

Vacunación materna contra la tos ferina y sus efectos en la respuesta inmune de bebés de hasta 12 meses en los Países Bajos: un ensayo abierto, paralelo, controlado y aleatorizado

07/07/2019

Barug D, Pronk I, van Houten M et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infectious Disease* 2019;19:392-401

Ensayo clínico controlado y aleatorio llevado a cabo en madres embarazadas-hijos holandeses que recibieron la **vacuna Tdap** entre las semanas 30 y 32 de embarazo, mientras que sus hijos recibieron las vacunas de la primoinmunización en régimen 2+1 a los 3, 5 y 11 meses.

El objetivo era estudiar la respuesta inmune y por otra parte compararla con datos históricos del calendario holandés que vacuna a los 2, 3, 4 y 11 meses. Formaron parte del ensayo 58 gestantes en el grupo Tdap y 60 en el control (recibieron la vacuna en las 48 horas tras el parto). Los anticuerpos específicos frente a la tosferina fueron superiores a los de los controles tanto en el cordón como a los tres meses y mayores también con los presentes a los dos meses (inicio del calendario holandés).

Tras la primovacunación la concentraciones de anticuerpos para

TP, FHA y PRT fueron significativamente menores en todos las extracciones sanguíneas, inclusive las obtenidas después de la dosis de recuerdo, en los hijos de madres vacunadas.

Una editorial acompañante enfatiza en la persistencia de un efecto blunting a pesar de comenzar la vacunación a los tres meses, pero a cambio se consigue una buena respuesta por mayor madurez inmune y a menor coste al eliminar una dosis y dejar espacio para alguna vacuna adicional. No obstante, para llegar a esta situación tendríamos que tener garantizada una cobertura muy alta en la embarazada y sería de difícil implantación en países de baja renta. Por otra parte la inmunogenicidad es similar con regímenes 2+1 o 3+1.

Vacunación materna contra la tos ferina y sus efectos en la respuesta inmune de bebés de hasta 12 meses en los Países Bajos: un ensayo abierto, paralelo, controlado y aleatorizado

Impulsar la vacunación a los adolescentes con vacunas contra la tos ferina acelular que contienen toxina de tos ferina recombinante o químicamente inactivada: un ensayo clínico aleatorizado

07/07/2019

Blanchard Rohner G, Chatzis O, Chinwangso P et al. Boosting

teenagers with acellular pertussis vaccines containing recombinant or chemically inactivated pertussis toxin: a randomized clinical trial. *Clinical Infectious Disease* 2019;68:1213-1222

Ensayo clínico diseñado para conocer la respuesta inmune en adolescentes, que recibieron a lo largo de su vida **vacunas acelulares de tosferina**, a una vacuna cuyo componente de toxina pertussis era recombinante detoxificada genéticamente (rTP), y poder compararla con la generada por la vacuna convencional Tdap.

Los 62 voluntarios de entre 11 y 15 años recibieron en un brazo rTP (contenido de 5 microgramos) y en otro Td y el otro grupo recibió la vacuna convencional con un contenido de 8 microgramos de toxina pertussis. La respuesta inmune se midió basalmente, a los 28 y a los 365 días. A los 28 días los GMC eran significativamente mayores en el grupo aP recombinante, al igual que a los 365 días. No obstante, el descenso en los títulos de anticuerpos fue muy acusado, por lo que es poco probable que una dosis de esta vacuna sea capaz de superar la limitada inmunogenicidad y la corta duración de la efectividad de la nueva vacuna en adolescentes que recibieron priming con vacuna acelular.

Los autores, aun con los buenos resultados observados, se plantean que es lo que ocurrirá en países occidentales una vez que se vayan sumando cohortes de adultos jóvenes y embarazadas que recibieron vacuna acelular en las series primarias. Una posible solución que apuntan es la de administrar repetidamente dosis de la vacuna recombinante pero sin Td asociada o combinarla con adyuvantes que estimulen las respuestas Th1 y Th17.

