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

29/03/2023

Cunnigham 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 deleción del gen NS2 y sensible a la temperatura por mutaciones en el gen de la polimerasa. La otra, RSV/276, lo ha sido mediante deleción 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/ΔNS2/Δ1313/I1314L y RSV/276.

Changes in influenza vaccination rates after withdrawal of live vaccine

29/03/2023
Robison S, Dunn A, Richards D, Leman R. Pediatrics 2017;140:e20170516

Con motivo de la no recomendación de uso de la vacuna antigripal atenuada por parte del ACIP norteamericano para la temporada 2016-2017, los autores plantean si esa ausencia de disponibilidad de vacuna pudiera influir en un descenso de las coberturas vacunales para las futuras temporadas gripales. Utilizan el registro de vacunación del Estado de Oregón (ALERT

Immunization Information System) para comparar las tasas de vacunación antigripal infantil entre las temporadas 2012-13 a 2016-17. Adicionalmente seleccionaron cohortes apareadas de niños según recibieran vacuna atenuada o inactivada en la temporada 2015-16. Con carácter global las tasas de vacunación permanecieron inalteradas en niños de 2 a 17 años entre las temporadas 2015-16 y 2016-17. Los niños de 3 a 10 años que habían recibido con anterioridad la vacuna inactivada era más probable que repitieran esa misma vacuna en 2016-17 respecto de los que habían sido vacunados con la atenuada (1.03 con IC 95%: 1.02-1.04). Por otra parte, los de 11 a 17 años con vacuna inactivada previa era más probable que se vacunaran en la temporada siguiente (1.08 con IC 95%: 1.05-1.09). Los autores concluyen que la retirada de la recomendación de uso de la vacuna antigripal atenuada no se ha asociado con un cambio en las tasas de vacunación intertemporadas, además de que los que recibieron en la precedente la vacuna inactivada era más probable que volvieran a recibir la vacuna en las temporadas siguientes, respecto de los que recibieron vacuna atenuada.

[más información]

2015-2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in

children in the United States

29/03/2023

Poehling K, Caspard H, Peters T, Belongia E, Congeni B, Gaglani M et al. Clin Infect Dis published on line 4 October 2017

A la vista de publicaciones recientes en relación a la efectividad de la vacuna antigripal atenuada intranasal en niños de los Estados Unidos de 2 a 17 años, los autores la calculan con un estudio de diseño casos/control test negativo en la temporada 2015/16. Participaron en el estudio aquellos que acudían a consultas ambulatorias por fiebre y síntomas respiratorios de menos de cinco días de duración en ocho lugares del país entre noviembre de 2015 y abril de 2016, a los que se les tomó muestras de exudado nasofaríngeo para PCR de virus gripal y se constató la si/no vacunación frente a la enfermedad. Incluyeron en el análisis a 1012 de los que el 59% so estaban vacunados, 10% habían recibido la vacuna atenuada y el 31% la vacuna inactivada. El virus predominante en la circulación fue el A/H1N1pdm09 que se detectó en el 14% de las muestras positivas y el B en el 10%. Para todas las gripes la efectividad fue del 46% (7-69) para la vacuna atenuada y para la H1N1 fue del 50% (-2 a 75%) para la atenuada y del 71% (51-82) para la vacuna inactivada. La odds ratio para el fallo vacunal con PCR confirmada para H1N1 fue de 1.71 (0.78-3.73) para la atenuada respecto de la inactivada. Los autores, al margen de señalar lo limitado de la muestra, concluyen que ambas vacunas han mostrado efectividad frente a la gripe, pero frente a la cepa pandémica fue significativa para la inactivada y no así para la atenuada.

[más información]

Influenza vaccination rates in children decline when the live attenuated influenza vaccine is not recommended

29/03/2023

Fogel B, Hicks S. Vaccine 2017;35:5278-5282

A la vista de que el ACIP recomendó en 2016 la no utilización de la vacuna antigripal atenuada para la temporada 2016/17, los autores se plantean investigar si esa recomendación alteró las coberturas infantiles de vacunación. Para ello utilizaron datos de cohortes y transversales procedentes de un centro pediátrico primario de Pennsylvania con 12.500 afiliados. Se registraron las tasas de vacunación previas al uno de noviembre (al comienzo de la temporada, precoz) y antes del primero de marzo (al final de la temporada, tardías) en las temporadas 2015-16 y 2016-17, en población de 2 a 17 años. Se registró también las tasas de vacunación de repetición (porcentaje de niños con vacunación en las dos temporadas). Se aplicó un modelo de regresión logística ajustado por raza, etnia, edad, tipo de seguro médico y tipo de vacuna recibida. En ausencia de vacuna atenuada en la temporada 2016/17 las tasas de vacunación "precoces" fueron significativamente mayores (24.7% vs 22.8% con p=0.004), pero las "tardías" fueron inferiores (50.4% vs 52.0% con p=0.03) respecto de cuando se disponía de vacuna atenuada en la temporada 2015/16. Tras el ajuste por covariantes, aquellos que habían recibido vacuna inactivada en 2015/16 tenían mayor riesgo de volver a ser vacunados en 2016/17 (OR: 1.32 con IC 95%:1.15-1.52), en relación a los que habían recibido vacuna atenuada durante la temporada 2015/16. Los autores concluyen que las tasas de vacunación al final de la temporada fueron inferiores en 2016/17, especialmente en niños que habían recibido la vacuna

