

Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero to reduce meningococcal group B disease in Germany

26/08/2016

Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter C, Ultsch B, Weidemann F et al. Vaccine 2016;34:3412-3419

Con el objetivo de apoyar el proceso de decisión de introducción de la vacuna recombinante multicomponente frente a meningococo B en el calendario de vacunación de Alemania se utiliza un modelo inglés adaptado al país para predecir el impacto potencial en salud y el coste-efectividad de la medida, teniendo en cuenta el descenso marcado de la epidemiología en los últimos años (ha pasado de 0.49/100.000 en 2002-2005 a 0.30 en 2009-2012). Los autores emplean dos modelos a la vista de las incertidumbres del efecto de la vacuna sobre el transporte nasofaríngeo de la bacteria. Uno es de cohortes con el efecto vacunal directo sobre la EMI y un segundo de transmisión dinámica que incluye protección frente al transporte. En cuanto al primero y asumiendo una cobertura vacunal del 65% y un 82% de cobertura de cepas, la vacunación a los 2, 3, 4 y 12 o a los 2, 4, 6 y 12 meses evitaría a lo largo de la vida de la cohorte 34 casos y 3 fallecimientos. Respecto al modelo dinámico y con una eficacia del 30% frente al transporte el mayor beneficio en salud se obtendría con la vacunación infantil sistemática con un amplio programa de repesca con reducciones de casos del 24.9% y del 27.9% a los 5 y 10 años, respectivamente. Por otra parte el número necesario

a vacunar para evitar un caso sin efectos vacunales indirectos sería de 12.668 niños para evitar ese caso a lo largo de la vida de la cohorte, pero si tuviera efectos indirectos se reduciría a 8.461. El análisis está muy influido por la captación vacunal, la cobertura de cepas, de la incidencia y del coste de la vacuna (96.96 euros). Si se redujera este último y con protección indirecta (60%), el coste por QALY permanecería por encima de los 100.000 euros, incluso a un coste de 0 euros, al vacunar a los lactantes. Las estrategias del adolescente con protección indirecta serían más favorables económicamente pero la vacuna tendría que costar menos de 1 euro por dosis. Los autores concluyen que en ausencia de efectos nasofaríngeos la vacunación del lactante generaría el mayor impacto en salud, pero la inclusión de esos efectos haría más atractiva en el largo plazo la estrategia del adolescente, por lo que si la vacuna afecta al transporte, el número evitado de casos y fallecimientos aumentaría de manera significativa al vacunar solamente a adolescentes, e incluso más al añadir la vacunación de éstos a la vacunación sistemática del lactante. Por otra parte y aunque en Alemania el coste/efectividad no es un requisito capital a la hora de las decisiones, la mayoría de los escenarios incrementan considerablemente los habitualmente usados umbrales de la cantidad a pagar.

[\[más información\]](#)

**Systematic review of the
effect of immunization**

mandates on uptake of routine childhood immunizations

26/08/2016

Lee C, Robinson JL. Journal of Infection 2016; 72(6): 659-66

La eficacia de las obligaciones de vacunación en niños o como requisito para la escolarización presenta una importante controversia. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar las pruebas de que la cobertura vacunal aumenta con los citados mandatos.

Se realizó una búsqueda de estudios que comparasen la cobertura vacunal en una población antes y después de implantar un mandato o bien en una población en la que un grupo tenga mandatos y otro no. Los datos se extrajeron y resumieron debido a la heterogeneidad de los estudios.

Se incluyeron un total de 21 estudios, 11 con el formato antes-después del mandato y 10 en el que se compararon poblaciones similares con y sin mandato. Un total de 18 estudios fueron americanos, uno francés y dos de Canadá. 11 de los 21 se refirieron a mandatos de enseñanza secundaria. Todos los estudios excepto dos mostraron al menos una tendencia hacia un aumento de la cobertura vacunal; una mayor cobertura se asoció con la existencia de mandatos de larga duración.

