la efectividad de la vacuna antigripal en los de 65 o más años, los autores llevan a cabo en Taiwán un estudio poblacional a escala nacional con más de nueve millones de personas que recibieron o no recibieron la vacuna antigripal en 12 temporadas gripales consecutivas: comprendidas entre 2000-2001 y 2010-2012.

Evaluaron el riesgo de hospitalización por gripe o neumonía y muertes hospitalarias por neumonía de los datos procedentes del *Taiwan's National Health Insurance Research Database*. 3.427.212 recibieron la vacuna y 6.010.212 no la recibieron en las doce temporadas consecutivas. Las tasas de incidencia de hospitalización por neumonía y gripe aumentaron con el tiempo, pasando de 26.71/100.000 en 2000 a 41.08/100.000 en 2012. Al comparar con los no vacunados, el grupo vacunado tuvo un menor riesgo de muerte hospitalaria, muerte hospitalaria por neumonía, hospitalización por gripe y neumonía, por condiciones circulatorias o por enfermedades críticas. Al analizar por subgrupos de uso de estatinas, los parámetros anteriores fueron consistentes entre los que utilizaban o no

estatinas.

Tras exponer las limitaciones del estudio, ausencia de datos relevantes de los tipos y diseminación de la gripe en la base de datos utilizada, posibilidad de mala clasificación diagnóstica e inclusión solo de los mayores de 65 años, los autores concluyen que la vacuna antigripal reduce el riesgo de hospitalización y de muerte en los de 65 o más años, independientemente del uso de estatinas.

- [Uso de estatinas y efectividad de la vacuna antigripal en personas ≥65 años, Taiwán](#)

Vacunación prenatal frente al tétanos, difteria y tos ferina (acelular) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

25/09/2020

Becerra-Culqui T, Getahum D, Chiu V et al. Prenatal tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccination and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Epidemiol available on

line May 7, 2020

Estudio retrospectivo de cohortes destinado a evaluar la asociación entre la vacuna Tdap administrada durante el embarazo y el déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en una cohorte de niños del *Kaiser Permanente Southern California* que comprendía quince hospitales y 4.6 millones de miembros.

Fue llevado a cabo entre enero de 2011 y diciembre de 2014. Los datos de vacunación procedieron de las historias clínicas electrónicas. Los niños se siguieron desde el nacimiento hasta el primer diagnóstico de TDAH, el fin de la pertenencia al Kaiser o hasta la finalización del estudio en diciembre de 2018.

De 128.756 pares madre/niños elegibles, se incluyeron en la muestra final a 85.607. La incidencia de TDAH fue de 3.41 /1000 personas-año en el grupo de vacunación con Tdap y del 3.93/1000 personas-año en los de madres no vacunadas (Hazard ratio: 1.01 con IC 95%: 0.88-1.16). Para el ajuste de potenciales factores de confusión, el análisis ajustado de la probabilidad inversa de tratamiento no mostró asociación entre la vacuna Tdap prenatal y el TDAH en la descendencia (HR: 1.00 con IC 95%: 0.88-1.14).

Como limitaciones refieren que el diagnóstico se determinó por los registros o por la medicación dispensada y que pudo existir incorrectas clasificaciones en aquellos con aseguramiento doble o con uso limitado de recursos sanitarios.

Concluyen que su estudio proporciona evidencia adicional que apoya la seguridad a largo plazo de la vacuna Tdap en embarazadas para proteger frente a la tosferina al lactante en los primeros meses.

- **Vacunación prenatal frente al tétanos, difteria y tos ferina (acelular) y el trastorno por déficit de atención**

La fragilidad se asocia con un aumento de los títulos de inhibición de la hemaglutinación en un ensayo aleatorizado de 4 años que comparó la vacunación antigripal de dosis estándar y la de alta carga

25/09/2020

Loeb N, Andrew M, Kuchel G et al. Frailty is associated with increased hemagglutination-inhibition titers in a 4-year randomized trial comparing standard-and-high-dose influenza vaccination. Open Forum Infect Dis 2020;7: ofaa148

Ensayo clínico aleatorio y doble ciego llevado a cabo en las temporadas gripales 2014-15 a 2017-18 en personas de 65 o más años que recibieron vacuna antigripal trivalente, bien de carga antigénica convencional (DC) o de alta carga (AC), para conocer si había diferencias en cuanto a las respuestas de

inhibición de la hemaglutinación para los dos subtipos A y para el tipo B, medidas basalmente y a las 4, 10 y 20 semanas postvacunación.

