

Administración intradérmica de una vacuna contra la influenza estacional tetravalente basada en células utilizando una plataforma de vacunación con parche cutáneo con adyuvante

31/03/2023

Palabra clave. Gripe. Vacuna. Parche cutáneo. Adyuvante

Ellison T, Talbott G, Henderson D. *Intradermal delivery of a quadrivalent cell-based seasonal influenza vaccine using an adjuvanted skin patch vaccination platform*. Vaccine 2023;41:304-314

Se aborda en el artículo una nueva vía de administración de la vacuna antigripal. Los autores reformulan la vacuna antigripal tetravalente producida en cultivo celular Flucelvax para combinarla con un adyuvante basado en liposomas que contiene QS-21 (Verndari Adjuvant System 1.1, VAS1.1) o QS21 y 3D-PHAD (VAS1.2) para su administración por vía intradérmica mediante un sistema de parches cutáneos indoloros, VaxiPatch. VAS1.2 es similar al sistema AS01B que se utiliza en la vacuna inactivada frente a herpes zóster HZ/su y frente a la malaria Mosquirix, ambas de GlaxoSmithKline. Encontraron que al reformular y concentrar Flucelvax mediante filtración de flujo tangencial se mantenía la potencia de la hemaglutinación y la de la inmunodifusión radial simple. Al cargar esta vacuna en VaxiPatch los antígenos vacunales combinados con VAS1.1 o

VAS1.2 se consiguió una alta resistencia al calor y se demostró una concentración de IgG e inhibición de la hemaglutinación en ratas similar a la obtenida tras la administración intramuscular. La reactogenicidad cutánea no fue significativa a las 24 horas de aplicada la vacuna, lo que indica que VaxiPatch con el sistema VAS tiene el potencial de suponer una transformación en el campo de la administración de vacunas al sumar una dosis de dos microgramos de antígeno a la facilidad de administración, a la ausencia de reactogenicidad y a la termoestabilidad.

Administración intradérmica de una vacuna contra la influenza estacional tetravalente basada en células utilizando una plataforma de vacunación con parche cutáneo con adyuvante

Asociación de la vacunación dual contra la COVID-19 y la influenza estacional con la infección por COVID-19 y la gravedad de la enfermedad

31/03/2023

Xie Z, Hamadi H, Mainous A et al. *Association of dual COVID-19 and seasonal influenza vaccination with COVID-19 infection and disease severity*. Vaccine available on line December 23, 2022

Palabra clave. COVID 19. Gripe. Vacunación. Gravedad

Los autores utilizan datos de la *National Health Interview*

Survey 2021 de los Estados Unidos para llevar a cabo un estudio análisis descriptivo con regresión logística multivariante para examinar la asociación entre la vacunación frente a COVID-19 simultáneamente con la de la gripe y la infección y gravedad de la primera. La muestra se compuso de 21387 adultos de 18 o más años que representaban a 185,25,.310 adultos no institucionalizados de los Estados Unidos. El 29.1% solo recibió la vacuna COVID y el 42.5% recibió ambas vacunas. En el análisis multivariante, aquellos que recibieron la vacunación dual o solo la vacuna frente a SARS-CoV-2 fue menos probable que reportaran infección por esta último en relación a los no vacunados (OR: 0.65 con IC 95% de 0.56-0.75 y 0.71 con IC 95%: 0.61-0.82, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en la gravedad de los síntomas de COVID autorreportados en función del estado de vacunación. Tras exponer las limitaciones del estudio (autorreporte de la enfermedad y de la vacunación, entre otros) concluyen que la vacunación frente a ambas patologías podría ser una estrategia efectiva para reducir la carga de enfermedad respiratoria.