Los autores concluyen que los requisitos o mandatos vacunales han obtenido un aumento de coberturas en el corto plazo y en el largo; se han realizado numerosos estudios sobre los requisitos sobre la educación secundaria en EEUU y existe una importante escasez sobre la obligatoriedad en vacunaciones infantiles así como en otros países con una relativamente alta cobertura vacunal de base. Alguno de los estudios prueban que en determinadas ocasiones la vacunación se retrasa hasta la entrada en la escuela cuando se exige por requisito.

Los autores en el apartado de discusión del artículo repasan diferentes estudios que para aquellos que estén interesados en este tema son de gran interés.

17D yellow fever vaccine elicits comparable long-term immune responses in healthy individuals and immune-compromised patients

26/08/2016

Wieten RW, Goorhuis A, Jonker EF, de Bree GJ, de Visser AW, van Genderen PJ et al. Journal of Infection 2016; 72(6): 713-22.

La vacuna frente a la fiebre amarilla es atenuada y está contraindicada por motivos de seguridad en inmunocomprometidos, pudiendo además obtener una respuesta inmune inferior en este grupo. El objetivo del trabajo es medir si la respuesta a largo plazo frente a esta vacuna está disminuida en individuos inmunocomprometidos.

Estudio realizado en Holanda, en el que se tomaron un total de 15 pacientes bajo tratamiento de diferentes inmunosupresores y 30 individuos sanos tomados como controles; se incluyeron personas con la vacuna administrada hace menos de 22 años. Los vacunados que estaban bajo tratamiento inmunosupresor fueron vacunados por error o en otras ocasiones tras un balance riesgo/beneficio de su situación. Se midió la respuesta serológica, la respuesta de CD4 y CD8 así como las características fenotípicas y de citoquinas de CD8.

No se observaron diferencias respecto al título de anticuerpos entre ambos grupos (se observó títulos protectores en el 100%

de los tratados con inmunosupresores y el 96,7% de los sanos); tampoco se observaron diferencias respecto a los CD4 y CD8. El tiempo transcurrido desde la vacunación se relacionó negativamente con el número de CD8 específicos frente a fiebre amarilla.

Los autores concluyen que la vacuna es efectiva a pesar de la toma de algunos regímenes inmunosupresores. Los datos observados sugieren que los linfocitos T de memoria permanecen a lo largo del tiempo.

Interesante estudio que aborda un tema siempre delicado y que tiene gran interés, a pesar de ello no aborda el tema de seguridad que es crucial para la vacunación de estos pacientes y una segunda limitación importante es que la mayoría de los tratados lo fueron con inmunosupresión de bajo grado. En cualquier caso aborda un tema raramente tratado y de un interés creciente actualmente.

[más información]

The potential lethal consequences of rabies vaccine avoidance and dog smuggling in Europe

26/08/2016

Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A, Cantais A, Daoud F, Fouilloux P, Fresard A et al. Journal of Infection 2016; 72(5): 626-8.

A raíz del caso de un perro con rabia confirmada importado ilegalmente en Francia, los autores repasan los casos

ocurridos en los últimos años en el país vecino así como los procedimientos que se siguieron para manejar el caso citado.

[más información]

The Epidemiology of Herpes Zoster After Varicella Immunization Under Different Biological Hypotheses: Perspectives From Mathematical Modeling

26/08/2016

Guzzetta G, Poletti P, Merler S, Manfredi P. Am. J. Epidemiol 2016; 183 (8): 765-73.

El impacto de la vacunación de la varicela en la epidemiología del Herpes Zóster depende en cómo se comporten realmente los mecanismos inmunológicos de refuerzo inducidos por el contacto con casos de varicela salvaje, sin embargo la dinámica cuali y cuantitativa de este proceso es desconocida.

Los autores crean una serie de modelos matemáticos evaluando las estrategias de vacunación tomando una serie de asunciones teóricas; se tomaron 3 modelos de acuerdo al efecto del refuerzo exógeno: 1) inmunidad creciente tras repetidas reexposiciones, 2) protección parcial que disminuye con el tiempo y 3) protección total que desaparece con el tiempo. El presente trabajo revisa y compara las predicciones cuantitativas de los tres modelos respecto al efecto de la

vacuna de la varicela en la epidemiología del Zóster. Se tomaron modelos para 4 países europeos (Finlandia, Italia, España y Reino Unido).

