

# Intervalos largos entre dos dosis de vacunas contra el VPH y la magnitud de la respuesta inmune: un análisis post hoc de dos ensayos clínicos

Gilca V, Sauvageau Ch, Panicker G et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post-hoc analysis of two clinical trials. *Hum Vacc Immunother* posted on line 24 April 2019

Estudio comparativo con datos ad hoc obtenidos de dos ensayos clínicos en el que se medían los títulos de anticuerpos frente a los genotipos de la **vacuna del papilomavirus humano** obtenidos a los seis meses de la segunda dosis o entre los tres y los ocho años en niñas y niños de nueve a catorce años.

Ambos ensayos los llevó a cabo el mismo equipo, con las mismas técnicas de laboratorio (ELISA). Uno de ellos estudiaba 173 personas de nueve a diez años que recibieron dos dosis de la vacuna de nueve genotipos con un intervalo de seis meses y en el segundo se incluían 31 niñas que recibieron una dosis de vacuna tetravalente con 9 a 14 años y un recuerdo de la de nueve genotipos de tres a ocho años más tarde (media de 5.4 años).

Encontraron que a pesar de las amplias diferencias entre las dos dosis, el 100% eran seropositivos a los cuatro tipos vacunales con ambas vacunas, con GMT's comparables antes de recibir la segunda dosis. Tras la recepción de esta última, los GMT's aumentaron en 40 a 91 veces para los de intervalos

de seis meses y entre 60 y 82 para los de intervalo de 3 a 8 años.

Los autores sugieren que sus hallazgos pueden ser de utilidad para planificar los esquemas de vacunación en los preadolescentes cuando por motivos logísticos o de cualquier otra índole (desabastecimientos o en la transición a esquemas de dosis única) haya que aumentar el intervalo convencional de seis meses.

[Intervalos largos entre dos dosis de vacunas contra el VPH y la magnitud de la respuesta inmune: un análisis post hoc de dos ensayos clínicos](#)

---

## [\*\*Brote de sarampión en el área urbana de Gotemburgo, Suecia, de 2017 a 2018: baja carga viral\*\*](#)

Sundell N, Dotewall L, Sansone M et al. Measles outbreak in Gothenburg urban area, Sweden, 2017 to 2018: low viral load in breakthrough infections. Euro Surveill.2019;24(17):pii=1900114

A raíz de un brote de sarampión en el área urbana de Gotenburgo (Suecia) acaecido entre diciembre 2017 y enero 2018, los autores plantean un estudio para conocer la carga de ARN vírico en nasofaringe y la clínica entre los casos *naive* (ni vacunados ni antecedentes de enfermedad) y los casos *breakthrough* (en aquellos que fueron vacunados previamente con al menos una dosis de triple vírica) en los casos

diagnosticados mediante técnicas de PCR en nasofaringe, orina o suero.

Adicionalmente diseñan una herramienta para clasificar los casos al objeto de que sirva de guía para la búsqueda de casos y para el control de la infección basada en la historia previa de vacunación y en la presencia de niveles detectables de IgG específica en suero de fase aguda. Se confirmaron 28 casos de sarampión con una media de 32 años, doce fueron clasificados como *naïve* y dieciséis como *breakthrough*. Con la clasificación provisional llegaron a identificar a catorce de estas últimas. Respecto a la clínica la única diferencia entre ambos grupos fue que los *naïve* tenían un *rash* generalizado y clínica de enfermedad grave y con mayor carga vírica en nasofaringe y en la orina y mayor intensidad de la tos, aunque en cinco de las *breakthrough* las PCR fueron negativas en orofaringe pero con alta avidéz de la IgG. Estas últimas no contagiaron a otros contactos.

Los autores proponen diferenciar ambos grupos mediante la determinación de la IgG al inicio del exantema y circunscribir el estudio de contactos en las *breakthrough* a los contactos domiciliarios y a los inmunodeprimidos.