[Impulsar la vacunación a los adolescentes con vacunas contra la tos ferina acelular que contienen toxina de tos ferina recombinante o químicamente inactivada: un ensayo clínico aleatorizado](#)

Evaluación de brechas en la vacunación contra la tosferina prenatal para aumentar la cobertura

07/07/2019

Janagaraj P, Gurusamy P, Webby R. Current antenatal pertussis vaccination guidelines miss preterm infants: an epidemiological study from the Northern Territory. Aust N Z J Obstet Gynecol E pub ahead of print 2018 Sept 26

El programa de **vacunación frente a la tosferina** en Australia recomienda la **vacunación de la embarazada** a las 28 semanas de gestación.

El objetivo del estudio poblacional y transversal, que incluye a todos los nacidos viables desde la semana 24 de gestación en los hospitales públicos y a lo largo de 2016, es determinar la cobertura de vacunación y los potenciales factores socio-demográficos asociados que la afecten en los “Territorios del Norte” de ese país.

Se registraron 3392 nacimientos viables con una cobertura de vacunación del 48.9%, siendo mayor en las madres de menos de 35 años (aOR: 1.26 con IC 95%: 1.035-1.52). La cobertura de los prematuros fue del 0% para los extremos (24 a 27 semanas), 18.86% para los muy pretérmino (28 a 32 semanas) y del 39.8% para los moderados (33 a 36 semanas), para una cobertura global del 33.5% para todos los niños nacidos prematuramente. Los nacidos a término tuvieron dos veces más de posibilidades de que sus madres hubieran recibido la vacuna Tdap durante la gestación (aOR: 1.957 con IC 95%: 1.53-2.50).

Los autores concluyen que un porcentaje alto de prematuros (66.5%) no se beneficiaron de la vacunación de la embarazada, por lo que al ser impredecible la fecha de parto, se debería revisar la seguridad y aceptabilidad de la vacunación en el segundo trimestre, como por ejemplo a partir de la semana 20 de gestación.

[Evaluación de brechas en la vacunación contra la tos ferina prenatal para aumentar la cobertura](#)

La seguridad de la vacunación contra la gripe y la tos ferina en el embarazo en una cohorte de parejas materno-infantiles de Australia, 2012-2015: el estudio FluMum

07/07/2019

McHugh L, Marshall H, Perrett K et al. The safety of influenza and pertussis vaccination in pregnancy in a cohort of Australian mother-infant pairs, 2012-2015: the FluMum study. *Clinical Infectious Disease* 2019;68:402-408

Estudio prospectivo de cohortes llevado a cabo en Australia (FluMum) entre 2012 y 2015 al objeto de evaluar la asociación entre una serie de efectos adversos perinatales (prematuridad, bajo peso al nacimiento y pequeño para edad gestacional) en

nacidos vivos según **vacunación antigripal materna** y trimestre del embarazo en el que lo recibió y, utilizando un subgrupo de la cohorte anterior, evaluar la asociación entre esos efectos y la vacunación frente a la tosferina reportada por la embarazada.

Participaron en el estudio 8827 personas y se observó que las embarazadas que habían recibido **vacuna antigripal inactivada** no tenían un riesgo elevado de efecto adverso perinatal, en relación con las no vacunadas: prematuridad (hazard ratio 1.10 con IC 95%: 0.92-1.31), bajo peso al nacer (HR: 1.05 con IC 95%: 0.76-1.44) y pequeño edad gestacional (HR: 0.99 con IC 95%: 0.86-1.15).

El riesgo no se modificó en función del trimestre de gestación en el que se recibió la vacuna. Los resultados fueron similares al ajustar para la **vacunación antitosferinosa en la gestación**.

Tras exponer las fortalezas del estudio, comentan las limitaciones (inclusión solo de nacidos vivos y estado de vacunación autorreportado), los autores piensan que su estudio contribuye a aportar evidencias de la seguridad de la vacunación durante el embarazo.

