

Impacto de la vacuna contra el VPH: logros y desafíos futuros

Brotherton J. Impact of HPV vaccination: achievements and future challenges. *Papillomavirus Research* 2019;7:138-140

Artículo de revisión del impacto de la vacunación sistemática frente a las infecciones causadas por el *virus del papiloma humano* y sus consecuencias. En cuanto a las infecciones hasta quince países han publicado datos relativos al descenso de la prevalencia de tipos vacunales y de algunos con reactividad cruzada, especialmente para la bivalente, a la existencia de protección comunitaria.

En cuanto a la enfermedad cervical de alto grado, son aquellos países con programas consolidados de cribado los que han podido demostrar reducciones en el diagnóstico de CIN.

Respecto a las verrugas genitales, los países con vacuna tetravalente han demostrado un importante descenso en mujeres vacunadas, incluso habiendo recibido menos de tres dosis, y en hombres no vacunados, al igual que también se ha constatado un descenso en la papilomatosis laríngea juvenil recurrente.

Como retos futuros, se plantea el impacto que tendrá en el cáncer y aunque ya se han publicado datos preliminares, estos tienen muchas limitaciones y serán las poblaciones numerosas con altas coberturas de vacunación las que primero demostrarán el impacto. Una de las asignaturas pendientes es llevar la vacuna a países de baja renta, a bajo precio, que es donde se concentran la mayoría de los casos de cáncer y donde es más difícil la introducción de la vacuna en los calendarios sistemáticos.

Por último, la autora presta especial atención a la situación de desabastecimiento y a un uso más ético en caso de carestía de vacunas.

[Impacto de la vacuna contra el VPH: logros y desafíos futuros](#)

Colonización neumocócica en adultos sanos en la era de la vacuna conjugada, Reino Unido, 2010–2017

Adler H, Nikolaou E, Gould K et al. Pneumococcal colonization in healthy adult research participants in the conjugate vaccine era, United Kingdom, 2010-2017. *Journal Infectious Disease* 2019;219:1989-1993

Estudio de tasas de colonización nasofaríngea, distribución de serotipos y susceptibilidad antimicrobiana por neumococo en ingleses sanos mayores de 18, no fumadores, sin importantes comorbilidades y sin contacto con niños menores de cinco años. La recogida de muestras de lavados nasales para el cribado tuvo lugar entre octubre de 2010 y marzo de 2017. 795 voluntarios cumplieron con los criterios de inclusión, con una edad media de 21 años y de los que el 57% eran mujeres. Se detectó neumococo en 52 participantes (6.5%).

En 17 de los 52 se detectaron serotipos incluidos en la vacuna conjugada de trece serotipos, siendo el 3 el más común, seguido de los vacunales 19A y 19A y de los no vacunales 23B,

8, 11A, 35F y 37. En las comparativas entre antes y después de abril de 2015 no fueron diferentes las tasas de colonización. Se encontraron resistencias al menos para un antibiótico en 8 de 52 aislamientos, siendo la mayoría de los no incluidos en la vacuna.

Los autores destacan que al comparar sus resultados con otros recientes del Reino Unido en menores de cinco años y en sus padres, la colonización es más frecuente y con un mayor rango de serotipos que las que se encontraban en los padres pero una menor colonización y con menor número de serotipos que las encontradas en niños.

[Colonización neumocócica en adultos sanos en la era de la vacuna conjugada, Reino Unido, 2010–2017](#)

[Resultados asociados a la gripe entre mujeres embarazadas, posparto y no embarazadas en edad reproductiva](#)

Prasad N, Huang S, Wood T et al. Influenza associated outcomes among pregnant, post-partum, and non pregnant women of reproductive age. *Journal Infectious Disease* 2019;219:1893-1903

Debido a lo limitado de la evidencia relativa a los riesgos del padecimiento de la gripe durante el embarazo, los autores plantean un estudio poblacional en el que ligan datos administrativos individuales a datos de vigilancia epidemiológica activa para estimar las hospitalizaciones asociadas a la gripe y las visitas ambulatorias en función del embarazo y su trimestre y del postparto durante las temporadas 2012-2015 en mujeres de Nueva Zelanda. 46 de 260 gripes confirmadas y hospitalizadas por cuadros respiratorios agudos y 13 de 294 gripes confirmadas vistas ambulatoriamente, se dieron en embarazadas y en mujeres en el postparto, respectivamente.

En ambas situaciones, las mujeres experimentaron mayores tasas de hospitalizaciones por gripe respecto de las no embarazadas (Ratio de tasas: 3.4 con IC 95%: 2.5-4.7) y también por trimestre (1º: 2.5, 2º: 3.9, 3º; 4.8). Los virus gripales A se asociaron con un mayor riesgo (A/H1N1: 5.3 y H3N2: 3.0) pero no fue así con los virus B. Las tasas de hospitalizaciones en el embarazo fueron significativamente superiores para las mujeres de etnia Maori (RR: 3.2 con IC 95%: 1.3-8.4) comparadas con las mujeres de etnia europea.

