

**Novedades en vacunas que debemos de conocer**

**Dr. José García-Sicilia. Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla la Mancha**

# Vacunación de la embarazada: tosferina y gripe

# Vacunación de la embarazada: objetivo pediátrico

- 👉 Principalmente **proteger pasivamente a su hijo** (mediante transmisión transplacentaria de sus anticuerpos, generados por las vacunas) frente a infecciones potencialmente graves, **en el principio de su vida**, durante el periodo de mayor vulnerabilidad, hasta que pueda generar sus **propias defensas tras las vacunaciones** e inmunoprotgerse activamente.
- 👉 Aunque no hay contraindicación expresa para administrar **vacunas “no vivas”** durante la gestación, si no fuese estrictamente necesario desde el punto de vista clínico-epidemiológico, es preferible evitarlo y **diferir la vacunación a otro momento**.
- 👉 **Muy importante tener en cuenta:**
  - ❖ La particular **situación inmune del embarazo**.
  - ❖ La **difícil aceptación** general por la población y parte del personal sanitario
  - ❖ Cualquier **complicación** inesperada sería **imputada a la vacunación**.
  - ❖ **Informar** correcta y adecuadamente.
- 👉 **Únicas vacunas incluidas en el “Calendario de la embarazada”:**
  - ❖ **Vacuna antigripal, estacional** (preferentemente tetravalente).
  - ❖ **Vacuna antitosferina**. Única presentación **Tdpa** (de baja carga antigénica).

# Pregunta 1

¿De qué vacunación se benefician tanto la madre como el hijo cuando se administra en la gestante?

1. De la del sarampión.
2. De la antigripal.
3. De la antipertussis.
4. De la vacuna frente a la rubeola.

# Vacunación antigripal en embarazadas

<p><b>OBJETIVO "obstétrico"</b></p>	<p>La gripe es una enfermedad <b>particularmente peligrosa para la embarazada</b>, que presenta un riesgo muy aumentado de desarrollar graves complicaciones y, en ocasiones un final fatal, más si se añadiese alguna comorbilidad (diabetes, obesidad), <b>por la replicación intracelular del virus sin la habitual limitación por parte de la inmunidad celular</b>, reprimida para permitir la tolerancia al tejido fetal semialogénico. La vacunación permite:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-<b>Protección de la madre</b></li><li>-<b>Eludir la potencial teratogenicidad</b> de la gripe durante el primer trimestre</li></ul>
<p><b>OBJETIVO "pediátrico"</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Evitar repercusiones en la evolución natural de la gestación</li><li>-<b>Proteger al recién nacido</b> durante los 6 primeros meses de vida, en que no puede ser vacunado</li></ul> <p>Vacuna inactivada, en cualquier momento del embarazo, si no contraindicación.</p>

Schanzer DL, et al. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 622–29, Louie JK. Et al. N Engl J Med 2010; 362: 27–35. Rasmussen SA, et al. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: S3–8, Macias AE. et al. Viruses 2015; 9 (suppl 1): 31–37. Lindsey B, et al. Curr Opin Infect Dis 2013; 26: 248–53

# Vacunación antigripal en embarazadas

- 👉 OMS: Gestante, **prioritaria** para vacunar de gripe (ACIP2011).
- 👉 Con vacunas **inactivadas**.
- 👉 Estas vacunas son **seguras** durante la gestación.
- 👉 En **cualquier momento** del embarazo.
- 👉 Para su protección individual.
- 👉 Desde el **inicio de la temporada gripal**.
- 👉 \* En embarazadas están **contraindicadas las vacunas vivas**.
- 👉 Tampoco se aconsejan los nuevos, ¿potentes adyuvantes?
- 👉 La vacunación **única medida eficaz para proteger al RN**.
- 👉 Hasta que pueda ser vacunado (aunque eficacia será escasa).
- 👉 La mayor tasa de hospitalización en los primeros meses de la vida.

WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec 2012; 87: 461–76 / Keller-Stanislawski et al. Vaccine 2014; 32: 7057–64  
/http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-26#3 / ^Tamma Pdet al,. Am. J. Obstet. Gynecol 2009,201(6), 547–552

# Inmunidad en embarazadas

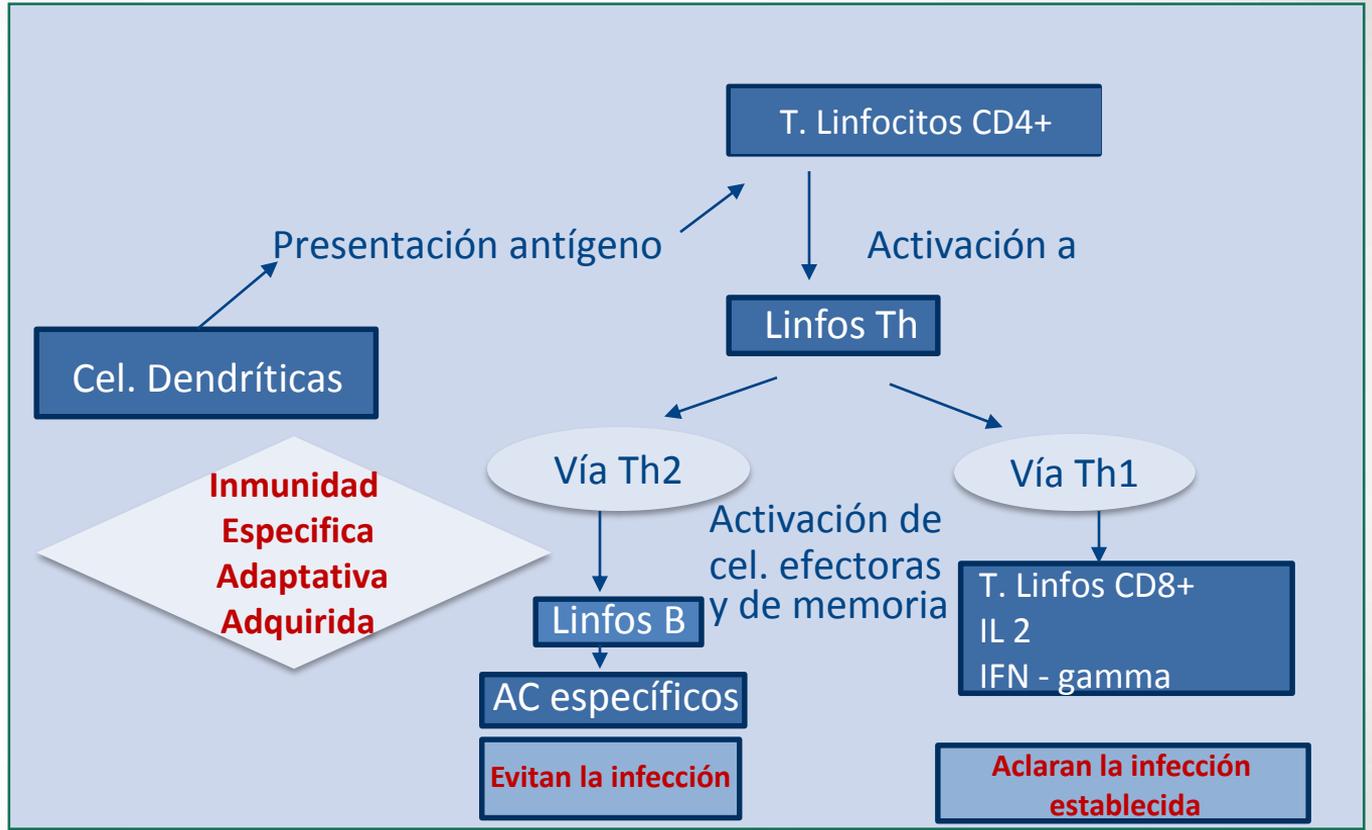
<p><b>Durante el embarazo:</b></p>	<p>Importantes cambios en los componentes celulares de la inmunidad adaptativa, con <b>predominio de la línea Th2</b> (humoral) sobre la Th1 (celular), favoreciendo la tolerancia de un tejido fetal, semialogénico, en un desequilibrio estable, obligado para preservar el embarazo.</p> <p>Asimismo, linfocitos T reguladores (Treg) y Th17 juegan un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis inmune y en la inmunoregulación del embarazo.</p>
<p><b>La embarazada:</b></p>	<p>Para proteger a su futuro hijo, queda <b>desprotegida y vulnerable</b> frente a cualquier infección para cuya resolución se precise la protección inmunocelular (las infecciones virales son más frecuentes en gestantes).</p>