[Brote de sarampión en el área urbana de Gotemburgo, Suecia, de 2017 a 2018: baja carga viral](#)

---

**Una tercera dosis de la vacuna contra el sarampión,**

# Las paperas y la rubéola para mejorar la inmunidad contra las paperas en adultos jóvenes

Kaajik P, Wijmenga-Monsuur A, van Houten M et al. A third dose of measles-mumps-rubella vaccine to improve immunity against mumps in young adults. *The Journal of Infectious Disease* 23 April 2019

Debido a los recientes **brotes de parotiditis** en países occidentales en adultos jóvenes que en su mayoría habían recibido una o dos dosis de vacuna con el componente Jeryl-Lynn, los autores plantean un estudio de intervención, longitudinal y prospectivo con 150 adultos holandeses de 18 a 25 años que entre octubre de 2016 y abril de 2017 recibieron una tercera dosis de vacuna triple vírica para evaluar la seguridad y las respuestas inmunes humorales.

Para conocer la trascendencia de las mediciones de anticuerpos como subrogados de protección se asumieron los niveles séricos previos a brotes epidémicos en personas con evidencia serológica de paperas (31) y de los no infectados (sin serología de evidencia de enfermedad) durante los brotes de 2009 a 2012. Se midieron los anticuerpos IgG y neutralizantes (FRNT) frente a la cepa vacunal y frente a la cepa G.

A las cuatro semanas tras la vacunación los niveles de anticuerpos aumentaron por un factor de 1.65, 1.34 y 1.35 para la IgG, FRNT frente a Jeryl-Lynn y FRNT frente a la cepa G, respectivamente. Los niveles de anticuerpos decayeron al año pero permanecieron por encima de los basales (factor de 1.37, 1.15 y 1.27). En base al valor de corte del parámetro

subrogado de protección estimado, permanecieron protegidos frente a la infección al año un número significativo de participantes respecto a la situación basal (91.3% para IgG, 85.8% para Jeryl-Lynn y 88.8% para la cepa G).

Como efectos adversos destacan los locales (17%), los sistémicos (33% y del tipo de tumefacción parotídea y artralgia que desaparecieron antes de la visita de los 28 días). Los autores concluyen que una tercera dosis puede ser una medida de intervención buena y segura para controlar los brotes de parotiditis.

[Una tercera dosis de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola para mejorar la inmunidad contra las paperas en adultos jóvenes](#)

---

## Gravedad y resultado de convulsiones febriles postvacunación

Deng L, Gidding H, Macartney K et al. Postvaccination febrile seizure severity and outcome. *Pediatrics* 2019;143(5):e20182120

Debido a lo frecuentes de las convulsiones febriles asociadas temporalmente con la recepción de vacunas, los autores comparan la gravedad y el desenlace de las que ocurren próximas al momento de la vacunación (hasta 48 horas después de la vacunación para vacunas inactivadas, 5 a 14 días para una atenuada y 0 a 14 para cualquier combinación de ambas,

PV) de aquellas que aparecen más tarde (convulsiones aparecidas fuera de los periodos anteriores, NPV), mediante un estudio prospectivo de cohortes en niños menores de seis años entre mayo de 2013 y junio de 2014 en hospitales australianos.

Estudiaron 1022 casos de primeras convulsiones con una edad media de 19.8 meses de las que el 6% eran PV. Al comparar los dos tipos de convulsiones no se encontró incremento del riesgo de hospitalizaciones de duración superior a un día (OR: 1.61 con IC 95%: 0.84-1.30), duración de la convulsión superior a los quince minutos (OR: 1.47 con IC: 0.73-2.98), ingreso en cuidados intensivos (OR: 0.72 con IC: 0.105.48), repetición de la convulsión en las 24 horas siguientes (OR: 0.80 con IC 95%: 0.34-1.89) o necesidad de tratamiento anticomicial al alta hospitalaria (OR: 1.81 con IC: 0.41-8.02). Fue más probable que los PV con una infección confirmada tuvieran un ingreso prolongado respecto a los que no la tenían.

Los autores concluyen que las convulsiones PV suponen una pequeña proporción de las convulsiones febriles que ingresan en los hospitales. sus datos son tranquilizadores en cuanto pueden ayudar a los clínicos respecto a las revacunaciones.

