

# La FDA revisará prioritariamente una vacuna de VRS en embarazadas

24/02/2023

Según comunicado de prensa de [Pfizer](#), la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha aceptado la revisión prioritaria del dossier científico de su vacuna PF-06928316 (RSVPreF) frente a las infecciones causadas por el virus respiratorio sincitial en embarazadas al objeto de prevenir las enfermedades del tracto respiratorio inferior médicamente atendidas en niños menores de seis meses. Simultáneamente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aceptado la aplicación de la vacuna con la indicación de administración en personas mayores y en embarazadas.

Los datos del *dossier* científico se basan en el estudio MATISSE, que se presentarán en la reunión del ACIP del 23 de febrero y en el congreso ReSVINET de Lisboa.

---

## Vacunación antigripal o infección gripal en el período prenatal y su asociación con el trastorno

# del espectro autista en la descendencia.

24/02/2023

*Becerra-Culqui T, Getahum D, Chiu V et al. Prenatal Influenza Vaccination or Influenza Infection and Autism Spectrum Disorder in Offspring. Clin Infect Dis 2022;75:1140-1148*

Estudio retrospectivo de cohortes en parejas madre-niño llevado a cabo en el Kaiser Permanente Southern California de los Estados Unidos de América entre enero 2011 y diciembre 2014 para investigar la asociación entre la vacunación antigripal o la infección gripal en la gestante y los trastornos del espectro autista (TEA) en sus vástagos.

Se siguieron los niños de uno o más años hasta diciembre de 2018. Se dispuso de 84.739 parejas madre-niño para el análisis final. De las 46.257 madres vacunadas, el 32.4% lo fueron en el primer trimestre del embarazo, el 41.8% en el segundo y el 25.8% en el tercero. 1930 niños (2.3%) fueron diagnosticados de TEA. La probabilidad inversa de tratamiento ponderado no mostró asociación entre la vacunación prenatal materna o una infección por virus gripal con los TEA en el hijo/a: Hazard Ratio de 1.04 (IC 95%: 0.95-1.13) para la vacunación y de 1.12 (IC 95%: 0.66-1.89) para el padecimiento de la gripe.

A la vista de los hallazgos, los autores confirman que no existe una asociación entre la vacunación antigripal o la infección por los virus gripales en el período prenatal con el diagnóstico de TEA en la descendencia, por lo que apoyan las actuales recomendaciones de vacunar a las embarazadas para protegerlas a ellas y a sus hijos frente a la gripe, ya que ambos son vulnerables a padecer formas graves de la misma.

- [Vacunación antigripal o infección gripal en el período prenatal y su asociación con el trastorno del espectro autista en la descendencia.](#)

---

# Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder

24/02/2023

Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Fireman B, Klein N, Croen L. *JAMA Pediatr* 2017;171:e163609

Estudio de cohortes llevado a cabo entre los años 2000 y 2010 con datos obtenidos de 196.929 niños con edad gestacional de al menos 24 semanas, nacidos en el Kaiser Permanente Northern California, al objeto de investigar la asociación entre la vacunación antigripal de la embarazada y los trastornos del espectro autista (TEA). En la cohorte de niños se diagnosticó gripe en 1.400 madres (0.7%) y 45.231 recibieron la vacuna antigripal durante la gestación. La edad media de vacunadas y no vacunadas fue, respectivamente, 31.6 y 30.4 años. Un total de 3.101 niños fueron diagnosticados de TEA y tras ajustar para las covariantes, se encontró que la infección gripal materna (hazard ratio de 1.04 con IC 95%: 0.68-1.58) o la vacunación en cualquier momento del embarazo (hazard ratio de 1.10 con IC 95%: 1.00-1.21) no se asociaron con un aumento del riesgo de TEA en los niños. En un análisis específico por trimestres, la vacunación en el primero fue el único periodo que se asoció con un aumento del riesgo (hazard ratio de 1.20 con IC 95%: 1.04-1.39), aunque esta asociación podría deberse al azar al ser estadísticamente insignificante ( $p=0.1$ ) tras ajustar para múltiples comparaciones. Los autores concluyen que no encontraron asociación entre infección gripal gestacional y aumento del riesgo de TEA. Se podría sugerir de

un aumento en niños cuyas madres recibieron la vacuna en el primer trimestre. Por tanto, sus hallazgos no plantean cambios en la política o en la práctica vacunal, aunque se podrían diseñar estudios adicionales. Comentarios de otros autores plantean que a la vista de los teóricos 4 casos adicionales de TEA por cada 1000 embarazadas vacunadas, nos debería hacer pensar en abstenernos de vacunar (excepto en situaciones de muy alto riesgo) a la embarazada o al menos evitarla en el primer trimestre.