Trundley A, et al. Tissue Antigens 2003 63(1), 1–12 /Saito S et al. Am.J. Reprod. Immunol.2010, 63(6), 601–610

# Bases de la inmunología

Inmun Innata

fagocitosis



# Vacunación antitosferina de la embarazada:

- 👉 **OBJETIVO: protección, transplacentaria** activa, del recién nacido durante su periodo de mayor vulnerabilidad frente a la tosferina, en el que tiene bastantes probabilidades de sufrir una evolución grave al no estar todavía capacitado para generar respuestas inmunocelulares (Th1) fundamentales para resolver la infección, tras 9 meses en ambiente Th2.
- 👉 Hasta que pueda generar su propia inmunoprotección postvacunal.
- 👉 Toda embarazada, **en cada embarazo (CDC/ACIP 24-10-2012)**.
- 👉 Preferible precozmente **en el 3<sup>er</sup> trimestre, ¿precoz en el 2<sup>o</sup>?**.
- 👉 Transferencia casi nula antes de la 30 s. y óptima en la 36 s.
- 👉 IgG fetal 50% de la concentración materna entre las 27-30 semanas.
- 👉 **Eficacia y seguridad** del programa demostrados en UK.
- 👉 **Estrategia del nido:** insuficiente si no se vacuna a embarazada.

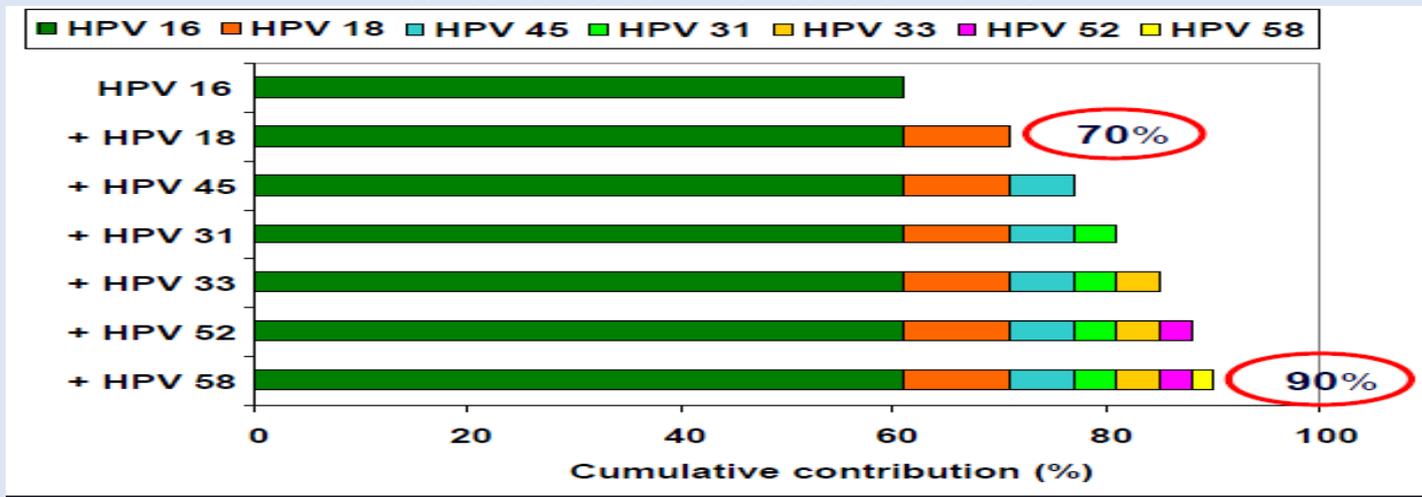
MMWR Oct 2011; 60:1424-1426. /Healy CM, et al. Clin Infect Dis 2013;56:539-44. / Van den Berg JP et al. Early Hum Dev. 2011 ;87(2):67-72 / . Healy CM et al.. Pediatr Infect Dis J., 2015; 34: 22-26. / Amirthalingam G et al. Lancet 2014;384:1521-1528 / Munoz F.Met al. JAMA2014; 311 :1760-1769 /<sup>^</sup> Eberhardt CS et al.. Clin Infect Dis. 2016 1;62(7):829-36