Participaron 612 personas que al margen de la edad, sufrían de fragilidad, entendida como el “estado de aumento de vulnerabilidad a desenlaces adversos de salud por el deterioro de múltiples sistemas fisiológicos” medida por un índice *ad hoc*.

Sorprendentemente, la media geométrica de los títulos de anticuerpos fue significativamente superior en el grupo AC en comparación con la vacuna estándar, para todos los subtipos y en todos los puntos de medición. La “fragilidad” se correlacionó positivamente con los títulos a las cuatro semanas y se asoció con un aumento de probabilidad de ser respondedor a la vacunación.

Piensen los autores que el efecto de la fragilidad a las respuestas vacunales es diferente al efecto de la edad avanzada, esto es, la fragilidad se asocia a mejor respuesta inmune y la edad a respuestas reducidas. Esta aparente paradoja podría explicarse porque uno de sus componentes fisiopatológicos es la inflamación crónica, cuyo máximo exponente es la IL-6, que, a su vez, mejora las respuestas de células T. El aumento en el número de monocitos y quemokina MCP1 asociados a la fragilidad también podría condicionar las respuestas observadas en el presente estudio tras la vacunación. Finalizan estimulando a otros investigadores a replicar estos hallazgos.

- **La fragilidad se asocia con un aumento de los títulos de inhibición de la hemaglutinación en un ensayo aleatorizado de 4 años que comparó la vacunación antigripal de dosis estándar y la de alta carga**

Efectividad de la vacuna antigripal tetravalente en mujeres embarazadas y lactantes, 2018-2019

25/09/2020

Maltezou H, Asimakopoulos G, Stavrou S et al. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019. *Vaccine* 2020; 38:4625-4631

Estudio prospectivo y observacional de una cohorte de embarazadas y sus vástagos para determinar la efectividad de la vacuna inactivada tetravalente frente a la gripe, llevado a cabo en un hospital ginecológico de Atenas durante la temporada gripal 2018-2019.

Estudiaron 423 gestantes y 446 lactantes. Las no vacunadas tuvieron una probabilidad del 7.5% de desarrollar una gripe confirmada por laboratorio en comparación con el 2.1% de mujeres vacunadas, con una *odds ratio* de 3.6 (IC95%: 1.14-11.34 y $p=0.029$). Los hijos de madres no vacunadas tuvieron un 7.9% de probabilidades de padecer gripe confirmada respecto del 2.8% de aquellos cuyas madres recibieron la vacuna (OR: 2.849 IC95%: 0.892-9.102). El análisis de regresión de Cox mostró cómo la vacuna tetravalente se asoció significativamente con una probabilidad disminuida de gripe confirmada, enfermedad tipo gripal, consultas con el sistema sanitario y hospitalización en embarazadas. En sus hijos se asoció con una menor probabilidad de gripe confirmada, consultas y prescripción de antibióticos. La efectividad de la vacuna tetravalente frente a la gripe confirmada fue del 72%

en las gestantes y del 64.5% en sus hijos.

Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud que abogan por la vacunación de la embarazada frente a la gripe.

- [Efectividad de la vacuna antigripal tetravalente en mujeres embarazadas y lactantes, 2018-2019](#)

La naturaleza contagiosa del miedo a las vacunas: cómo la introducción de la vacuna frente al VPH erosionó la vacunación triple vírica en Dinamarca

25/09/2020

Gortz M, Brewer N, Hansen P et al. The contagious nature of a vaccine scare: how the introduction of HPV vaccination lifted and erodes MMR vaccination in Denmark. Vaccine 2020;38-4432-4439

A la vista de la experiencia de una situación de alarma infundada en relación a la vacuna frente a las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) en Dinamarca, los autores investigan si el descenso en la cobertura de esa vacuna, que fue alta en un principio, arrastró a otras que se administraban concomitantemente. En 2013 aparecieron noticias

sensacionalistas que se intensificaron en 2015, dando lugar a un impactante descenso de las mismas, que pasaron del 95% al 30% en ese periodo.

Utilizaron el registro danés de vacunas para los nacidos entre 1991 y 2003 que se mantuvieron en el registro hasta los trece años, comprendiendo una cohorte de 403073 niñas y 424643 niños. Investigaron las coberturas de vacuna VPH y tripe vírica (TV) de los nacidos antes de 2004, que recibieron la primera dosis de TV a los quince meses y la segunda a los doce años (coincidiendo con la primera dosis de VPH).

En 2009, año de introducción de la vacuna VPH, las coberturas de la 2ª dosis de TV fueron superiores al 85% en ambos sexos y a partir de ese año, aumentó en niñas pero descendió en niños. En esos años la cobertura de 2ª dosis de TV y 1ª dosis de VPH fue prácticamente idéntica. A partir de 2013 cayeron las coberturas de ambas vacunas y la de TV fue similar para los dos sexos. La caída de TV en niñas fue mayor cuando la madre tenía un alto nivel cultural.

