

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.

[Número estimado de casos de lesiones cervicales de alto grado diagnosticados en mujeres – Estados Unidos, 2008 y 2016](#)

[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) descendió 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®.

Efectividad de la vacuna contra la tos ferina en un estudio de casos y controles poblacional emparejado por frecuencia del Canadian Immunization Research Network en 2009-2015

Crowcroft N, Schwartz K, Chen C et al. Pertussis vaccine effectiveness in a frequency matched population-based case-control Canadian Immunization Research Network study in Ontario, Canada 2009-2015. *Vaccine* available on line 6 April 2019

A la vista de la existencia de datos que hablan de una importante disminución de la efectividad de la **vacuna frente a la tosferina** a medida que pasa el tiempo desde la vacunación, lo que puede contrastar con la baja incidencia de enfermedad en Ontario (con pauta de vacunación de tres dosis en el primer año, una en el segundo, otra en preescolares y un último recuerdo en adolescentes), los autores se plantean una

metodología distinta a la de otros trabajos para investigar la discordancia aparente entre efectividad e incidencia utilizando una estrategia distinta de selección de los controles.

Diseñan un estudio de casos y controles con 1335 casos declarados entre 2009 y 2015, en el que los 5340 controles se seleccionaron del registro del plan de seguros de salud de Ontario, apareados por edad, proveedor de servicios sanitarios y año de diagnóstico.

Encontraron que la efectividad de la vacuna se mantenía entre el 92% en los de dos a tres años y el 90% para los de ocho años, para caer rápidamente al 49% en los de 12 a 13 años, subiendo otra vez tras el recuerdo para llegar al 76% en los de 14 a 16 años y al 78% en los de 16 a 22 años.

Los autores concluyen que la efectividad es alta en la primera década de la vida para caer rápidamente con posterioridad, no restaurándose esas cifras tras el recuerdo de la adolescencia. Todo ello está en consonancia con la aparición de pequeños brotes localizados de tosferina en los adultos de las escuelas de grado superior.

[Efectividad de la vacuna contra la tos ferina en un estudio de casos y controles poblacional emparejado por frecuencia del Canadian Immunization Research Network en 2009-2015](#)

Rápido waning en la efectividad de la vacuna

antigripal: con qué frecuencia debemos vacunarnos

Young B, BChir M, Sadarangani S. Rapidly waning vaccine effectiveness for influenza: how often should we revaccinate. *J Travel Med* published 24 January 2019.

Interesante artículo que repasa la conveniencia de una revacunación frente a la gripe en el caso de viajar a un hemisferio distinto al que se habita. Para ello repasa la circulación de los virus de la gripe según el área geográfica, esto es, climas templados, subtropicales y tropicales para posteriormente revisar la duración de la protección.

A este respecto hay que conocer que cada seis meses la OMS cambia la composición de la vacuna y que al menos una cepa se cambia con una probabilidad media del 50% y que parece existir, a la vista de estudios con diseño de casos y controles negativos, una caída inmunitaria a partir de los seis meses tras recibir la vacuna (especialmente para H3N2, para personas mayores y para enfermos crónicos).

Analiza, también, algunos estudios en los que la efectividad de la vacuna parece reducirse con inmunizaciones seriadas, especialmente cuando la composición de las cepas se mantiene en temporadas consecutivas. Desconoce si las nuevas vacunas (alta carga, recombinantes o adyuvadas) mejorarán la duración de la protección, y por último, expone las implicaciones prácticas para la clínica, según exista divergencia en la composición (probablemente beneficiosa para todos los grupos en caso de que haya cambiado) y según los factores de riesgo del viajero (si no ha cambiado la composición podría ser beneficiosa la revacunación para los mayores y para los que tienen enfermedad crónica, siempre que hayan transcurrido al menos seis meses desde la dosis previa).