# Vacunación frente a los VPH

# Vacunación frente a VPH: vacuna nonavalente

## Justificación del desarrollo de la vacuna:

Contribución relativa de los genotipos incluidos en la vacuna 9-Valente, frente a los cánceres de cérvix en todo el mundo



Protección frente al 90% de genotipos de VPH asociados con el cáncer de cérvix

Sanjose et al. Lancet Oncol 2010.11:1048-56 ) / Serrano et al. Infect Agent Cancer 2012, 7:38

# Vacunación frente a VPH: vacuna nonavalente

## Impacto global de la vacuna:

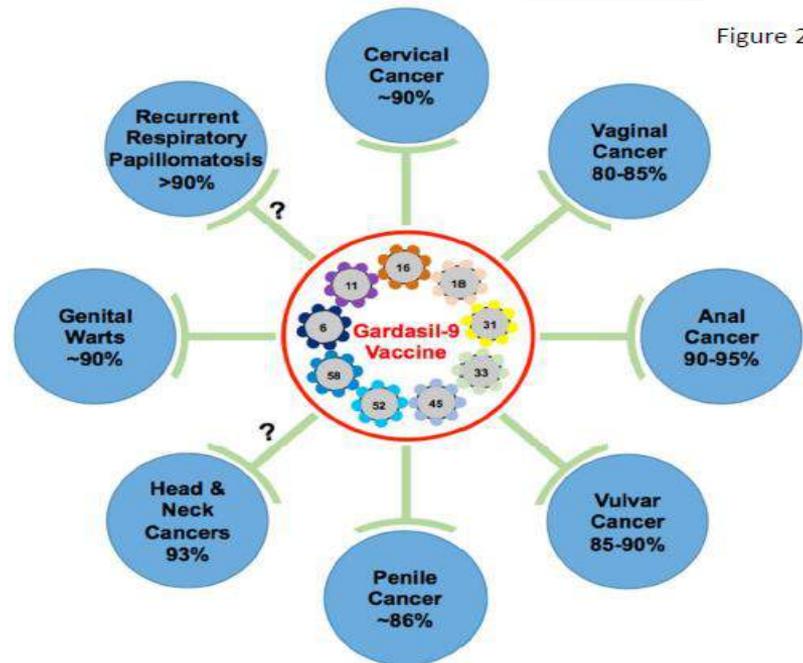
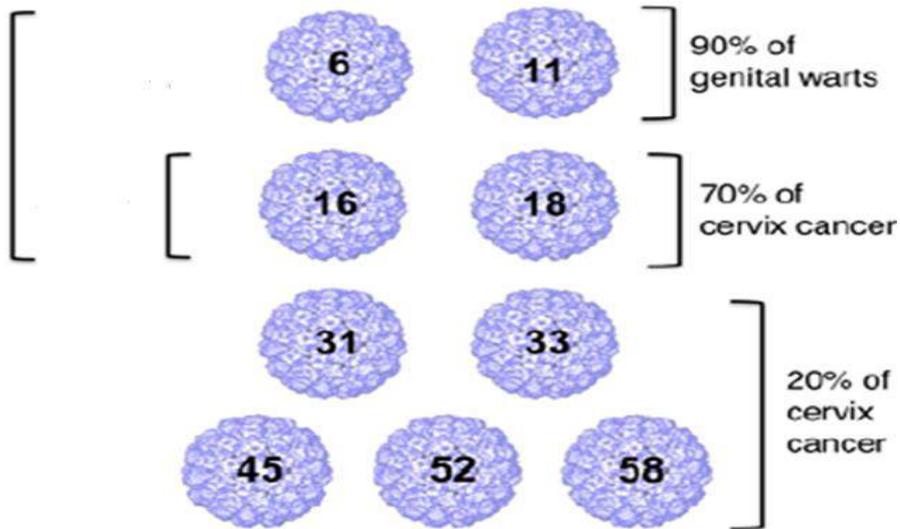