Los autores concluyen que la gripe estacional plantea un riesgo mayor de hospitalización, en embarazadas y en cualquier trimestre, al compararlas con las no embarazadas.

[Resultados asociados a la gripe ente mujeres embarazadas, posparto y no embarazadas en edad reproductiva](#)

Seguridad de la vacunación rutinaria en adultos infectados por el VIH

Hechter R, Qian L, Tartof S et al. Vaccine safety in HIV-infected adults within the Vaccine Safety Datalink Project. *Vaccine* 2019;37:3296-3303

Evaluación de la seguridad de las vacunas rutinarias administradas a adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en cinco organizaciones de mantenimiento de la salud de los Estados Unidos que incluyen historias médicas, incluidas las de inmunizaciones de más de 10.7 millones de personas (aproximadamente un 3% de la población total del país), mediante un estudio retrospectivo de cohortes en el que se analizaron vacunas inactivadas: gripe inactivada, hepatitis B, vacuna antineumocócicas, tétanos, difteria y tosferina acelular en el periodo comprendido entre 2002 y 2013.

Para estimar el riesgo relativo de once efectos adversos preespecificados que precisaban de atención especializada se planteó un análisis de series de casos autocontrolados. De 2041 enfermos VIH, varones el 90.2%, se administraron 137674 dosis de vacuna. En base a los códigos ICD-9 se detectó en todos los pacientes un incremento del riesgo de celulitis y de infección (RR: 1.18 con IC 95%: 1.03-1.35), al igual que un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular en pacientes con carga vírica superior a 10.000 copias por mililitros (RR: 3.94 con IC 95%: 1.32-11.72). Una vez que se analizaron las historias clínicas de los casos confirmados de esas patologías no se apreció un riesgo incrementado con significación estadística (RR: 1.72 con IC 95%: 0.41-7.24).

Concluyen que en los que no está controlada la infección el proveedor de servicios debe evaluar el beneficio de la vacunación frente a las infecciones graves y evitar los efectos adversos cuando considere administrar vacunas en pacientes con alta carga vírica HIV RNA.

[Seguridad de la vacunación rutinaria en adultos infectados por el VIH](#)

[Perfil de seguridad de la vacuna zóster recombinante: análisis agrupado de dos grandes ensayos aleatorizados de fase 3](#)

López Fauqued M, Campora L, Delannois F et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine* 2019;37:2482-2493

Análisis integral de los datos de seguridad generados por la **vacuna recombinante de subunidades frente al herpes zóster** tras los ensayos clínicos agrupados ZOE-50 y ZOE-70, ambos fase III, aleatorios, controlados con placebo, ciegos para el observador y llevados a cabo en 1 dieciocho países de Europa, Norte y Sudamérica, Asia y Australia. Los voluntarios eran individuos de cincuenta o más años o setenta o más.

En el análisis conjunto se incluyeron 14.645 en el brazo vacunal y 14660 en la brazo placebo (cloruro sódico), con una media de seguimiento de 4.4 años, edad media 68.6 años, 58.2% eran mujeres y la mayoría eran caucásicos (73.7%). Un mayor número de vacunados reportaron efectos adversos no solicitados (50.5% vs 32.0%), pudiendo explicarse la diferencia por las reacciones locales transitorias. Las sistémicas solicitadas se observaron, en general, en la primera semana tras la vacunación. En el global de reacciones adversas, estaban balanceadas entre grupos. La posibilidad de exacerbaciones potencialmente mediadas por inmunocomplejos fue infrecuente y similar en frecuencia para ambos grupos. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo o etnia.

Los autores concluyen que los ensayos no han puesto de manifiesto ninguna preocupación en cuanto a la seguridad, lo que unido a la alta eficacia demostrada en los ensayos expuestos, apoyan el perfil riesgo/beneficio favorable de la vacuna en todos los grupos estudiados.

[Perfil de seguridad de la vacuna zóster recombinante: análisis agrupado de dos grandes ensayos aleatorizados de fase 3.](#)

Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna zoster recombinante adyuvante en

pacientes con tumores sólidos, vacunados antes o durante la quimioterapia: un ensayo aleatorizado.