[La seguridad de la vacunación contra la gripe y la tos ferina en el embarazo en una cohorte de parejas materno-infantiles de Australia, 2012-2015: el estudio FluMum](#)

Un estudio confirma la disminución de la protección de la vacuna contra la tos ferina después de la primera década

07/07/2019

Investigadores canadienses han publicado en la revista *Vaccine* los resultados de un estudio poblacional de casos y controles para evaluar la **efectividad de la vacuna frente la tosferina** en esquema de tres dosis en el primer año, un recuerdo en el segundo y en la etapa preescolar y un último booster a los 14-16 años. Examinaron 1335 casos entre 2009 y 2015 y los compararon con 5340 controles apareados y comprobaron como la efectividad se mantenía alrededor del 90 % hasta los 8-9 años para descender al 49% a los 12-13 años. Ascendía la efectividad, pero no hasta las cifras alcanzadas en los menores de nueve años, hasta llegar a un 76%.

[Un estudio confirma la disminución de la protección de la vacuna contra la tos ferina después de la primera década](#)

Efectividad de la vacuna contra la tos ferina

Carga de niños hospitalizados con tos ferina en Canadá en

la era de la vacuna aceluar contra la tos ferina, 1999-2015.

07/07/2019

Abu-Raya B, Bettinger J, Vanderkooi O et al. Burden of children hospitalized with pertussis in Canada in the acellular pertussis vaccine era, 1999-2015. *Journal Pediatrics Infectious Disease Soc E* Pub ahead of print December 8, 2018

Al ser importante el disponer con carácter poblacional de la carga de enfermedad pediátrica por tosferina, los autores, describen la epidemiología específica por edades y las tasas de morbimortalidad en niños hospitalizados como consecuencia de la enfermedad en Canadá a lo largo de 17 años en la era del uso de la **vacuna acelular de la tosferina**.

Incluyeron a los casos (confirmados, epidemiológicamente relacionados o probables en los menores de 16 años ingresados en uno de los doce hospitales terciarios del país entre 1999 y 2015. Globalmente se incluyeron 1402 pacientes siendo los menores de dos meses los que tuvieron mayores incidencias medias anuales de ingresos y de estancias en cuidados intensivos (116.40 con IC 95% de 85.32-147.49 y 33.48 con IC95% de 26.35-40.62), respectivamente. La proporción global de niños que precisaron cuidados intensivos fue del 25.46%, siendo mayor en los de menos de dos meses (37.90%). Se registraron en el periodo un total de 21 fallecimientos. Los factores de riesgo para ingreso en intensivos fueron edad menor a 16 semanas, prematuridad, encefalopatía y un diagnóstico confirmado de tosferina, y para fallecimiento una edad menor a cuatro semanas, prematuridad y sexo femenino.

Los autores, a la vista de sus resultados, concluyen que la vacunación de la gestante tiene el potencial de reducir esta

alta carga de enfermedad.

[Carga de niños hospitalizados con tos ferina en Canadá en la era de la vacuna acelular contra la tos ferina, 1999-2015.](#)

Asociación entre la inmunización con Tdap en el tercer trimestre y la concentración de anticuerpos contra la tos ferina neonatal

07/07/2019

Healy M, Rench M, Swaim L et al. Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA* 2018;320:1464-1470

Estudio de cohortes, observacional, prospectivo llevado a cabo entre 2013 y 2014 en Houston con el objetivo de determinar las concentraciones de anticuerpos frente a toxina pertussis en cordón umbilical de neonatos nacidos de madres vacunadas/no vacunadas con Tdap durante el embarazo para conocer cuál es el momento óptimo de vacunación para maximizar la transferencia transplacentaria de anticuerpos.