Enlace: Asociación de la vacunación dual contra la COVID-19 y la influenza estacional con la infección por COVID-19 y la gravedad de la enfermedad

Factores que influyen en la persistencia a largo plazo de anti-HBs después de la vacunación contra la

hepatitis B

31/03/2023

Fonzo, M., Bertoncello, C. & Trevisan, A. *Factors influencing long-term persistence of anti-HBs after hepatitis B vaccination.* *npj Vaccines* **7**, 173 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41541-022-00596-5>

Palabra clave. Hepatitis B. Vacuna. Persistencia. Factores

Teniendo en cuenta que la protección a largo plazo conferida por la vacuna de hepatitis B sigue siendo tema de debate, los autores plantean un estudio para conocer los factores que determinan la protección a 10-20 años tras la vacunación primaria, como la edad a la que se vacuna, el intervalo entre dosis y el sexo. Para ello diseñan un estudio retrospectivo de cohortes entre enero 2004 a diciembre 2020 que incluyó estudiantes y residentes de un hospital de Padua con edades comprendidas entre los 18 y los 25 años a los que se les hizo analítica al incorporarse al hospital. La edad promedio de la primera dosis de vacuna estuvo entre los dos y los doce meses de vida o entre los 10.5 y 12.5 años. Incluyeron 9459 participantes. En los vacunados en el primer año de vida (a los 3, 5 y 11 meses), cohorte 1, los GMT aumentaron gradualmente desde 11 mUI/mL (con la primera dosis en el primer trimestre de vida) a 68 mUI/mL si la recibieron en el cuarto trimestre con una proporción estable de individuos que tenían títulos inferiores a 10 mUI/mL entre el primer y segundo trimestre para descender sustancialmente en el tercer trimestre y más aún en el cuarto (17.9%). A los veinte años tras la primovacunación, un retraso de un mes en recibir la primera dosis y otro en recibir la tercera se correlacionó con un riesgo -16% y -11% de tener títulos inferiores a 10, respectivamente. Estos hallazgos no se observaron en la cohorte 2 vacunados en la preadolescencia. La minoría (12.2%) de los vacunados de esta cohorte tenían títulos ≤ 10 mientras que lo eran el 50.3%. Concluyen que se trata de un balance

entre el momento de la vacunación del lactante y la mayor inmunogenicidad cuando la primovacunación comienza más tardíamente.

Enlace: [Factores que influyen en la persistencia a largo plazo de anti-HBs después de la vacunación contra la hepatitis B](#)

CONCLUSIONES DE LA REUNION DEL SCIENTIFIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS DE LA OMS DE MARZO 2023

31/03/2023

La [OMS](#) ha publicado las conclusiones de la reunión de marzo 2023 del Scientific Advisory Group of Experts en la que se han abordado, entre otros, la vacunación frente a COVID-19 en la era ómicron, la situación de las nuevas vacunas frente a la tuberculosis, la erradicación de la poliomielitis y la situación de las vacunas frente a la malaria. En cuanto al primer punto y teniendo en cuenta la alta inmunidad poblacional, que el virus seguirá circulando, aunque con cuadros menos graves y con probables repuntes de enfermedad en los más vulnerables, se propone un esquema con tres grupos de riesgo. Recomienda boosters adicionales a partir de los seis-doce meses de la dosis previa para los grupos de prioridad alta y sanitarios, ningún recuerdo para los de riesgo medio (menores de 50 o 60 años sin comorbilidades) y un booster en el embarazo si la última dosis se recibió más de seis meses antes y considerar primovacunación y recuerdo para los niños y adolescentes sanos en base a la situación de cada país.

El SAGE, adicionalmente, recomienda a los países que consideren el uso de las vacunas bivariantes de ARN mensajero BA.5 para las series primarias.

Las recomendaciones no deben contemplarse como dosis anuales de vacuna de carácter continuo.

En relación a la tuberculosis se han analizado los datos de la prometedora vacuna M72/AS01E para adolescentes y adultos, y en cuanto a la malaria ya son al menos 28 países que han mostrado interés por incluirla en sus calendarios de los que 15 han remitido una aplicación al Gavi.

