

The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial

11/10/2017

Rouphael N, Paine M, Mosley R, Henry S, McAllister D, Kalluri H et al. The Lancet published on line June 27, 2017

Ensayo clínico fase I aleatorio, parcialmente ciego, controlado con placebo de una vacuna antigripal administrada mediante parches con microagujas, llevado a cabo en la Universidad de Emory (Georgia) para conocer su seguridad, aceptabilidad e inmunogenicidad en adultos inmunocompetentes sin patologías cutáneas de entre 18 a 49 años, durante la temporada gripal 2014-2015. Se distribuyeron en cuatro grupos 100 participantes para recibir una dosis de vacuna antigripal conteniendo 18 mcgs de hemaglutinina de H1N1, 17 de H3N2 y 15 de hemaglutinina B mediante: a) parche de microagujas, b) intramuscular, c) placebo mediante parches, y d) vacuna inactivada mediante parches autoadministrada por el sujeto. No se registraron efectos adversos graves relacionados con la vacunación ni aparición de enfermedades crónicas. Entre los vacunados la incidencia de efectos adversos solicitados y no solicitados fue similar. La reactogenicidad fue leve y transitoria y los síntomas más comunes fueron dolor local tras

la administración intramuscular y eritema y prurito tras la vacunación mediante la aplicación de parches cutáneos. Los GMT's fueron similares al día 28 entre el parche administrado por el sanitario y la intramuscular para la cepa A/H1N1, la H3N2 y la B. Se alcanzaron títulos similares en aquellos que se autoadministraron la vacuna cutánea. Los porcentajes de seroconversión fueron en el día 28 significativamente superiores tras la recepción de parches cutáneos en relación a la recepción de placebo y fueron similares tras la administración intramuscular. Los autores concluyen que esta vía de administración de la vacuna antigripal supone una innovación tecnológica con el potencial de mejorar las técnicas actuales de vacunación y de reducir los costes asociados a la vacunación.

[más información]

Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16. A test-negative study in children

11/10/2017

Valdin H, Bégué R. Vaccine available on line 29 June 2017

Estudio de efectividad de distintas vacunas antigripales utilizando el diseño de casos y controles test negativo en las temporadas 2013-14 a 2015-16 en niños de 1 a 17 años con muestras respiratorias remitidas a un hospital norteamericano. Los niños fueron agrupados en grupos de edad: 1 a 4 años y de 5 a 17. Se enrolaron en el estudio 6779 en las tres

estaciones. Globalmente, el 27.2% recibió una vacuna antigripal (87.1% vacuna inactivada trivalente o tetravalente, VI3 y VI4, y el 12.9% la vacuna atenuada tetravalente, VA4. Resultaron positivos para el virus gripal el 15.6% de los que 77.9% lo fueron para el tipo A. La vacuna VI3 fue de uso mayoritario en 2013-14 y la vacuna VI4 en las otras dos temporadas. Ambas vacunas inactivadas tuvieron efectividad comparable en las tres estaciones (60%, 57% y 53%) y se comportaron de manera similar frente a los tipos gripales A y B en los dos grupos de edad. La vacuna atenuada no funcionó bien frente a la gripe A en las tres temporadas (15%, 37% y 48%) pero su comportamiento fue mejor para el virus B (100%, 56% y 100%), especialmente en los niños de 5 a 17 años con una efectividad combinada del 100% (IC 95%: 55-100). Los autores concluyen que la vacuna antigripal mostró una efectividad modesta pero mantenida en las tres temporadas y que el cambio de tres a cuatro antígenos en la vacuna inactivada no modificó la efectividad vacunal. En cambio la vacuna atenuada tetravalente no se comportó tan bien como la inactivada excepto para el virus gripal B. Sus hallazgos se encuentran en sintonía, aunque con algunas diferencias en cuanto al tipo B, con los obtenidos por los CDC norteamericanos. Enfatizan la importancia de la naturaleza regional de la gripe y la necesidad de vigilancia local al margen de la estatal.