626 madres participaron en el estudio con una edad de 29.7 años. 312 recibieron la vacuna Tdap a una edad gestacional media de 31.2 semanas (27.3 a 36.4) y 314 no recibieron la vacuna. Los GMT's de cordón del grupo Tdap fueron de 47.3 mUI/mL y de 12.9 en el de no vacunadas, con una ratio de 3.6

(IC 95%: 3.1-4.2). Un mayor número de neonatos expuestos a Tdap tenían concentraciones de anticuerpos iguales o superiores a 15 mUI/mL (86% vs 37%), a 30 mUI/mL (72% vs 17%) o a 40 mUI/mL (59% vs 12%), con $p < 0.001$ para cada análisis. Los GMT's fueron máximos cuando la vacuna se administró entre las semanas 27 y 30 para ir decayendo posteriormente. El pico se alcanzó en la semana 30.

Tras exponer las limitaciones: estudio observacional, estudio exploratorio y ausencia de muestras de suero pre y postvacunación en embarazadas y ausencia de vacunación en el segundo trimestre de embarazo, los hallazgos de los autores corroboran lo encontrado en estudios similares.

[Asociación entre la inmunización con Tdap en el tercer trimestre y la concentración de anticuerpos contra la tos ferina neonatal](#)

Persistencia del anticuerpo, seguridad e inmunogenicidad de una segunda dosis de refuerzo nueve años después de una primera vacuna de refuerzo con un antígeno

reducido difteria-tétanos-vacuna contra la tos ferina (Tdap) en adultos

07/07/2019

Brandon D, Kimmel M, Kuriyakose Sh et al. Antibody persistence and safety and immunogenicity of a second booster dose nine years after a first booster vaccination with a reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2018;36:6325-6333

Ensayo clínico de extensión fase III multicéntrico llevado a cabo en adultos americanos que fueron seguidos durante cinco o diez años tras recibir una dosis de **vacuna Tdap** conteniendo tres antígenos de pertussis (Tdap-B) o de cinco antígenos (Tdap-A). Los voluntarios de ambos grupos y los nuevos reclutados (controles) recibieron otra dosis de vacuna Tdap de tres componentes. Midieron la persistencia de anticuerpos a los 5 y 9 años y la seguridad en el grupo Tdap-B a los 9 años. Reclutaron a 1257 personas en el año cinco y 809 en el año nueve. Las tasas de seroprotección para difteria y tétanos en los dos grupos Tdap fueron del 98.4% y del 98.0% a los cinco años y del 98.3% del 98.1% a los nueve, respectivamente. Para los antígenos de tosferina, se observaron concentraciones de anticuerpos por encima de los niveles predeterminados del ensayo en el 76.6% (año cinco) y 84.9% (al año nueve) en los grupos Tdap. En el año 9 y al mes tras la dosis Tdap, se observaron similares tasas de seroprotección/seropositividad y GMT entre los grupos. No se demostró no inferioridad de las respuestas inmunes en ambos grupos Tdap al compararlos con el grupo control para difteria y tétanos y para una serie de tres dosis de vacuna DTPa en cuanto a antígenos de tosferina.

Los autores concluyen que una segunda dosis de vacuna de tres componentes administrada en adultos, nueve años después de una

primera dosis en segura e inmunógena.

Persistencia del anticuerpo, seguridad e inmunogenicidad de una segunda dosis de refuerzo nueve años después de una primera vacuna de refuerzo con un antígeno reducido difteria-tétanos-vacuna contra la tos ferina (Tdap) en adultos

Seguridad de la vacuna Tdap en embarazadas de Nueva Zelanda

07/07/2019

Griffin J, Yu L, Watson D et al. Pertussis immunization in pregnancy safety study: a retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine* 2018,36:5173-5179

Desde 2013 se ofrece en Nueva Zelanda la **vacuna Tdap** con carácter gratuito a todas las gestantes entre 28 y 38 semanas como parte de un programa de escala nacional.