[Gravedad y resultado de convulsiones febriles postvacunación](#)

---

**Número estimado de casos de lesiones cervicales de alto grado diagnosticados en**

# mujeres de 18 o más años – Estados Unidos, 2008 y 2016

McClung N, Gargano J, Park I et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women – United States, 2008 and 2016. *MMWR* 2019;68:337-344

Los autores del trabajo, miembros de los CDC de los Estados Unidos, comparan las tasas de **neoplasia intraepitelial cervical** CIN de grado 2 o superior, CIN2+, entre 2008 y 2016 en mujeres de 18 o más años de los Estados Unidos.

En ese país se introdujo la vacuna en calendario a los 11-12 años en 2006 con una repesca hasta los 26 años. Hasta 2015 se utilizaba la vacuna tetravalente, a la que se añadió en 2016 la vacuna nonavalente. Las coberturas de vacunación en mujeres han ido aumentando y en las de 13 a 17 años en 2016 llegaba al 65.1% con una o más dosis y al 43.0% para tres dosis. A escala poblacional las tasas de CIN2+ cayeron en las de 18 a 24 años, pasando de 216.000 casos en 2008 a 196.000 en 2016, siendo atribuibles a los genotipos de la vacuna nonavalente el 76%.

Los autores concluyen que se trata de las primeras estimaciones de base poblacional y plantean tres limitaciones a su estudio. Los datos se extrapolan de la vigilancia de cinco comunidades por lo que no son representativos a escala nacional, los tipos de VPH en las de 40 o más años se basa en la distribución encontrada en mujeres de 30 a 39 años y en tercer lugar no se puede diferenciar plenamente los factores que están detrás de los cambios en las tasas de CIN2+, como el tipo de despistaje, el manejo de las lesiones y la vacunación. Un dato interesante es el aumento de casos en las mujeres de mayor edad, que puede ser debido al cambio de edad para la citología y a utilizar el test de HPV que es más sensible que la citología.

## Seguridad de una vacuna contra la hepatitis B en investigación de dos dosis, HBsAg-1018, con un adyuvante agonista del receptor 9 similar al de peaje en adultos

L8o8Huer R, McGuire D, Xing B et al. Safety of two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant in adults. *Vaccine* 2019;36:26042611

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29628151>

Evaluación de la **seguridad de dos dosis de la vacuna frente a la hepatitis B, HBsAg-1018 HepLisav-B**, comparada con tres dosis de la vacuna convencional Engerix analizando post hoc datos de tres ensayos clínicos pivotaes aleatorios, doble ciego, controlados y multicéntricos, que incluyen 13.232 personas con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años.

La vacuna contiene antígeno de superficie del virus junto a un adyuvante consistente en un agonista de los receptores 9 toll-



like (CpG-ODN) y se administró en régimen de dos dosis separadas por cuatro semanas. Respecto a la seguridad, las reacciones locales, los efectos adversos atendidos médicamente y los episodios autoinmunes de nuevo comienzo, estaban balanceados entre ambos grupos, al igual que los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos frente a la doble hélice de ADN, los anticitoplasmáticos y los antifosfolípidos. Se observó un incremento transitorio en la IgM anti-beta2 glicoproteína en el grupo de la vacuna Heplisav pero sin asociarse con ningún episodio trombótico.

Los autores concluyen que la vacuna HBsAg-1018 tiene un perfil de seguridad similar al de una de las vacunas en uso desde hace varios años, pero con una inmunogenicidad mejorada recibiendo un menor número de dosis. Tiene la vacuna, por tanto, el potencial de proporcionar seroprotección y un beneficio en salud pública en aquellos de 18 o más años.

[Seguridad de una vacuna contra la hepatitis B en investigación de dos dosis, HBsAg-1018, con un adyuvante agonista del receptor 9 similar al de peaje en adultos](#)

---

[Incidencia del cáncer cervical en mujeres jóvenes de EE. UU. después de la](#)

# introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano

Guo F, Cofie L, Berenson A. Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med* 2018;55:197-204

Estudio ecológico transversal llevado a cabo en Estados Unidos donde se compara la incidencia de **cáncer de cuello uterino** en mujeres de ese país de 15 a 34 años en los cuatro años previos (2003-2006) y posteriores (2011-2014) a la comercialización de la vacuna frente al VPH, que tuvo lugar en 2006. La recomendación de vacunación es para las mujeres de 9 a 26 años.