Vink P, Delgado Mingorance I, Alonso C et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy. *Cancer* 2019;125:1301-1312

Una vez que la **vacuna inactivada recombinante de subunidades frente al herpes zóster** ha conseguido una eficacia superior al 90% en mayores de cincuenta años y de un 68% en mayores de dieciocho años trasplantados de progenitores hematopoyéticos, los autores publican los resultados de seguridad e inmunogenicidad de dos dosis de la vacuna en un ensayo clínico ciego, controlado con placebo y multicéntrico, fase II/III en mayores de dieciocho años, antes de ser trasplantados de órgano sólido (de ocho a treinta días) o al comienzo de los ciclos de quimioterapia.

Participaron 232 individuos en la cohorte total de vacunados, de los que 185 se ajustaron al "por protocolo" para el análisis de la inmunogenicidad humoral y 58 para el de la inmunidad celular. Las concentraciones de anticuerpos anti-gE, CD4 específicos de gE y las tasas de respuesta vacunal fueron mayores en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo.

Los efectos adversos solicitados fueron más frecuentes en vacunados y los no solicitados, los graves, los fallecimientos y aquellas enfermedades potencialmente autoinmunes fueron

similares entre ambos grupos.

Los autores concluyen que si se administra la primera de las dos dosis de vacuna antes de la quimioterapia la respuesta es más robusta que si se administra al inicio de la misma, aunque la respuesta inmune a los doce meses es similar independientemente de la estrategia seleccionada.

[Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna zoster recombinante adyuvante en pacientes con tumores sólidos, vacunados antes o durante la quimioterapia: un ensayo aleatorizado.](#)

[La efectividad de la vacuna materna contra la tos ferina en la protección de los recién nacidos en Brasil: un estudio de casos y controles](#)

Fernandes E, Sato A, Vaz de Lima L et al. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: a case-control study. Vaccine available on line 1 April 2019

A la vista que en Brasil se recomienda la **vacuna antitosferinosa de baja carga antigénica en el embarazo** desde el año 2014, los autores evalúan la efectividad de la vacuna (entre 27 y 36 semanas de gestación) mediante un estudio de casos y controles no apareados llevado a cabo en el estado de

Sao Paulo entre febrero de 2015 y julio de 2016 en menores de dos meses.

Como dato importante, los lactantes reciben sistemáticamente la vacuna de célula entera a los 2, 4, 6 y 15 meses. Los casos eran los menores de ocho semanas cuando comenzaron con tosferina confirmada por PCR o por cultivo. Los controles (de cuatro a seis) sanos se seleccionaron mediante certificado de nacimiento y la efectividad se calculó mediante 1 menos la odds ratio y para la efectividad ajustada mediante una regresión logística. Se enrolaron 42 casos y 248 controles. Habían sido vacunadas durante el embarazo las madres de ocho casos (19.1%) y las de 143 controles (57.4%), lo que resultó en una efectividad no ajustada de 82.6% (IC 95%: 60.8-92.3), que no se modificó tras el ajuste por la edad de la madres y por los ingresos mensuales familiares.

Tras exponer las limitaciones: bajo número de casos, probables sesgos en los antecedentes de vacunación materna, no se constató la gravedad de los cuadros de tosferina y la realización solo en el área metropolitana de Sao Paulo, los autores concluyen que sus hallazgos se unen al ya extenso cuerpo de documentación acerca de la alta efectividad de la vacuna durante el embarazo.

[La efectividad de la vacuna materna contra la tos ferina en la protección de los recién nacidos en Brasil: un estudio de casos y controles](#)

[**Inmunogenicidad de la dosis**](#)

completa y fraccional de la vacuna inactivada contra el poliovirus para su uso en la inmunización de rutina y la respuesta ante un brote: un ensayo abierto, aleatorizado y controlado

Snider C, Zaman K, Estivariz C et al. Immunogenicity of full and fractional dose of inactivated poliovirus vaccine for use in routine immunisation and outbreak response: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2019, published online May 16, 2019

Una vez que se ha suprimido la **vacuna antipoliomielítica oral** que contenía el serotipo 2 y al objeto de evitar la aparición de algún brote causado por ese serotipo revertido a neurovirulencia y transmisibilidad tipo salvaje, y teniendo en cuenta las dificultades de fabricación de la vacuna inactivada que hace imposible satisfacer la demanda global, la OMS se plantea el uso de la **vacuna inactivada fraccionada por vía intradérmica (fVPI) a dosis de 0.1 mililitro**.

A este respecto se diseña un ensayo clínico aleatorio, controlado, paralelo, abierto y de no inferioridad respecto a dosis completas de vacuna por vía intramuscular en Bangladesh. El ensayo se llevó a cabo entre septiembre de 2016 y mayo de 2017 con cuatro grupos: a) VPI a las 14 semanas y recuerdo a las 22 semanas, b) VPI a las 14 y fVPI a las 22, c) VPI a las 6 y fVPI a las 22 semanas, y d) fVPI a las 6, a las 14 y a las 22 como booster.