Los autores diseñan un estudio observacional retrospectivo para evaluar la **seguridad de la vacuna Tdap** utilizando bases de datos administrativas. La cohorte de 2013 se compuso de 68550 gestantes de las que se vacunaron 8178 (11.9%) y no recibieron la vacuna 60372 (88.1%).

Se encontró que el uso de la vacuna Tdap en el embarazo no se asoció con incrementos en la tasa de desenlaces primarios (pretérmino, preeclampsia, eclampsia, hipertensión, restricción al crecimiento fetal o hemorragia postparto). La vacuna tampoco provocó incremento de otros desenlaces

secundarios (diabetes gestacional, sangrado, desprendimiento de placenta, parto prematuro, distress fetal, corioamnionitis o fiebre durante o postparto).

Lo más llamativo de los hallazgos fue el incremento significativo de ingresos hospitalarios por trastornos de la lactancia (agalactia o hipogalactia) tanto en los modelos ajustados como en los no ajustados. En el modelo ajustado las vacunadas tenían 1.6 veces más de hospitalización (IC 95%: 1.15-2.33). Esta asociación debe interpretarse con cautela y es muy probable que se deba a factores residuales de confusión.

Es probable, por otra parte, que las mujeres vacunadas (desproporcionadamente de más edad, de etnia europea, de mayores ingresos económicos y con más posibilidades de haber recibido cuidados prenatales) tengan distintos patrones de consulta con el sistema sanitario respecto de las no vacunadas.

[Estudio de cohorte retrospectivo sobre la seguridad de la vacuna Tdap en mujeres embarazadas](#)

MenACWY-TT es inmunogénico cuando se administra de forma conjunta con Tdap y AS04-

HPV16 / 18 en niñas y mujeres jóvenes: resultados de un ensayo aleatorizado de fase III

07/07/2019

Rivera L, Chanthavanich P, Pöder A et al. MenACWY-TT is immunogenic when co-administered with Tdap and AS04/HPV16/18 in girls and young women: results from a phase III randomized trial. *Vaccine* 2018;36:3967-3975

Ensayo clínico fase IIIB en 1300 mujeres sanas de 9 a 25 años que fueron aleatoriamente asignadas a recibir las siguientes vacunas: a) MenACWY-TT en mes 0 y AS04/HPV16/18 en los meses 1, 2 y 7; b) MenACWY-TT y AS04/HPV16/18 en mes 0 y AS04/HPV16/18 en los meses 1 y 6; c) AS04/HPV16/18 en meses 0, 1 y 6; d) MenACWY-TT, Tdap y AS04/HPV16/18 en el mes 0 y AS04/HPV16/18 en los meses 1 y 6, y e) Tdap y AS04/HPV16/18 en mes 0 y AS04/HPV16/18 en los meses 1 y 6.

EL objetivo era medir la inmunogenicidad para comprobar si existía interferencia inmune en la coadministración, además de la seguridad.

Encontraron que la respuesta inmune tras la coadministración de AS04/HPV16/18 y MenACWY-TT no fue inferior a la de las dos vacunas en administración separada. La administración simultánea de MenACWY-TT, MenACWY-TT y Tdap no fue inferior a la de MenACWY-TT administrada en solitario o a la coadministrada con Tdap con AS04/HPV16/18, para todos los antígenos vacunales, excepto para los de la tosferina (toxina pertussis, FHA y pertactina). Tras la vacunación, más del 89.5% de los participantes alcanzaron niveles de anticuerpos por encima del umbral pre-especificado para todos los

antígenos. Respecto a la seguridad no se detectó nada reseñable.

Los autores concluyen que en adolescentes se pueden administrar simultáneamente las tres vacunas estudiadas.

[MenACWY-TT es inmunogénico cuando se administra de forma conjunta con Tdap y AS04-HPV16 / 18 en niñas y mujeres jóvenes: resultados de un ensayo aleatorizado de fase III.](#)