Figure 2

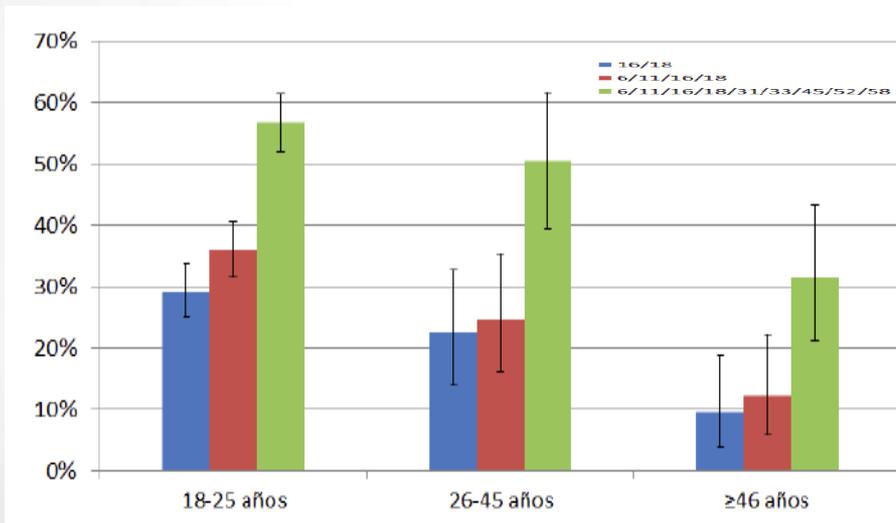
Zhoi et al. 2016 Antiviral Research

Figura adaptada de Lowy DR et al. The Journal of Clinical Investigation 2016; 126: 5-11

# Vacunación frente a VPH: vacuna noavalente

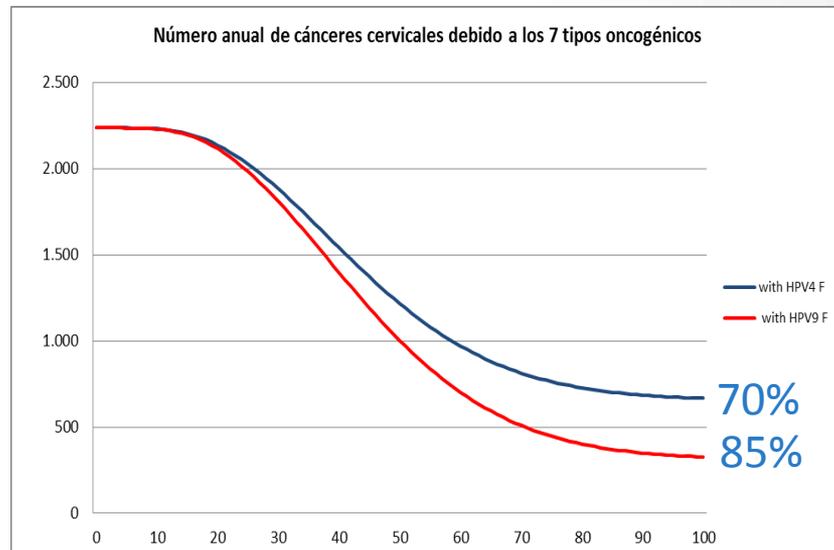
## Impacto global estimado de la vacuna en España

👩‍⚕️ Prevalencia de la infección por los VPH incluidos en la 9-v



Brotons et al. AEPCC 2015

👩‍⚕️ Modelo matemático a 100 años del impacto del cambio a vacuna 9 valente.