Los datos del *National Program for Cancer Registries and Surveillance* se recogieron entre 2001 y 2014 con un análisis de los mismos en 2017.

La incidencia medial anual de cáncer cervical entre 2011 y 2014 para mujeres de 15 a 24 años fue un 29% menor que la encontrada entre 2003 y 2006 (6.0 vs 8.4 por 1.000.000 con una ratio de tasas de 0.71 y IC 95%: 0.64-0.80) y un 13.0% menor para las de 25 a 34 años, no siendo significativo desde 2006. El análisis del punto (año) en el que cambiaron significativamente los cambios anuales en el porcentaje de cáncer (*joint point*), reveló que fue significativo en 2009 para los cánceres escamosos y para los adenocarcinomas en las mujeres de 15 a 24 años, lo que hace plausible que los cambios en la incidencia de cáncer se atribuyan a la vacunación.

Como limitaciones, los autores exponen que al ser un estudio ecológico no se puede establecer relación de causa (vacuna) efecto (reducción de cáncer), que el descenso puede deberse a los cambios en las técnicas de despistaje puestas en marcha a

lo largo de los últimos años y por último el que no se ha tenido acceso individual al estado y tipificación de VPH.

Concluyen que el gran descenso no puede ser únicamente debido a los cambios en el cribado y que la vacunación es al menos parcialmente responsable de la reducción. El conocer los efectos de la vacuna sobre el cáncer es fundamental y hacen falta más investigaciones para confirmar los hallazgos del estudio en cuestión, del tipo de comparaciones directas de cáncer en mujeres vacunadas y no vacunadas, tanto de los Estados Unidos como de otros países.

[Incidencia del cáncer cervical en mujeres jóvenes de EE. UU. después de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano](#)

---

## [\*\*Los niños menores de 10 años, más afectados por la epidemia de gripe A \(H1N1\) 2018/19 en Canadá\*\*](#)

Skowronski D, Leir S, De Serres G et al. Children under 10 years of age were more affected by the 2018/19 influenza A(H1N1) pdm09 epidemic in Canada: posible cohort effect following the 2009 influenza pandemic. *Euro Surveill.* 2019;24(15):pii=1900104

El análisis epidemiológico de los datos de vigilancia de gripe en la temporada 2018/19 en Canadá sugirió que los niños tenían una mayor incidencia de gripe por la cepa epidémica

A/H1N1pdm09.

Para comprobar la hipótesis, diseñan como método la comparación de la distribución de casos por H1N1 en no vacunados y aquellos que son controles test negativos con las temporadas en las que la cepa fue dominante (18/19, 15/16 y 13/14).

En 2018/19 una gran cantidad de casos tenían menos de diez años respecto a los controles (29% vs 16% con  $p < 0.001$ ). Particularmente, los que tenían edades entre 5 y 9 años supusieron el 14% de los casos, lo que es una cifra superior al porcentaje en los controles (4%) y población general (5%) y al menos dos veces su contribución en 2015/16 (7%) y en 2013/14 (5%).

Los autores concluyen que los menores de diez años contribuyeron más a las visitas ambulatorias por gripe causada por A/H1N1pdm09 que en temporadas gripales previas. En la última temporada 2018/19, todos los niños nacidos con menos de diez años habían nacido con posterioridad a la pandemia de 2009 y por tanto carecían de la inmunidad generada por la vacuna.

Adicionalmente, más de la mitad de los nacidos después de 2009 y que ahora están en la escuela (los de cinco a nueve años), están en un contexto social y de comportamiento que puede incrementar la transmisión del virus, algo que no se produjo antes de otras temporadas gripales de A/H1N1pdm09.