[\[más información\]](#)

---

## **Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second-versus-third-trimester maternal immunization**

24/02/2023

*Eberhardt Ch, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B, Combescure Ch, Othenin-Girard V, Chilin A et al. Clin Infect Dis 2017;64:1129-1132*

Ya que la mayoría de los países recomiendan la vacunación frente a tosferina en la embarazada a partir de la semana 26 de gestación, y a que los firmantes han publicado resultados en los que en los nacidos a término la concentración de anticuerpos era mayor cuando la vacunación había tenido lugar entre las semanas 13 y 25 respecto a las posteriores a esta última, se plantea un estudio prospectivo observacional para conocer si este fenómeno se da también en prematuros menores de 37 semanas. Recolectaron muestras sanguíneas de pretérminos

tras vacunación materna (Boostrix) entre semanas 13 y 25 versus posteriores a la semana 25 para medir toxina pertussis y fitohemaglutinina filamentosa. Participaron, entre 2014 y 2016, 85 pares madre-hijo: 80% nacidos entre las semanas 34 y 36 y 20% entre la 30 y la 33. De éstas, 37 habían sido vacunadas en el segundo trimestre y 48 durante el tercero. Encontraron que los GMT fueron significativamente mayores, para ambos antígenos, cuando la vacunación tuvo lugar en el segundo trimestre. La ratio segundo/tercero se mantuvo tras ajustar por edad materna, edad gestacional, paridad y status socioeconómico. Al dividir la población de prematuros por semanas 30-33 y 34-36, la vacunación durante el segundo generó mayores títulos de anti-PT y anti-FHA al nacer. Ninguno de los 37 prematuros de madres vacunadas en el segundo trimestre fueron seronegativos en sangre de cordón y sí lo fueron 11 de 48 (22.9%.  $P=0.002$ ) de madres del tercer trimestre. Los resultados muestran que los prematuros se benefician de la vacunación materna preferencial en el segundo trimestre, incluso en los nacidos entre las semanas 30 y 33 cuando la transferencia de anticuerpos se piensa que es ineficiente. Los autores piensan que pudiera ser debido a: a) la transferencia placentaria diaria de anticuerpos se compensa con un mayor tiempo de transferencia por la vacunación precoz, y b) mejor protección frente a la degradación de los anticuerpos al no saturar los receptores neonatales FcRn. Tras exponer las limitaciones del estudio (diseño observacional y no inclusión de menores de 30 semanas de gestación), concluyen que la transferencia placentaria es suficientemente efectiva en fases precoces de la gestación por lo que la mayoría de los prematuros de entre 30 0/7 y 36 6/7 semanas se beneficiarán de la vacunación materna frente a la tosferina llevada a cabo en el segundo trimestre del embarazo.

[\[más información\]](#)

---

# Effect of Maternal Influenza Vaccination on Hospitalization for Respiratory Infections in Newborns: A Retrospective Cohort Study

24/02/2023

Regan AK, de Klerk N, Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(10): 1097-1103.

Aunque existen estudios de eficacia de la vacuna de la gripe en embarazada para proteger al recién nacido, los datos sobre efectividad de la misma son escasos. El objetivo del presente trabajo es evaluar la efectividad de la vacunación de gripe en embarazadas para prevenir la hospitalización por enfermedad respiratoria aguda en menores de 6 meses.

Estudio realizado en Australia Occidental, de base poblacional en el que se tomó una cohorte de 31.000 madres. Se tomaron los niños hospitalizados con un diagnóstico principal de enfermedad respiratoria grave durante las temporadas gripales del hemisferio sur de los años 2012 y 2013. Se definieron como hijos de madre vacunada si la embarazada había recibido la vacuna de gripe al menos 14 días antes del parto.