Una vez analizados los resultados, los autores concluyen que aquellos apoyan las recomendaciones del *Scientific Advisory Group of Experts* en el sentido de introducir dos dosis de fVPI a las seis y catorce semanas en los calendarios sistemáticos de vacunación y, adicionalmente, también apoyan las recomendaciones acerca del uso de fVPI como dosis de recuerdo en casos de respuesta a brotes para proporcionar rápidamente inmunidad a los previamente vacunados con VPI o fVPI, especialmente en los causados por el serotipo 2 cuando afecte a cohortes sin exposición previa a este serotipo vacunal.

[Inmunogenicidad de la dosis completa y fraccional de la vacuna inactivada contra el poliovirus para su uso en la inmunización de rutina y la respuesta ante un brote: un ensayo abierto, aleatorizado y controlado](#)

[La vacunación contra el virus de la hepatitis B y la respuesta de revacunación en niños diagnosticados con enfermedad celíaca: un estudio prospectivo multicéntrico](#)

Rousseff T, Claeys T, Van de Vijver E et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease. A multicentre prospective study. Acta

Estudio que evalúa la respuesta a la **vacuna de hepatitis B** en niños con **enfermedad celiaca** y más concretamente analiza una dosis booster en aquellos que no respondieron a las series primarias y los factores que influyen la respuesta a la vacuna (sexo, presentación clínica y actividad de la enfermedad celiaca).

Los fundamentos del estudio procederían de la posibilidad de que la gliadina del gluten compite con el AgsHB por la unión con HLA-DQ2 con la subsiguiente alteración en la proliferación de linfocitos T y la producción de anticuerpos en la presencia de gluten en enfermos celiacos. Incluyeron 133 celiacos con una edad media de 7.3 años y edad media al diagnóstico de 6.0 años.

La ausencia de respuesta a la vacuna (esquema belga flamenco de 2, 3, 4 y 15 meses) se observó en el 55% (73 de 133) sin ningún factor especial que influyese en la misma. Se administró una dosis de recuerdo en 34 de 73 pero no se practicó serología de control a 39. Se constató una respuesta booster en el 65% y el 35% persistieron como no respondedores.

Los autores concluyen que se confirma una respuesta baja en enfermos celiacos en comparación a los que no lo son, aunque una dosis de vacuna de recuerdo induce una respuesta sérica protectora en dos terceras partes de los vacunados y continuar hasta completar una segunda tanda en lo que no respondan a ese primer recuerdo. Ello implica que debe ser una práctica habitual el control sérico de los celiacos vacunados de hepatitis B.

[La vacunación contra el virus de la hepatitis B y la respuesta de revacunación en niños diagnosticados con enfermedad celíaca: un estudio prospectivo multicéntrico](#)

Reducción de la efectividad de la vacuna contra la gripe durante la temporada

Ray T, Lewis N, Klein N et al. Intraseason waning of influenza vaccine effectiveness. *Clinical Infectious Disease* 2019;68:1623-1630

Estudio llevado a cabo en el Kaiser Permanente del norte de California tendente a examinar si la **efectividad de la vacuna antigripal** mengua a lo largo de una temporada gripal y a medida que va transcurriendo la misma.

Para ello los autores identificaron a las personas inmunizadas con la vacuna inactivada desde el 1 de septiembre de 2010 hasta el 31 de marzo de 2017 que fueron sometidos a pruebas de gripe y de virus respiratorio sincitial mediante PCR. Las gripes confirmadas fueron el primer outcome y los días tras la vacunación fueron el predictor de interés mediante la regresión logística condicional. A los que se les aisló VRS se les consideró como controles negativos. Comparado con personas vacunadas de 14 a 41 días antes de ser sometidos a los análisis de PCR, las vacunadas de 42 a 69 días antes tenían un 1.32 (IC 95%: 1.11-1.55) y un 1.78 entre 98 y 125 días,

mayores probabilidades de ser positivas para cualquier tipo/subtipo de gripe. La odds ratio aumentó linealmente en aproximadamente un 16% por cada periodo de 28 días adicionales transcurridos desde la vacunación. La OR fue de 2.06 (IC 95%: 1.69-2.51) para las personas vacunadas 154 o más días antes de ser sometidas a la PCR diagnóstica. Los hallazgos se refirieron mayoritariamente al tipo A que supuso el 80% de todos los tests positivos. Como era previsible no se observó *waning* inmunitario para las infecciones por VRS.

Los autores concluyen que sus resultados sugieren que la efectividad de la vacuna antigripal inactivada decae durante el transcurso de una temporada gripal, lo que nos debería replantearnos, desde la perspectiva individual y a juicio del prescriptor, el momento óptimo de iniciar las campañas de vacunación.

[Reducción de la efectividad de la vacuna contra la gripe durante la temporada](#)