Los autores concluyen que la vacunación concomitante puede aumentar la captación vacunal, pero la reducción en la demanda de una vacuna puede reducir la de la otra y socavar la resiliencia en el programa de vacunación de un país.

- **La naturaleza contagiosa del miedo a las vacunas: cómo la introducción de la vacuna frente al VPH erosionó la vacunación triple vírica en Dinamarca**
-

¿Están los casos vacunados de sarampión protegidos frente a la enfermedad grave?

25/09/2020

Bonneton M, Antona D, Danis K et al. Are vaccinated measles cases protected against severe disease? *Vaccine* 2020;38:4516-4519

Los autores estudian la relación entre la gravedad de los casos de sarampión y el número de dosis de vacuna recibidas. Para ello recopilaban información de los casos notificados en Francia entre 2006 y junio de 2019 en los de dos o más años y nacidos a partir de 1980 para clasificarlos en leves (no hospitalizados), hospitalizados sin complicaciones graves (moderados) y graves (hospitalizados con complicaciones graves).

De 29567 casos incluyeron en el análisis a 10339, de los que 1996 precisaron hospitalización y 479 fueron graves. Para el 58% se rescató el estado vacunal por medio de los carnés de vacunación. El 90% no estaba vacunado, el 6% había recibido solo una dosis de vacuna y el 5% había recibido dos dosis.

El riesgo de sarampión moderado o grave aumentó con la edad. Comparado con los no vacunados, el riesgo de gravedad en los de dos dosis fue del 71% menor si la última dosis se había recibido 15 o menos años atrás y del 83% menor si el intervalo era superior a 15 años. Este hallazgo inesperado podría explicarse por las contribuciones relativas de los fallos primarios y secundarios de vacunación (los primarios causan casos postvacunales cuando es menor el tiempo desde la vacunación, mientras que los secundarios causan sarampión postvacunal a medida que es mayor el intervalo, aunque los casos son más leves y con menos complicaciones).

Tras exponer las limitaciones (clasificación incorrecta de casos, escasa información sobre las características clínicas de los pacientes y fiabilidad del estado vacunal en ausencia de carnés), los autores concluyen que la vacunación protege frente a los casos graves independientemente del tiempo desde la vacunación.

- **¿Están los casos vacunados de sarampión protegidos frente a la enfermedad grave?**

Los anticuerpos preexistentes frente a la neuraminidasa se asocian con una duración más corta de la excreción y la enfermedad para el subtipo gripal H1N1pdm en adultos infectados de forma natural

25/09/2020

Maier H, Nachbagauer R, Kuan G et al. Pre-existing antineuraminidase antibodies are associated with shortened duration of influenza (H1N1)pdm virus shedding and illness in naturally infected adults. Clin Infect Dis 2020;70:2290-2297

A raíz del proyecto *Household Influenza Transmission Study* de Nicaragua, donde se estudia la transmisión comunitaria de la gripe en domicilios de Managua, los autores evalúan la

existencia de anticuerpos preexistentes inhibidores de la hemaglutinación, frente al tallo de la HA y frente a la neuraminidasa, y su relación con la excreción vírica y en la duración de los síntomas de la gripe.

Utilizaron datos de 170 pacientes con gripe confirmada por PCR y de 45 miembros con infección gripal confirmada serológicamente. Encontraron que entre los adultos confirmados por PCR los anticuerpos previos antineuraminidasa superiores a 1:40 se asociaron con un 69% (34-85) de acortamiento de la excreción (duración media de 1.0 vs 3.2 días). Cuando estos anticuerpos superaban el 1:80, además de acortarse el periodo de excreción vírica se acortó la duración de los síntomas gripales un 82% (IC 95%: 39-95). En cuanto a los niños con PCR confirmada, los títulos de hemaglutinación 1:20 o superiores se asociaron con un 32% (13-47) de acortamiento de la excreción (3.9 versus 6.0).

Los autores sugieren que los anticuerpos frente a la neuraminidasa juegan un importante papel a la hora de reducir la duración de la gripe en adultos, pudiendo impactar en la transmisión. Es por ello que ese antígeno debería considerarse como una diana adicional en el desarrollo de vacunas antigripales de nueva generación.

- Los anticuerpos preexistentes frente a la neuraminidasa se asocian con una duración más corta de la excreción y la enfermedad para el subtipo gripal H1N1pdm en adultos infectados de forma natural