Todos los modelos predicen un incremento transitorio de la incidencia del Zóster, aunque heterogéneo desde un punto de vista cuantitativo. El primero de los modelos propuestos predice el mayor aumento en la incidencia del Zóster salvaje y el vacunal.

Los autores concluyen que sus datos refuerzan la idea de que hace falta una mejor comprensión de la patogénesis del Zóster previamente a la implantación de programas vacunales frente a la varicela.

Aunque probablemente el trabajo sea ejemplar desde un punto de vista matemático, lo cierto es que hace asunciones que están muy lejos de estar demostradas por lo que no se puede considerar válido; entre otras cuestiones asumen que el riesgo de Zóster en vacunados es proporcional al de aquellos que han padecido una varicela salvaje de acuerdo a un coeficiente de atenuación y para esta asunción se basan en una única cita bibliográfica que realmente no apoya de una forma clara sus postulados. En conclusión si en los modelos matemáticos introducimos datos teóricos las conclusiones que extraemos son teóricas y nunca podremos decir lo que los autores afirman de que su trabajo “demuestra”...

[\[más información\]](#)

The Timeline of Influenza Virus Shedding in Children

and Adults in a Household Transmission Study of Influenza in Managua, Nicaragua

26/08/2016

Ng S, Lopez R, Kuan G, Gresh L, Balmaseda A, Harris E et al. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(5): 583-6.

El objetivo del presente trabajo es caracterizar la difusión del virus gripal en la etapa preclínica y clínica en niños y adultos.

Se tomó una cohorte pediátrica establecida en Nicaragua para el estudio de la gripe; se reclutaron los casos índices y se tomaron muestras nasales y orofaríngeas así como de síntomas diariamente; de la misma forma se monitorizó a los convivientes para evaluar infección gripal cada 2/3 días durante un periodo de 10 a 14 días.

Se reclutaron un total de 168 casos índice y 668 convivientes domiciliarios entre 2012 y 2014. Se observó que el 69% de los menores de 5 años, 67% entre 6 y 15 años y 45% de los adultos presentaron diseminación del virus previamente a los síntomas, siendo el tiempo medio de -1,2, -1 y 0,2 días respectivamente. Los adultos comenzaron la diseminación del virus 53% más tarde que los niños pequeños (aproximadamente 2 días más tarde). El tiempo medio desde el comienzo de la clínica a la finalización de la diseminación fue de 3,1 días en los niños pequeños, 2,3 en niños mayores y 2,7 en adultos. No se observaron asociaciones significativas entre el uso de oseltamivir, el sexo y la finalización de la diseminación.

Los niños menores de 6 años presentaron un periodo más largo de diseminación del virus en la etapa preclínica que los adultos. La duración en la etapa clínica fue mayor en los niños menores de 6 años seguidos de los de 6 a 15 y adultos.

Existen varias limitaciones al estudio, en primer lugar que el seguimiento se realizó cada 2-3 días, un seguimiento más frecuente podría haber mejorado las estimaciones; además el estudio puede tener un pequeño tamaño muestral para detectar pequeñas diferencias debidas a sexo, cepas gripales, etc.

[\[más información\]](#)

Temporal Changes in Pediatric Gastroenteritis after Rotavirus Vaccination in Quebec

26/08/2016

Doll MK, Gagneur A, Tapiéro B, Charest H, Gonzales M, Buckeridge DL et al. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(5): 555-60.

En la era prevacunal, el rotavirus era la causa principal de gastroenteritis (GEA) en hospitalizaciones y atenciones en urgencias hospitalarias en Canadá. El trabajo estima la carga relativa de GEA pediátrica según causa y compara la gravedad clínica de los casos causados por rotavirus y norovirus después de noviembre de 2011, momento en el que comenzó el programa de vacunación frente a rotavirus en Quebec. La vacuna usada fue la vacuna monovalente Rotarix.