[más información]

**Epidemiological and
serological investigation**

into the role of gestational maternal influenza virus infection and autism spectrum disorders

11/10/2017

Mahic M, Che X, Susser E, Levin B, Reichborn-Kjennerud T, Magnus P et al. mSphere 2017;2:e00159-17

Al ser no concluyentes los datos de la literatura acerca de la vacunación de la madre durante la gestación y el riesgo de trastornos del espectro del autismo (TEA), los autores obtuvieron información de los cuestionarios y de las muestras de la Autism Birth Cohort que es una cohorte prospectiva de nacimientos que incluyen a madres, padres y su descendencia reclutados en Noruega entre 1999 y 2008. Mediante esos cuestionarios, las derivaciones y los enlaces al Norwegian National Patient Registry, identificaron 338 madres de niños con TEA y 348 controles apareados de los que se habían obtenido muestras sanguíneas de mitad del embarazo y del postparto para serología gripal para los virus gripales circulantes durante el periodo estudiado. Para estimar el riesgo de TEA, los datos se combinaron para definir el estado serológico e integrarlos con los autorreportes de enfermedad de tipo gripal. Encontraron que ni la gripe A ni la B se asociaron con un incremento del riesgo de TEA. La integración de los reportes de síntomas de enfermedad gripal con la serología mostraron un aumento del riesgo en mujeres seropositivas sintomáticas ($p < 0.05$) pero al compararlas con mujeres seronegativas asintomáticas no existió significación estadística (OR ajustado de 1.93 con IC 95%: 0.95-3.89 con $p = 0.0068$). Aunque el azar podría explicar estos hallazgos, la magnitud de la potencial asociación podría ser de importancia biológica y la exclusión de los hallazgos podría resultar en

un fallo de detección de una asociación. Los autores concluyen que aunque la evidencia serológica de la infección gripal durante la gestación no se asocia con riesgo de TEA, la serología positiva bona fide y los síntomas gripales en la gestante no pueden con carácter definitivo descartarse que supongan un factor de riesgo.

[más información]

Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age and older

11/10/2017

Dunkle L, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal K, Muse D, Callahan J et al. N Eng J Med 2017;376:2427-2436

Ensayo clínico fase III-IV multicéntrico, doble ciego y aleatorio para conocer la eficacia de una vacuna recombinante tetravalente frente a la gripe estacional confirmada por PCR en personas de 50 o más años de los Estados Unidos. El estudio tuvo lugar en la temporada 2014-2015 que se caracterizó por un mismatch antigénico entre la vacuna y la cepa circulante respecto al subtipo A/H3N2 que fue el virus predominante en esa temporada. La vacuna contenía 45 mcgs de hemaglutinina (RIV-4) y la compararon con la inactivada tetravalente con 15 mcgs de hemaglutinina (TIV-4). Se reclutaron 9003 participantes de los que 8855 recibieron vacuna antigripal y 8604 completaron el protocolo de estudio. En los receptores de RIV-4 la tasa de ataque de gripe confirmada fue del 2.2% (96 de 4303 participantes) en el análisis por protocolo y del 2.2% (96 en 4427) en el análisis de intención de tratar. Por su

parte la tasa de ataque con la vacuna TIV-4 fue del 3.2% (138 de 4301) por protocolo y del 3.1% (138 de 4428) según la intención de tratar. Por protocolo la probabilidad de enfermedad gripal fue un 30% inferior con la vacuna recombinante respecto de la convencional. La eficacia relativa frente a cada cepa gripal fue mayor para los tipos A en los que recibieron vacuna recombinante y sin diferencias respecto a los tipos B. Tras definir las limitaciones del estudio (no aporta datos de eficacia absoluta, escasa "n" para analizar eficacia frente a tipos gripales y en subgrupos poblacionales, inclusión de una sola temporada gripal), los autores concluyen que la vacuna recombinante en la que la hemaglutinina es expresada en células de insecto infectadas por baculovirus es más efectiva que la vacuna convencional en una temporada con mismatch antigénico de A/H3N2.