[Prevalencia de patología cervical en Escocia a los 20 años tras la vacunación frente al VPH en mujeres de 12-13 años: estudio retrospectivo poblacional](#)

Palmer T, Wallace L, Pollock K et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019;365:l1161

Estudio poblacional retrospectivo en Escocia para cuantificar el efecto en la patología cervical en las mujeres de veinte años que recibieron la **vacuna bivalente frente al virus del papiloma humano** a los doce o trece años.

Participaron 138.692 mujeres nacidas entre el 1 de enero de 1988 y el 5 de junio de 1996 y a las que se les practicó una citología a los veinte años. Al comparar con las mujeres no vacunadas nacidas en 1988, las vacunadas nacidas entre 1995 y 1996 mostraron una reducción del 89% (IC 95%: 81-94) en la neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o mayor pasando de 0.59% al 0.06%, y una reducción del 88% (83-92) en la prevalencia de CIN 2 o mayor (de 1.44% a 0.17%) y una

reducción del 79% en el CIN grado 1 o mayor (de 0.69% a 0.15%).

Una edad más precoz de vacunación se asoció con una efectividad incrementada de la vacuna (86% para CIN 3 o mayor) para mujeres vacunadas con 12-13 años respecto a un 51% para las vacunadas a los 17 años.

Se encontró, por otra parte, protección comunitaria frente a patología cervical de alto grado en chicas no vacunadas pertenecientes a las cohortes de 1995 y 1996.

Los autores concluyen que se ha la vacunación de las preadolescentes ha generado una dramática reducción de la enfermedad cervical preinvasora en Escocia, por lo que la vacunación se confirma como de una alta efectividad y que por tanto debería reducir la incidencia de cáncer de cuello de útero.

[Prevalencia de patología cervical en Escocia a los 20 años tras la vacunación frente al VPH en mujeres de 12-13 años: estudio retrospectivo poblacional](#)

[**Epidemiología y carga de la gripe en niños sanos de 6 a 35 meses: análisis de los datos del grupo placebo en un**](#)

ensayo clínico de eficacia fase 3

El Guerche Séblain C, Moureau A, Schiffer C et al. Epidemiology and burden of influenza in healthy children aged 6 to 35 months: analysis of data from the placebo arm of a phase III efficacy trial. *BMC Infectious Disease* 2019;19:308

Análisis de los datos de los participantes en un ensayo clínico fase III en su vertiente de placebo en niños de 6 a 35 meses de ambos hemisferios, relativos a los casos y la carga de gripe.

Estos niños no habían recibido ninguna dosis de vacuna y los datos correspondieron a una única temporada gripal y se monitorizó la enfermedad tipo gripal, la gripe confirmada por laboratorio, los tipos/subtipos del virus, los síntomas graves y las complicaciones de la gripe confirmada y el uso de los recursos sanitarios asociados con la anterior. El análisis incluyó datos de 2210 participantes con una enfermedad gripal reportada de 811 casos de los que 255 tuvieron 263 episodios confirmados de gripe.

La tasa global de ataque fue de 11.5% siendo el virus más comúnmente identificado el H3N2 (40.7%), seguido del B Yamagata (23.6%), H1N1 (19.6%) y B Victoria (8.0%). Se reportó fiebre de grado 3 en el 24.3% de los confirmados, infección respiratoria aguda en el 8.7%, otitis media aguda en el 6.1% y neumonía en el 1.9%.

En el 93.2% de los episodios se prescribieron analgésicos, antipiréticos o antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos en el 41.4%. El 57.0 de los episodios gripales consultaron con el ambulatorio y el 1.1% pasaron ingresados una noche en el hospital.

Los autores concluyen que la gripe se asocia con una significativa carga de enfermedad en niños sanos y llama la atención el alto consumo de antibióticos.

[Epidemiología y carga de la gripe en niños sanos de 6 a 35 meses: análisis de los datos del grupo placebo en un ensayo clínico de eficacia fase 3](#)