Un total de 27.859 madres no habían recibido la vacunación frente a 3.169 vacunadas. Se identificaron un total de 732 hospitalizaciones, de las que 528 fueron por bronquiolitis y sólo 28 estaban codificadas como gripe. La mayoría de las

hospitalizaciones se produjeron en niños <2 meses (73,4%); niños prematuros presentaron mayor riesgo de hospitalización (OR=1,8). Tras ajustar por diferentes variables, los hijos de madre vacunada presentaron un 25% menos de probabilidad de ingreso por enfermedad respiratoria aguda durante la temporada gripal (efectividad significativa). La vacunación durante el tercer trimestre se asoció con una reducción del riesgo del 33%; no se identificó reducción del riesgo para las vacunaciones administradas antes del tercer trimestre.

Los autores concluyen que la vacunación materna se asocia con una reducción de la incidencia de ingreso hospitalario por enfermedad respiratoria aguda en niños <6 meses de vida. Estos datos sugieren que la vacunación durante el tercer trimestre puede proporcionar un beneficio óptimo al recién nacido. Los autores indican que este tipo de datos deberían ser comunicados a las embarazadas para aumentar cobertura, aunque si se confirman los datos presentados se podría tener que reevaluar el momento óptimo de vacunación. Por otro lado hay que tener en cuenta que el objetivo final del estudio no toma en cuenta ingresos por gripe confirmada sino por enfermedad respiratoria aguda lo que es una limitación del estudio.

[\[más información\]](#)

---

## **Detectable Risks in Studies of the Fetal Benefits of Maternal Influenza**

# Vaccination

24/02/2023

*Hutcheon JA, Fell DB, Jackson ML, Kramer MS, Ortiz JR, Savitz DA et al. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 227-32*

Los resultados de algunos estudios recientes han sugerido que la vacunación frente a la gripe en embarazadas podría prevenir la prematuridad. Sin embargo, es difícil realizar un estudio epidemiológico en el que se evalúe los beneficios en el feto de la vacunación materna puesto que el beneficio es verosímil que se produzca únicamente en la pequeña parte de la cohorte de mujeres embarazadas en las cuales el padecimiento de la gripe sea prevenida por la vacuna. La mayoría de las mujeres embarazadas no padecen la gripe durante el embarazo (entre el 5 y 20% de la población adulta) y la efectividad de la vacunación antigripal es del 50-60% por lo que el efecto podría ser únicamente entre el 2,5-12% de las embarazadas en las que realmente su vacunación consiguiera evitar el padecimiento real de la enfermedad. La plausibilidad de detectar verdaderas diferencias de riesgo entre grupos bajo dichas condiciones se discute raramente.

El objetivo del trabajo es interpretar los estudios en los cuales los beneficios fetales de la vacunación materna son evaluados; esta interpretación se realiza mediante la estimación de las razones de riesgo y tamaños muestrales necesarios para conseguir los resultados ofrecidos por los diferentes estudios epidemiológicos analizados.

Los resultados del estudio demuestran que bajo la mayoría de los escenarios las diferencias plausibles entre grupos son extremadamente difíciles de detectar (razones de riesgo para prematuridad de 0,9 a 1) y requerirían tamaños muestrales no factibles para estudios epidemiológicos prospectivos; por ejemplo, detectar una razón de riesgos de 0,99 (que es lo detectable asumiendo un 5% de tasa de ataque, una efectividad vacunal del 50% y una razón de riesgos de prematuridad del

1,5) requeriría un tamaño muestral de 2,5 millones de mujeres. Los autores concluyen que estos datos sugieren que los grandes beneficios observados mediante la vacunación antigripal en embarazadas en estudios publicados recientemente es difícil que sean causales.

Artículo muy interesante (aunque complejo) que nos centra en un problema sobre los posibles grandes beneficios observados mediante la vacunación de gripe en embarazadas.

[\[más información\]](#)

---

# **Invited Commentary: Influenza, Immunization, and Pregnancy—It's About Time**

24/02/2023

*Hutcheon JA, Savitz DA. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 176-86.*

Comentario sobre dos artículos dedicados a la vacunación de la gripe en embarazadas en este mismo número de la revista (y comentados en esta sección) en el que se explican los sesgos principales observados en los estudios observacionales dedicados a analizar este tema en el que se mezclan la temporalidad del embarazo con la propia estacionalidad de la gripe. Así el denominado “inmortal time bias” se refiere a que un embarazo corto limita las posibilidades de verse expuestos a algo (vacunación) mientras que un seguimiento más largo de lo debido (más allá de las 37 semanas) incluye seguimientos de embarazos que ya no se encuentran a riesgo lo que puede llevar

a una sobreestimación del beneficio de la vacuna o daños de la enfermedad.