Estudio de vigilancia epidemiológica activa, prospectiva de GEA entre niños de edad de 8 semanas a 3 años, llevado a cabo en 3 centros hospitalarios de la región. Se tomaron datos clínicos y demográficos de los niños participantes así como un test en heces para rotavirus, norovirus y sapovirus; los que presentaron test negativo para los tres se clasificaron como

de etiología desconocida. Los indicadores se estimaron para todo el periodo de estudio, para el periodo de 2 años completos (junio 2012 a mayo 2014) y para los años individualmente. Se midió la gravedad clínica en función de la etiología y ajustándolo por la edad del paciente.

Entre febrero 2012 y mayo 2014, se reclutaron 734 pacientes, tomándose muestra de heces en 705; de ellos el 20,4% fueron positivos a rotavirus y el 25,5% a norovirus, diferencia que fue mayor al tomar los dos últimos años del estudio (16,3 vs. 24,5%). La edad media fue de 17,1 meses y el 52,4% fueron varones; el 14,4% requirieron ingreso. Al estratificar por edad, la prevalencia de rota y norovirus fue similar entre junio 2012 y mayo 2013, pero la prevalencia de rotavirus fue un 21,3% menor que la del norovirus entre junio 2013 y mayo 2014 (6,3 vs. 27,7% respectivamente). Respecto a la estacionalidad, el rotavirus se observó más frecuentemente en primavera y el norovirus en invierno. De media, los pacientes con norovirus presentaron menor propensión al padecimiento de fiebre, deshidratación, hospitalización (33,4, 9,5 y 14,5% respectivamente) y 2,2 episodios menos de diarrea diarias en el pico de la enfermedad comparando con pacientes de la misma edad infectados por norovirus. Los pacientes clasificados como de etiología desconocida presentaron menor riesgo de fiebre, deshidratación, diarrea y vómitos (11,5, 9,5, 6,2 y 14,2% respectivamente).

Los autores concluyen que las infecciones por norovirus fueron más prevalentes entre las GEA pediátricas hospitalizadas o atendidas en urgencias durante el periodo de estudio; este dato no es sorprendente debido a que se alcanzaron altas coberturas vacunales rápidamente. Las GEA causadas por rotavirus fueron más graves clínicamente que las de norovirus.

[\[más información\]](#)

Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine

26/08/2016

Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR et al. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(5): 548-54.

Ensayo clínico realizado en adolescentes (11 a 18 años) en el que se evaluó (inmunogenicidad y seguridad) la coadministración de la vacuna cuadrivalente frente a VPH (Gardasil) con la vacuna frente al meningococo serogrupo B bivalente rLP2086 (Trumenba).

Ensayo clínico fase 2 aleatorizado, multicéntrico, realizado en EEUU en el que se tomaron 3 brazos: 1) Bivalente rLP2086 y VPH4, 2) bivalente rLP2086 más placebo y 3) placebo más VPH-4, con pauta 0, 2 y 6 meses. Se midió la respuesta inmune al mes de la segunda y tercera dosis.

Se reclutaron un total de 2.499 adolescentes. Se cumplieron los criterios de no inferioridad para todas las pruebas realizadas a la vacuna antimeningocócica y frente al VPH excepto frente al genotipo 18 de esta última vacuna; más del 99% de los sujetos seroconvirtieron frente los 4 antígenos presentes en la vacuna del papiloma. La vacuna bivalente rLP2086 permitió una respuesta en más del 80% y se observó un aumento después de la tercera dosis de al menos 4 veces de los

títulos bactericidas en $\geq 77\%$ de los individuos para cada cepa testada; igualmente se observó una importante respuesta en una alta proporción de vacunados después de la segunda dosis. Las reacciones locales y sistémicas no aumentaron con la coadministración.

Aunque los criterios no se cumplieron para el genotipo 18 de la vacuna VPH, la respuesta inmune frente al mismo fue similar a los observados en los ensayos clínicos pivotaes de eficacia de esta vacuna por lo que no se espera que el no cumplimiento tenga repercusión clínica. Los autores concluyen que la administración concomitante de ambas vacunas permite una adecuada respuesta inmune a ambas vacunas sin un aumento de la reactogenicidad. La coadministración puede permitir el aumento del cumplimiento de la vacunación con ambas vacunas.

[\[más información\]](#)

Vaccine Timeliness: A Cost Analysis of the Potential Implications of Delayed Pertussis Vaccination in the US

26/08/2016

Curran D, Terlinden A, Poirrier JE, Masseria C, Krishnarajah G. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(5): 542-7.