CASO DE POLIO VACUNAL PARALÍTICA EN PERÚ

31/03/2023

La [Pan American Health Organization](#) ha confirmado un caso de poliomielitis vacunal paralítica por el tipo 1 en Perú. El caso afecta a un niño de 16 meses perteneciente a una comunidad indígena del distrito de Manseriche que no había recibido ninguna dosis de vacuna con anterioridad, así como tampoco de viajes antes del inicio de síntomas. Comenzó con síntomas el 27 de diciembre 2022 y con parálisis de extremidades inferiores siete días más tarde. Las muestras fecales, analizadas en el Oswaldo Cruz Foundation de Brasil, confirmaron la presencia del virus vacunal serotipo 1. En los últimos cuatro años la cobertura de vacunación para tres dosis fue inferior al 95%, con una inferior al 80% en 2020 y 2021.

SE CONFIRMA EL PAPEL DE LA GRIPE EN EL INFARTO DE MIOCARDIO

31/03/2023

Según [CIDRAP](#), en el próximo congreso del European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID a celebrar en Copenhague entre el 15 y el 18 de abril, un grupo de la Universidad de Utrecht va a presentar un [trabajo](#) en el que demuestra que las personas que contraen la gripe tienen seis posibilidades más de experimentar un ataque cardíaco en la semana siguiente a resultar positivo en comparación con un año antes o después. Para llegar a esa conclusión examinaron los resultados de las pruebas diagnósticas de gripe junto a los registros hospitalarios y de fallecimientos en Holanda. De 26.221 casos confirmados de gripe entre 2008 y 2019, 419 tuvieron al menos un infarto en el año siguiente al diagnóstico, 25 en los primeros 7 días, 217 en el año anterior y 177 en el año posterior, lo que supone un riesgo de 6.16 en la semana del diagnóstico, similar a los publicados por un grupo canadiense que encontraron un riesgo de 6.05

EL CHMP RECOMIENDA LA COMERCIALIZACIÓN DE LA VACUNA

DE LA FARMACÉUTICA ESPAÑOLA HIPRA

31/03/2023

Según comunica la [Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios](#) el CHMP de la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado la comercialización de la vacuna frente al SARS-CoV-2, Bimervax, de la farmacéutica HIPRA, al haber mostrado ser, al menos, tan eficaz como la vacuna Comirnaty para proteger de la COVID-19 causada por la cepa ancestral, así como de las variantes beta y ómicron, en los de 16 o más años. La autorización se basa en datos de seguridad e inmunogenicidad en 765 adultos que habían recibido previamente dos dosis de Comirnaty. El perfil de seguridad es similar al de otras vacunas comercializadas.

La Comisión Europea tiene la última palabra en cuanto a la autorización definitiva para su comercialización.

Primera vacuna española frente al SARS-CoV-2 aprobada por la EMA: la vacuna de HIPRA

31/03/2023



Fernando Moraga-Llop

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha autorizado la comercialización de una nueva vacuna frente al SARS-CoV-2, la vacuna de HIPRA, que se denominará Bimervax®. Esta es la vacuna número 12 que aprueba la EMA, la primera desarrollada íntegramente por una empresa en la Unión Europea y también la primera desarrollada en España.

Bimervax® pertenece a la segunda generación de vacunas frente a la COVID-19 y es la tercera autorizada de las elaboradas con tecnología de vacunas recombinantes o de subunidades proteicas, adyuvadas, entre las que se incluyen la de Novavax (Nuvaxovid®) y la de Sanofi/GSK (VidPrevtyn Beta®). Una cuarta vacuna, de SK Bioscience/GSK (SKYCovione), está en el tramo final del proceso de autorización.

Esta tecnología de fabricación de vacunas, después de las de ARN mensajero, vectores de adenovirus no replicativos y virus inactivados, es bien conocida desde hace 40 años y está en continuo progreso por el número de preparados que se están autorizando. Vacunas como las de la hepatitis B, el virus del papiloma humano, el meningococo B, la gripe, el herpes zóster y otras pendientes de aprobación, como dos frente al virus respiratorio sincitial para personas mayores, una frente a la malaria y dos frente al SARS-CoV-2, son también vacunas de proteínas recombinantes. Los profesionales sanitarios y la población en general conocen bien algunas de estas vacunas porque forman parte del calendario de vacunaciones sistemáticas a lo largo de toda la vida. La disponibilidad de este tipo de vacunas puede mejorar la aceptación de la vacunación frente a la COVID-19, al ser una alternativa a las

vacunas de ARN mensajero, en especial en aquellas personas con reticencias vacunales.