atenuada la temporada precedente. La no disponibilidad de la vacuna atenuada puede haber impactado en la necesidad de recibir la vacuna y en su efectividad, lo que en definitiva ha repercutido en las tasas pediátricas de vacunación.

[más información]

Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 protects baboons against Bordetella pertussis disease and infection

29/03/2023
Locht C, Papin J, Lecher S, Debrie A, Thalen M, Solovay K et al. J Infect Dis 2017;216:117-124

A la vista de que las actuales vacunas frente a tosferina no han modificado la periodicidad de la enfermedad probablemente por interferir poco o nada sobre la circulación de Bordetella pertussis los autores analizan en babuinos el efecto de la administración intranasal de una vacuna atenuada elaborada mediante la remoción genética o la inactivación de tres toxinas bacterianas: toxina pertussis, toxina dermonecrótica y citoxina traqueal. El análisis va orientado acerca de la protección frente a la enfermedad y frente a la infección (colonización respiratoria). La vacuna BPZE1 mostró eficacia frente a ambos end-points al ser sometido el animal a un *challenge* con dosis altísimas de una cepa de *Bordetella* hipervirulenta (D420). Además la vacuna mostró un excelente

perfil de seguridad y una colonización nasofaríngea transitoria. Los niveles séricos de IgA frente a tres antígenos (TP, FHA y PRN) fueron inferiores a los de IgG por causas no aclaradas. Los datos encontrados también sugieren que la vacuna es probable que induzca producción local de IgA lo que puede contribuir a la protección frente a la infección. No obstante, no se detectó una correlación entre los títulos séricos de anticuerpos a ninguno de los antígenos ensayados y el nivel de protección frente a la colonización bacteriana. Los autores concluyen que esta vacuna, ya en fase I en humanos, puede detener la transmisión y ser de un valor incalculable en reducir el reservorio subclínico del patógeno. En última instancia puede que alcance lo que ha sido un gran reto en salud pública: el control duradero y efectivo de la tosferina.

[más información]

Sterile protection against human malaria by chemoattenuated PfSPZ vaccine

29/03/2023
Mordmüller B, Surat G, Lagler H, Chakravarty S, Ishizuka A, Lalremruata A et al. Nature published on line February 15, 2017

En ocasiones anteriores se ha constatado un nivel de protección en humanos frente a la malaria superior al 90%, mediante la vacunación con *Plasmodium falciparirum* atenuado mediante la radicación de esporozoitos (PfSPZ) inoculados por mosquitos, mediante la inoculación intravenosa de esporozoitos

criopreservados atenuados mediante radiación, o mediante PfSPZ incoculados por mosquitos en voluntarios en profilaxis con cloroquina o mefloquina. En este trabajo, los autores, evalúan la protección de la inoculación (PfSPZ challenge) intravenosa de esporozoitos criopreservados, no irradiados, a humanos sanos malaria-naive que estaban en profilaxis con cloroquina (para evitar la infección por la vacuna). Tras la inoculación de tres dosis a intervalos de 28 días se evitó la infección en nueve de nueve (100%) voluntarios que fueron sometidos a una infección controlada de malaria a las tres semanas de la última dosis, con buena tolerancia. Los autores piensan que la vacuna PfSPZ es una candidata altamente eficaz y que se precisa optimizar el esquema inmunizante (dosis e, intervalo entre ellas) para que pudiera utilizarse como adyuvante en las campañas de quimioprofilaxis masivas o como vacunación masiva para eliminar la infección en áreas geográficas definidas.