[más información]

Effect of previous and current vaccination against influenza A (H1N1)pdm09, A(H3N2), and B during the postpandemic period 2010-2016 in Spain

11/10/2017

Gherasim A, Martínez-Baz I, Castilla J, Pozo F, Larrauri A. PLOS ONE 12(6):e0179160

Debido a la existencia de recientes publicaciones que ponen de manifiesto que el efecto protector de la vacuna antigripal puede verse influido por la vacunación en temporadas gripales previas, los autores llevan a cabo un estudio de casos y controles test negativo en mayores de nueve años, en la temporadas 2010-11 a 2015-16, en España, para estimar el efecto de la vacunación en la temporada y en la precedente en cuanto a la efectividad para H1N1, H3N2 y B. Se incluyeron 1206 casos de gripe confirmada por A/H1N1, 1358 de A/H3N2 y 1079 de B. La efectividad frente a H1N1 fue del 53% (IC 95%: 21-72) para los vacunados exclusivamente en la actual y del 50% (23-68), y para H3N2 del 71% (-43 a 52) y del 3% (-33 a 28) en los vacunados en la actual y en las temporadas previas, respectivamente. Resultados similares se obtuvieron para el tipo B con efectividades del 57% y del 56%. Los autores concluyen que a la vista de los resultados obtenidos no parece existir interferencias entre la vacunación en una temporada dada y la vacunación en la precedente, para los virus H1N1 y B, aunque puede existir una posible interferencia negativa para el subtipo A/H3N2.

[\[más información\]](#)

Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open label, multicentre, phase II

randomised study

11/10/2017

Beigel J, Tebas P, Elie-Turenne M, Bajwa E, Cairns Ch, Shohan S et al. Lancet Resp Med published on line May 15, 2017

Ensayo clínico fase II, aleatorio, abierto y multicéntrico en 29 hospitales universitarios de los Estados Unidos para evaluar la seguridad y eficacia de plasma antigripal procedente de donantes humanos conteniendo títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinina de 1:80 o superiores frente a la cepa infectante. La población del estudio fueron niños y adultos hospitalizados (incluidas embarazadas) con gripe grave A o B que recibieron dos unidades o su equivalente pediátrico de plasma antigripal más cuidados estándar, y se comparó con aquellos que solo recibieron este último. Entre 2011 y 2013 se reclutaron 113 participantes, seleccionándose 98. De los que tuvieron gripe confirmada por PCR, 28 de 42 (67%) en el grupo de plasma normalizaron el status respiratorio (menos de 20 respiraciones por minuto o menos de 28-30 en niños) al día 28, mientras que en el otro grupo lo normalizaron 24 de 45 (53%) con $p=0.069$. El Hazard ratio ente ambos grupos fue de 1.71 (IC 95%: 0.96-3.06). Fallecieron seis participantes, uno del plasma y cinco del otro grupo (HR: 0.19 con IC 95%: 0.02-1.65 y $p=0.093$). El grupo de plasma tuvo una reducción no significativa de días de hospitalización (6 días versus 11 días con $p=0.13$), y de días en ventilación mecánica (0 días versus 3 días con $p=0.14$). Si fue significativa la reducción en efectos adversos graves (síndrome de distress respiratorio y accidentes cerebrovasculares) con $p=0.041$.

[más información]

Repeated vaccination does not appear to impact upon influenza vaccine effectiveness against hospitalizations with confirmed influenza

11/10/2017

Cheng A, Macartney K, Waterer G, Kotsimbos T, Kelly P, Blyth C et al. *Clin Infec Dis* 2017;64:1564-1572

Debido a recientes estudios que reportaban un impacto negativo de las vacunaciones antigripales administradas con carácter repetido en relación a la efectividad vacunal, que generan la consiguiente incertidumbre especialmente en aquellos sujetos de alto riesgo, los autores plantean un estudio observacional de casos y controles en Australia utilizando un programa centinela de vigilancia hospitalaria de complicaciones derivadas de la gripe, en el que los casos eran personas de más de nueve años ingresados por gripe confirmada por PCR y los controles eran personas con enfermedad aguda respiratoria con pruebas negativas para la gripe. La efectividad de la vacuna se midió mediante la fórmula $1 - \text{odds ratio ajustada de la vacunación en casos comparada con los controles negativos}$. Entre 2010 y 2015 fueron hospitalizados 6223 casos y 6505 controles. Tras la estratificación por quintiles del score de propensión, lugar y año, la efectividad fue del 43% (IC 95%: 37 a -49). La efectividad fue del 51% (IC 95%: 45-57) en los vacunados en la temporada actual y en la previa, del 33% (IC 95%: 17-47) en la temporada actual y del 35% (IC 95%: 21 a -46) en los vacunados solamente en la temporada previa. Se obtuvieron resultados similares al comparar por tipos/subtipos

de virus gripal. A la vista de los resultados, los autores concluyen que la vacunación en la actual temporada y en la previa se asocia con una efectividad mayor de la vacuna frente a hospitalizaciones que la vacunación en una única temporada, lo que en definitiva refuerza las políticas de vacunación anual, especialmente en aquellos de alto riesgo.