La vacuna recombinante o de subunidades proteicas de HIPRA es bivalente, adyuvada, contiene 40 µg de un heterodímero de fusión del lugar o dominio de unión al receptor (RBD) de la de la glicoproteína Spike (S) obtenida de forma recombinante, en un único péptido por la tecnología de ADN, expresado en células de ovario de hámster chino (CHO), de las variantes Beta (B.1351) y Alfa (B.1.1.7) del SARS-CoV-2. El adyuvante SQBA, emulsión de aceite (escualeno) en agua más polisorbato 80 (Tween), tiene como objetivo obtener una respuesta inmunitaria más robusta y de más larga duración frente al antígeno recombinante RBD.

El perfil de seguridad de la vacuna de HIPRA es bueno, con una menor reactogenicidad local y sistémica que las vacunas de ARN mensajero, según los resultados de los ensayos clínicos realizados con la participación de varios centros hospitalarios de España. En la actualidad está en marcha un ensayo clínico de inmunogenicidad y seguridad de una cuarta dosis.

La vacuna ha sido aprobada como dosis de refuerzo a partir de los 16 años de edad. Esta dosis administrada como *booster* heterólogo produce una inmunidad humoral y celular heterotípica, similar o superior a las de otras plataformas, frente a las variantes de Ómicron. La respuesta de anticuerpos neutralizantes es robusta y duradera, de al menos de 6 meses frente a las variantes de preocupación. Se están realizando estudios de seguimiento para ver si se pueden espaciar las dosis de refuerzo hasta 12 meses, lo que sería muy importante en caso de que la COVID-19 se convierta, como parece que va a ocurrir, en una enfermedad endémica.

La vacuna se conserva entre 2 y 8 °C, y esto facilita la logística y la distribución en las campañas de vacunación. Es una vacuna que se presenta en vial multidosis, no necesita

recomponerse y está lista para su uso por vía intramuscular. Está prevista una presentación en forma de monodosis.

Cabe destacar la versatilidad de la plataforma de esta vacuna, que permite una producción rápida que se puede adaptar a la aparición de nuevas variantes. El coste de la vacuna, según información del fabricante, será menor que el de las vacunas de ARN mensajero.

La aprobación de la vacuna de HIPRA, más allá de disponer de una nueva vacuna frente a la COVID-19 para dosis de refuerzo, aspecto importante en una enfermedad que está evolucionando a la endemicidad, y probablemente a la estacionalidad, y que estará indicada para personas vulnerables pertenecientes a grupos de riesgo, bien por la edad o bien por padecer ciertas enfermedades, es un hecho de gran trascendencia para el presente y para el futuro de la prevención mediante la vacunación en España.

HIPRA es una empresa líder en el sector de la investigación en vacunas de uso en veterinaria, con una cartera de investigación que incluye más de 100 vacunas aprobadas, nacidas en su laboratorios y fabricadas en sus instalaciones, cuya sede principal está ubicada en Amer (Girona). A unos 150 kilómetros se encuentra la villa de Puigcerdà, donde hace 222 años, el 3 de diciembre de 1800, el médico Francesc Piguillem i Verdacer administró la primera vacuna antivariólica, que fue la primera vacunación realizada en España y que marcó el inicio de las inmunizaciones. Un doble motivo de satisfacción para Girona, que además de *inmortal* es ahora también *vacunal*, al estar entre las ciudades europeas líderes en vacunas.

Hay que agradecer y felicitar a todos los investigadores, a los voluntarios participantes en los ensayos clínicos y a todo el equipo humano de HIPRA por la aprobación de esta vacuna, la primera de uso humano de este laboratorio que con toda seguridad continuará trabajando en el campo de las inmunizaciones.

Rabia humana a pesar de la profilaxis posterior a la exposición: una revisión sistemática de las infecciones fatales tras exposiciones zoonóticas

31/03/2023

Whitehouse E, Mandra A, Bonwitt J et al. Human rabies despite post-exposure prophylaxis: a systematic review of fatal breakthrough infections after zoonotic exposures. Lancet Infect Dis published on line December 12, 2022.