[más información]

Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalization due to laboratory confirmed influenza in children two to six years of age in England

in the 2015/16 season

29/03/2023

Pebody R, Sile B, Warburton M, Tsang C, Zhao H, Ellis J et l. Euro Surveill. 2017;22(4):pii=30450

Mediante el método de screening evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal atenuada en evitar hospitalizaciones por gripe confirmada en niños de 2 a 6 años en Inglaterra y durante la temporada 2015/16. Se incluyeron 176 sujetos que fueron hospitalizados entre la semana 40 de 2015 y la 20 de 2016, excluyéndose a once por diversos motivos. De los 157 restantes, 99 (63.1%) fueron positivo para gripe A/H1N1pdm09, 14 para virus A inespecificado y 44 (28%) para el tipo B. La edad media fue de 4 años y 34 casos (21.7%) habían recibido la vacuna atenuada en la temporada. El intervalo medio entre la vacunación y la fecha de comienzo de la gripe fue de 120 días. La efectividad ajustada por edad, lugar geográfico y mes fue del 54.5% (31.5-68.4) para todos los tipos gripales combinados, del 48.3% (16.9-67.8) para el subtipo A/H1N1pdm09 y del 70.6% (33.2-87.1) para el tipo B. Los autores concluyen que su estudio ha encontrado que la vacuna tetravalente atenuada fue moderadamente efectiva en evitar hospitalizaciones gripales y apoyan el mantenimiento del actual programa de vacunación infantil. Comentan las fortalezas (método de screening) y debilidades del estudio y enfatizan que es necesario un estrecho seguimiento a la vista de las recientes observaciones procedentes de los Estados Unidos, relativa a la inefectividad de la vacuna frente a A/H1N1pdm09.

Live attenuated versusincativated influenza vaccine in Hutterite children

29/03/2023

Loeb M, Russell M, Manning V, Fonseca K, Earn D, Horsman G, Chokanik et al. Ann Intern Med published on line 16 August 2016

Ensayo clínico aleatorio, ciego y en clusters en niños y adolescentes de la comunidad Hutterite para evaluar si la vacuna antigripal atenuada entre 2012 y 2015 proporciona mejor inmunidad comunitaria respecto a la vacuna inactivada. Los miembros de esa Comunidad rural viven en estrecho contacto donde son frecuentes las infecciones gripales por lo que el estudio se realiza en 52 colonias de Alberta y de Saskatchewan (Canadá). Participaron 1186 individuos de 36 meses a 15 años que recibieron la vacuna atenuada trivalente y 3425 miembros de la comunidad que recibieron la inactivada. Las coberturas para la atenuada e inactivada fueron del 76.9% y del 72.3%, respectivamente. La infección gripal confirmada por PCR fue del 5.3% y del 5.2% en los vacunados con atenuada e inactivada, respectivamente. El cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) comparativo entre atenuada/inactivada para los virus A y B fue de 1.03% (IC 95%: 0.85-1.24). Los autores concluyen que aunque sus hallazgos no son extrapolables a población general, la vacuna atenuada no proporciona mejor protección comunitaria que la inactivada, por lo que la elección de una u otra vacuna en niños dependerá de varios factores.

[más información]

Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg-allergy: multicentre prospective cohort study

29/03/2023

Turner P, Southern J, Andrews N, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M. Br Med J 2015;351:h6291

Al objeto de evaluar la seguridad de la vacuna antigripal atenuada en individuos con alergia al huevo, los autores diseñaron un estudio de intervención abierto, fase 4 con 779 personas de 2 a 18 años con alergia al huevo y reclutados de 30 centros de alergia del Reino Unido que recibieron la vacuna entre septiembre de 2014 y febrero de 2015, con una edad media de 5.3 años. El 47.4% había recibido la vacuna el año anterior, atenuada o inactivada. Para el estudio escogieron lotes de vacuna con contenido detectable de ovoalbúmina (clara) y 511 (65.6%) recibieron la vacuna. Todos los participantes excluyeron el huevo de la dieta en el momento de la vacunación. El 40.4% había experimentado una reacción alérgica al huevo en los 12 meses anteriores. En última instancia 270 niños (34.7%) con historia de anafilaxia al huevo se incluyeron en la cohorte. 28 precisaron una segunda dosis de vacuna por protocolo de vacunación. El seguimiento postvacunal fue de 72 horas. No se registró ninguna reacción alérgica. Nueve participantes (1.2%) experimentaron síntomas moderados con reacciones locales mediadas por IgE. Se reportaron reacciones retardadas potencialmente asociadas a la

vacuna en 221 participantes (síntomas del tracto respiratorio inferior). No hubo ingresos hospitalarios ni aumento de síntomas respiratorios inferiores en las 4 semanas postvacunación. La conclusión es que la vacuna atenuada no causa reacciones alérgicas sistémicas en personas jóvenes con alergia al huevo, con un nivel de confianza del 95% (riesgo del 0.5% de reacciones alérgicas sistémicas en niños alérgicos) y que parece que la vacuna se tolera bien en personas con diagnóstico de asma o e jadeo recurrente, siempre que los síntomas respiratorios estén bien controlados. Una editorial acompañante afirma que con este estudio se dispone de evidencia convincente para cambiar la política actual de vacunación antigripal en estos pacientes.

[más información]