[Los niños menores de 10 años, más afectados por la epidemia de gripe A \(H1N1\) 2018/19 en Canadá](#)

---

# Efectos indirectos de la vacunación neumocócica infantil en individuos tratados con fármacos inmunosupresores en la atención ambulatoria: un estudio de casos y cohortes

Steens A, Winje B, White R et al. Indirect effects of pneumococcal childhood vaccination in individuals treated with immunosuppressive drugs in ambulatory care: a case-cohort study. *Clinical Infectious Disease* 2019;68:1367-13773

Al carecer de estudios que demuestren la existencia de efectos indirectos de la **vacunación antineumocócica conjugada de trece serotipos** en la infancia sobre la población inmunodeprimida como consecuencia de la recepción de fármacos por patologías de base, los autores plantean un estudio de casos-cohortes que incluía 7926 casos que se reportaron entre 2005 y 2014 al *Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases* y 249998 controles seleccionados aleatoriamente del Registro Nacional en 2012.

La incidencia de la **enfermedad neumocócica invasora** (ENI) decayó en todos los grupos de edades y la de serotipos contenidos en la vacuna de trece entre un 5% y un 12%. La de los vacunales aumentó entre un 4% y un 10%, particularmente en los que recibían quimioterapia. En la era de la vacuna de trece, y en los que recibían quimioterapia, el riesgo relativo de ENI era mayor y significativo (RR: 20.4) y menor el porcentaje de casos causados por la vacuna polisacárida (%:

52%) seguido de los que estaban en esteroides (RR: 6.2 y %: 64%), otros inmunosupresores (RR: 5.6 y %: 68%) y no inmunosupresores que actuaban como grupo de referencia (RR: 1).

Los autores concluyen que las incidencias de ENI cayeron tras introducir las vacunas conjugadas tanto en inmunocompetentes como es inmunodeprimidos iatrogénicamente, lo que subraya el beneficio de la vacunación infantil para toda la población. No obstante, los que reciben inmunosupresores ambulatoriamente tienen riesgo incrementado de padecer ENI por serotipos diversos.

[Efectos indirectos de la vacunación neumocócica infantil en individuos tratados con fármacos inmunosupresores en la atención ambulatoria: un estudio de casos y cohortes](#)

---

## [\*\*Durabilidad de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a los tipos de VPH de vacuna y no vacuna 7 años después de la inmunización con la vacuna Cervarix® o Gardasil®.\*\*](#)

Godi A, Panwar K, Haque M et al. Durability of the neutralizing antibody response to vaccine and non-vaccine HPV type 7 years following immunization with either Cervarix or Gardasil vaccine. Vaccine 2019; 37:2455-2462

Examen de la duración de los anticuerpos frente a tipos vacunales y no vacunales tras recibir la **vacuna bi o tetravalente frente al virus del papiloma humano** a los siete años de haber recibido la pauta completa de vacunación con tres dosis en niñas a los 12-15 años.

Tomaron parte en el estudio serológico (6.7 y 7.6 años más tarde) 28 y 30 de la que recibieron bi o tetravalente, respectivamente, y con una edad media de 19.7 años.

El dato más llamativo fue que los títulos de los tipos no vacunales (31 y 45) fueron sustancialmente menores que los observados para los vacunales, 16 y 18, con GMT inferiores a los observados tras la infección natural pero permanecieron detectables hasta los siete años.

Las vacunadas con la bivalente presentaron mayores tasas de seropositividad que las que recibieron la tetravalente.

Respecto a las predicciones de duración de anticuerpos neutralizantes a largo plazo se estimó que el descenso sería de un 30% cada 5 a 7 años, aunque los títulos estarían serían 3 a 4 veces superiores en las vacunadas con bivalente. Las tasas de descenso de anticuerpos en aquellas que tuvieron una respuesta inicial positiva postvacunal a los no vacunales fueron similares a las observadas para los tipos vacunales con predicciones de permanecer detectables durante varios años.

Concluyen que aunque la vacuna nonavalente será adoptada por muchos países, hay millones de adolescentes que habían recibido la vacuna bi o tetravalente y que para ellas está justificado el ampliar conocimientos acerca de la inmunidad vacunal y especialmente la amplitud, magnitud y duración de las respuestas de anticuerpos.

[Durabilidad de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a los tipos de VPH de vacuna y no vacuna 7 años después de la inmunización con la vacuna Cervarix® o Gardasil®.](#)