A la vista de que existen reportes de fallos tras la profilaxis post-exposición frente a la rabia, los autores llevan a cabo una revisión sistemática de los artículos publicados entre enero de 1980 y junio de 2022 para poder caracterizar los fallos de vacunación que resultan en la incidencia de la enfermedad (breakthrough).

Tras revisar 3380 artículos de todos los continentes, identificaron 52 papers que incluían un total de 122 reportes de breakthrough. Clasificaron estos últimos en función de la buena praxis, que incluía la limpieza de la herida, la administración de inmunoglobulina y la vacunación.

De 86 reportes que incluían datos, el tiempo medio desde exposición a la aparición de síntomas fue de 29 días (rango intercuartílico 16-24). La mayoría, 77%, recibieron profilaxis post-exposición en los dos días siguientes a la exposición.

Fueron comunes, 69%, las heridas etiquetadas como graves (múltiples o mordeduras en cabeza, cara o cuello). Se reportaron desviaciones de la buena praxis en el 56% de los casos. Otras posibles causas de fallos de profilaxis fueron los errores en la administración de la inmunoglobulina, los retrasos en consultar con el sistema sanitario, comorbilidades e inmunosupresión. En pocos estudios se evaluó la integridad de la cadena de frío o la potencia de los biológicos, aunque no se estimó que fueran causantes de fallos de profilaxis.

A pesar de la adherencia a las buenas prácticas, las personas con mordeduras graves o con inmunosupresión son candidatos, aunque muy infrecuentes, a los fallos de profilaxis post-exposición.

Rabia humana a pesar de la profilaxis posterior a la exposición: una revisión sistemática de las infecciones fatales tras exposiciones zoonóticas.

Evaluación de dos vacunas atenuadas frente al virus respiratorio sincitial en niños seronegativos: RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L y RSV/276

31/03/2023

Cunningham C, Karron R, Muresan P et al. Evaluation of Recombinant Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Vaccines RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L and RSV/276 in RSV-Seronegative Children. J Infect Dis 2022;226:2069-2078.

Dos vacunas elaboradas en los Estados Unidos de Norteamérica frente al virus respiratorio sincitial (VRS) se han estudiado en ensayos clínicos realizados con niños de 6 a 24 meses de edad, siendo ambas atenuadas. Una, RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L ha sido atenuada mediante la delección del gen NS2 y sensible a la temperatura por mutaciones en el gen de la polimerasa. La otra, RSV/276, lo ha sido mediante delección de M2.

Para comparar ambos candidatos, a los seronegativos a VRS se les administró por vía intranasal una u otra VS placebo, siendo monitorizados los vacunados para cuantificar la excreción vacunal, su reactogenicidad y la determinación de anticuerpos séricos frente a VRS hasta la siguiente temporada de circulación del virus.

En las 4 semanas tras la inoculación apareció fiebre y catarro alto, en general leve, en el 64%, en el 84% y en el 58% de los que recibieron RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L, RSV/276 o placebo, respectivamente, aunque la tos fue más frecuente en RSV/176 (48% vs 12% en la otra vacuna vs 17% en placebo). El 88% y 96% de vacunados excretaron virus vacunal o tuvieron incrementos de anticuerpos ≥ 4 . Los anticuerpos neutralizantes séricos y los IgG frente a la proteína F aumentaron ≥ 4 en el 60% y 92% de los vacunados con RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L o RSV/276, respectivamente. La exposición comunitaria a VRS en el subsiguiente invierno se asoció con una robusta respuesta anamnésica de anticuerpos.

Los autores concluyen que ambas vacunas tienen una buena infectividad y con buena tolerancia, aunque una de ellas indujo un exceso de tos, aunque se consideró leve. Encuentran justificada la evaluación posterior de la vacuna RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L.

[Evaluación de dos vacunas atenuadas frente al virus](#)

respiratorio sincitial en niños seronegativos:
RSV/ Δ NS2/ Δ 1313/I1314L y RSV/276.