Los autores presentan un marco para evitar los sesgos relacionados con el tiempo en los estudios de gripe en embarazadas, siendo necesario entre otras cuestiones tener información sobre la circulación del virus de la gripe y el momento del embarazo en el que se vacuna la mujer.

[\[más información\]](#)

---

# **Risk of Preterm or Small-for-Gestational-Age Birth After Influenza Vaccination During Pregnancy: Caveats When Conducting Retrospective Observational Studies**

24/02/2023

*Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Naleway AL, Lipkind H, Sukumaran L, McCarthy NL et al. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 176-86*

La vacunación de la gripe está recomendada durante el embarazo; de forma habitual los ensayos preautorización no incluyen embarazadas e incluso cuando lo hacen no se pueden detectar eventos muy poco frecuentes por lo que estudios de seguridad postautorización son necesarios si bien como en todos los estudios observacionales se requiere un cuidado especial de los sesgos potenciales.

El presente trabajo usa datos de 8 bases de datos establecidas en EEUU para evaluar la seguridad de las vacunas y analiza la asociación de la vacuna monovalente H1N1 (MIV) con la prematuridad (<37 semanas) y el bajo peso (< percentil 10). La cohorte incluyó 46.549 mujeres que terminaron su embarazo durante 2009-10 (periodo con tres campañas de vacuna estacional y una pandémica). Las mujeres que se vacunaron con posterioridad a las 37 semanas no se incluyeron puesto que ya no estaban a riesgo de un parto prematuro.

Se encontraron sesgos potenciales en el resultado de los nacimientos de madres vacunadas, entre otros un posible acceso diferencial a las vacunas en función del momento del embarazo, la naturaleza tiempo-dependiente de la exposición a la vacunación dentro del embarazo (denominado sesgo tiempo-inmortal) referido principalmente a que la duración del embarazo aumenta las posibilidades de recibir la vacunación y confusión por diferencias de base (patologías de base) entre las vacunadas y no vacunadas. De esta forma, se encuentra un fuerte efecto protector de la vacunación sobre la prematuridad (RR=0,79) al ignorar los riesgos potenciales y no se observó efecto cuando se tuvieron en cuenta (RR=0,91, no significativo). Sin embargo no se observaron importantes sesgos en la asociación entre la MIV con el bajo peso. La asociación sólo se mantuvo en las vacunadas en el primer trimestre aunque con un menor RR (0,88 para prematuridad y 0,9 para bajo peso).

Los autores concluyen que la investigación en la que se pretenda evaluar efectos sobre los nacidos después de la vacunación materna debe usar métodos estadísticos para minimizar sesgos potenciales. Los efectos protectores de la vacunación de la gripe en la embarazada quedan atenuados (pero no anulados) tras ajustar por los posibles sesgos.

[\[más información\]](#)

---

# Circulating Influenza Virus and Adverse Pregnancy Outcomes: A Time-Series Study

24/02/2023

*Fell DB, Buckeridge DL, Platt RW, Kaufman JS, Basso O, Wilson K. Am. J. Epidemiol 2016; 184 (3): 163-75.*

Estudio de series temporales diseñado para investigar si las tendencias en la circulación del virus gripal está asociada con un cambio en el corto plazo de las tasas de parto prematuro, muertes fetales y muertes perinatales en Ontario durante el periodo 2002 a 2012.

El trabajo realiza una regresión de Poisson y mide la asociación entre los niveles semanales de circulación del virus de la gripe y los resultados descritos. Se tomaron todos los abortos de más de 20 semanas, así como los partos y las muertes perinatales. Se consideraron 3 periodos de riesgo durante el embarazo, la última semana, el último mes y el primer mes; se realizó el análisis en función de la fecha prevista de fecundación.