A pesar de las altas coberturas vacunales, el retraso en la vacuna frente a la tosferina puede dejar niños desprotegidos

en una edad en la que son vulnerables frente a la misma. La medición del cumplimiento con la fecha de la vacunación debería incorporarse en los indicadores de vacunación en países con altas coberturas vacunales. Los objetivos del estudio son estimar el cumplimiento temporal de la vacunación con las tres primeras dosis frente a la tosferina e investigar el impacto potencial en salud y costes del retraso observado; otro objetivo fue identificar los factores asociados con el retraso vacunal.

Se estimó con datos de la Encuesta Nacional de Vacunaciones estadounidense de 2010 el grado de vacunación en tiempo para las tres primeras dosis de vacuna frente a la tosferina, no se incluyeron en el estudio los niños no vacunados; mediante un modelo se estimaron el impacto en resultados de salud y costes de la situación ideal con la vacunación exacta a los 60, 120 y 180 días, comparándola con la situación real. El análisis de coste se realizó con una perspectiva del pagador con el horizonte temporal de un año. Se realizó un análisis para explorar los factores asociados con un retraso en la vacunación.

Se estimó que en la situación actual se observa un retraso de 16, 27 y 44 días en la primera, segunda y tercera dosis respectivamente. El modelo estimó que la vacunación en tiempo podría prevenir aproximadamente 278 casos, 103 hospitalizaciones y 1 muerte en niños menores de 1 año en los EEUU, obteniendo unos 38 AVAC y ahorrando 1,03 millones de dólares en gastos sanitarios. Los factores de riesgo asociados con el retraso vacunal incluyeron ser madre joven, soltera con bajo nivel educativo y con más de un hijo, niños afroamericanos, subsidiarios del programa "Vaccines for Children" y haber cambiado de domicilio recientemente.

Los autores concluyen que la administración a tiempo de las vacunas infantiles frente a la tosferina podría reducir los casos de enfermedad y ahorrar costes al sistema sanitario; en concreto se podrían prevenir el 9,1% de los casos, 7,2% de hospitalizaciones y 3,1% de las muertes anuales. Mejorar el cumplimiento de la vacunación en tiempo para una enfermedad,

también podría mejorar de forma indirecta el de otras vacunas del calendario; una de las formas de mejorar el cumplimiento es usar vacunas combinadas. Haría falta implantar programas para la mejora del cumplimiento temporal especialmente entre aquella población más subsidiaria del incumplimiento.

[\[más información\]](#)

Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany

26/08/2016

Oberle D, Pavel J, Rieck T, Weichert S, Schroten H, Keller-Stanislawski B et al. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(5): 535-41.

El objetivo del presente trabajo es estimar la frecuencia anual de anafilaxias postvacunales que generan una hospitalización en niños y adolescentes alemanes menores de 18 años.

Se tomaron todas las sospechas de anafilaxia postvacunal entre junio de 2008 y mayo de 2010. Sólo se seleccionaron los casos que suponían un ingreso hospitalario y que cumplían los criterios 1 a 3 de la colaboración Brighton.

El 99,2% de los hospitales pediátricos alemanes participó en el estudio. Un total de 22 casos cumplieron los requisitos, la edad media fue de 7 años (13 hombres); la anafilaxia ocurrió más frecuentemente tras la administración de la vacuna antigripal pandémica adyuvada por AS03 (8 casos). La frecuencia anual de anafilaxias (excluyendo la vacuna antigripal pandémica y las monovalentes de sarampión y

rubeola) se estimó en 6,8 casos. La incidencia estimada después de la administración de vacunas específicas osciló entre 0,4 y 127,6 casos por 1.000.000 dosis administradas. Los autores concluyen que el estudio confirma que la anafilaxia es un evento muy poco frecuente, estando más asociada a la administración de vacuna frente a la gripe pandémica adyuvada con AS03. La mayor limitación del estudio como reconocen sus autores, es que sólo recogen casos hospitalizados y no los tratados de forma ambulatoria.

[\[más información\]](#)