[\[más información\]](#)

Efficacy of maternal influenza vaccination against all-cause lower respiratory tract infections hospitalizations in young infants: results from a randomized controlled trial

11/10/2017

Nunes M, Cutland C, Jones S, Downs S, Weinberg A, Ortiz J et al. Clin Infect Dis published 29 May 2017

Una vez demostrado que la vacuna antigripal administrada a la embarazada protege al lactante frente a la gripe confirmada por laboratorio, los autores aprovechan un ensayo clínico fase III realizado en Sudáfrica en 2011-12 para evaluar el efecto de la vacunación materna en las hospitalizaciones de los menores de seis meses por infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IATRI) de cualquier etiología,

basándose en la hipótesis de que la infección gripal puede predisponer a infecciones bacterianas subsecuentes que pudieran acabar en neumonías. El estudio incluyó a 1026 niños nacidos de vacunadas y 1023 de no vacunadas. Se registraron 52 hospitalizaciones por IATRI con una edad media de 72 días. La incidencia (por 1000 niños/mes) fue inferior en los de madre vacunada (19 casos, 3.4 con IC 95%: 2.2-5.4) comparado con los placebo (33 casos, 4.3 con IC 95%: 4.3-8.5) con una $p=0.050$. 30 hospitalizaciones lo fueron en los primeros noventa días de vida, 9 en vacunados (3.0 con IC 95%: 1.6-5.7) y 21 en el grupo placebo (7.0 con IC 95%: 4.6-10.8), con una ratio de tasas de incidencia de 0.43 (IC 95%: 0.19-1.93) para una eficacia vacunal del 57.5% ($p=0.032$). La incidencia de IATRI fue similar en vacunados respecto de placebo para lactantes de tres o más meses. Los autores concluyen que la vacunación antigripal materna en la gestante disminuye las hospitalizaciones durante los tres primeros meses lo que sugiere una posible protección frente a infecciones bacterianas secundarias por *S pneumoniae*, *H influenzae* tipo b y *S aureus*, principalmente.

[\[más información\]](#)

Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against

seasonal influenza: implications for policy

11/10/2017

Yin K, Heywood A, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, Macartney K. Clin Infect Dis published 05 May 2017

Al objeto de comprobar si la vacunación universal frente a la gripe estacional en la infancia es una solución potencial para reducir la carga global de gripe en la comunidad, los autores llevan a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis de las publicaciones que recojan este aspecto en vacunados de seis meses a 17 años. Incluyeron treinta estudios de los que catorce (incluyendo un ensayo clínico aleatorio, ECA) utilizaron vacuna intranasal atenuada, once (incluyendo siete ensayos clínicos aleatorios) con vacuna inactivada y cinco (incluyendo un ensayo clínico aleatorio) con ambos tipos de vacuna. Veinte de los treinta estudios reportaron efectividad significativa de protección indirecta (EPI) con estimaciones oscilantes entre el 4% y el 66%. La meta-regresión sugirió que lo estudios de mayor calidad y/o lo suficientemente amplios era más probable que reportaran EPI significativa. En el meta-análisis de seis ECA, se encontró EPI significativa frente a gripe confirmada por laboratorio, en uno referido a comunidades cerradas donde se vacunaba a escolares. También se detectó EPI significativa en un amplio ensayo clínico no completamente aleatorio y en tres estudios ecológicos con una "n" superior a 10.000 (de los que uno generó una EPI del 36% en mortalidad asociada a gripe en personas de edad japonesas, tras la vacunación escolar. Los datos de EPI en otros lugares eran heterogéneos y carecían del poder estadístico como para extraer conclusiones firmes. Los autores concluyen que la evidencia disponible sugiere que la vacunación infantil a gran escala confiere protección indirecta en algunos lugares/ámbitos, pero no en todos, por lo que son necesarios estudios a gran escala que permitan cuantificar mejor la

protección.

[\[más información\]](#)

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

11/10/2017

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.

[\[más información\]](#)