Se identificaron casi 1,4 millones de embarazos en el periodo de estudio. La tasas de prematuridad (<37 semanas) no estaba asociada con la circulación del virus gripal en la semana previa (ORA=1,01) ni en ninguno del resto de los momentos del embarazo considerados de riesgo; los resultados eran robustos a diferentes especificaciones del modelo y ajustando por factores de confusión. Tampoco se observó asociación entre las muertes fetales y la mortalidad perinatal y la circulación del virus gripal durante la etapa final o el primer mes de embarazo. El estudio no pudo medir resultados de mortalidad

con la exposición gestacional al virus de la gripe durante las primeras 20 semanas de embarazo puesto que no se disponía de las fechas de fecundación en muchos de los abortos, por ello sólo se tomaron los abortos de más de 20 semanas.

Los autores concluyen que en esta serie temporal realizada a nivel poblacional, la circulación de la gripe no se asoció con una variación en el corto plazo en las tasas de parto prematuro, muertes fetales o mortalidad perinatal. La mayor limitación del estudio es precisamente su carácter ecológico ya que no se pudo evaluar el riesgo individual por lo que podría darse algún factor de confusión que anulara un posible resultado positivo.

Interesante estudio que tiene su mayor limitación precisamente en su diseño ecológico, no obstante es muy sugerente y hace necesarios mayor número de investigaciones sobre el tema.

[\[más información\]](#)

---

## **Influenza and Pertussis Vaccination Among Pregnant Women and Their Infants' Close Contacts: Reported Practices and Attitudes**

24/02/2023

*O'Leary ST, Pyrzanowski J, Brewer SE, Barnard J, Beaty B, Donnelly M et al. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(11): 1244-9.*

A pesar de la recomendación de la estrategia del nido

(vacunación de embarazadas y sus contactos), la cobertura ha sido muy baja en EEUU (11% durante 2008-9). El objetivo del trabajo es describir la vacunación frente a la gripe y tos ferina en embarazadas así como sus contactos estrechos y las variables que se asocian con dicha vacunación.

Se realizó una encuesta entre febrero y abril de 2013 de 613 puérperas de 9 clínicas obstétricas de Colorado (EEUU); se evaluó la vacunación de las puérperas y sus contactos. Se recogieron una serie de variables y se midió la asociación de estos factores con la vacunación de dTpa y gripe definida como la vacunación de la madre y al menos un contacto.

La tasa de respuesta fue del 45%; se observaron diferencias entre respondedoras y no respondedoras (tenían más frecuentemente un médico de atención primaria además de su ginecólogo, 57 vs 46%, se habían vacunado de gripe con mayor frecuencia en la temporada anterior, 52 vs 38%, y vacunado con dTpa desde 2005, 31 vs 15%). Un 67% de las respondedoras informaron haber recibido ambas vacunas (74% gripe y el 86% dTpa desde 2005); el 61% de las madres informaron que al menos un contacto estrecho del recién nacido se había vacunado de gripe y el 67% de dTpa. Los niños con madres vacunadas de gripe, presentaron una media de 2,8 contactos vacunados de gripe vs. 0,9 contactos en las madres no vacunadas (diferencias significativas). Respecto a la dTpa el número de contactos vacunados fue de 2,4 (madre vacunada) y 0,8 (madre no vacunada). El 25% notificó la vacunación propia y de todos los contactos frente a gripe y otro 25% frente a tos ferina pero únicamente el 14% frente a ambas vacunas. La barrera más percibida fue referente a la seguridad de la vacuna (hasta 46% presentó preocupación al respecto). La recomendación del obstetra, percepción alta del beneficio, percepción baja de las barreras y percepción de susceptibilidad ante la enfermedad se asociaron con la vacunación. La comunidad latina presentó una menor vacunación frente a dTpa.

Los autores concluyen que la vacunación materna y la

recomendación del obstetra están asociadas con la aceptación de la estrategia del nido. Para conseguir mejorar la aceptación de esta estrategia se debería focalizar en conseguir unas recomendaciones potentes de los sanitarios que atienden a la mujer, aumentar el conocimiento materno del riesgo de la enfermedad, de los beneficios de la vacunación y abordar las barreras identificadas.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran la baja tasa de respuesta y el diferente perfil de respondedoras y no respondedoras que podría haber sesgado el resultado del mismo.

[\[mas información\]](#)