Gil Prieto et al. AEV 2015

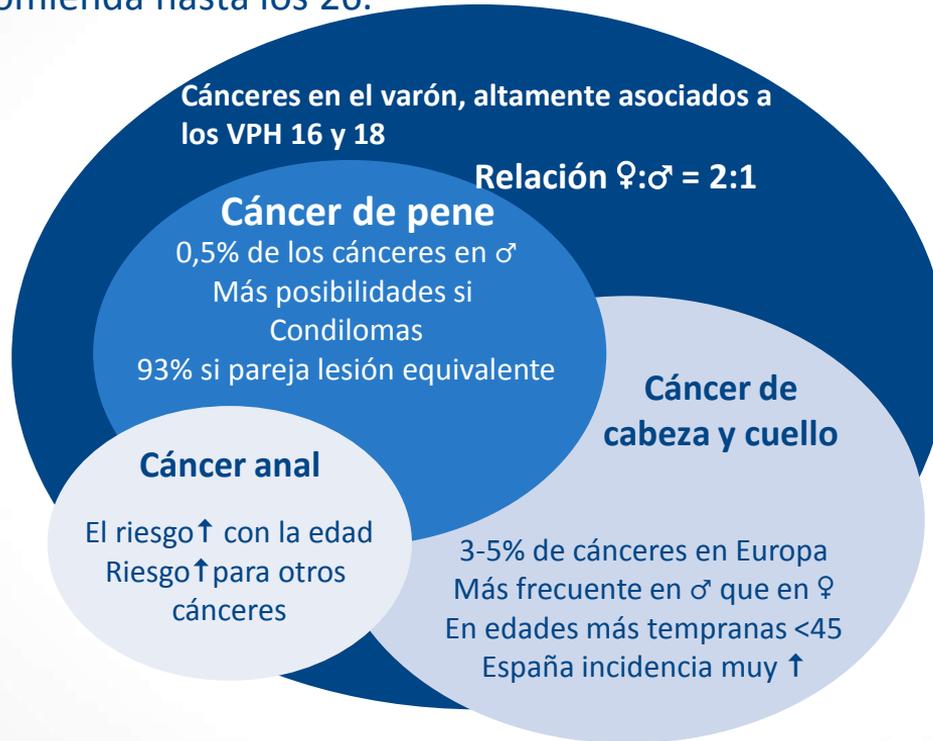
## Pregunta 2

¿Los varones se benefician de la vacunación VPH?

1. **Muy poco.**
2. **Es una vacuna para mujeres y niñas.**
3. **Algo y además rompen la cadena epidemiológica.**
4. **Sí, la mitad que las mujeres.**

# Vacunación frente a VPH en varones

**El VPH es el 2º carcinógeno después del tabaco**, ACIP incluye su vacunación hasta los 21 años desde 25-10-11 y la recomienda hasta los 26.



**Cáncer de cabeza y cuello**  
**Orofaringeo**, en ↑ un 15% anual  
Predominan amígdalas y base de lengua (1ºVPH, 2º tabaco)  
**Laríngeo**  
**Cavidad oral**

# Vacunación frente a la meningitis B

## Pregunta 3

¿Qué justifica la vacunación frente a la meningitis B?

1. Las características de la enfermedad.
2. La frecuencia de la enfermedad en España.
3. Romper la cadena epidemiológica, eliminando la circulación.
4. Evitar las resistencias a antibióticos.

# La meningitis B

- 👉 **Dificultad para realizar un diagnostico correcto.**
- 👉 Los primeros signos y síntomas a menudo se parecen a los de la gripe u otras enfermedades víricas comunes.
- 👉 **Evolución rápida de la enfermedad.**
- 👉 Progreso desde síntomas inespecíficos iniciales, tales como fiebre e irritabilidad, hasta la muerte en 24 horas.
- 👉 **Morbilidad manifiesta aun con tratamiento correcto.**
- 👉 Hasta un 20% de supervivientes presentan secuelas significativas.
- 👉 1 de cada 10 niños que sobreviven a la meningitis B padecen secuelas importantes.
- 👉 Más de un tercio de los supervivientes a la MenB padecen deficits leves.
- 👉 **Mortalidad significativa a pesar de un tratamiento adecuado.**
- 👉 10% de los casos son mortales.
- 👉 **Importante impacto social.**

Thompson MJ, et al. Lancet. 2006;367:397-403 / Rosenstein NE, et al. N Engl J Med. 2001;344:1378-1388 / Viner RM, et al. Lancet Neurol. 2012;11:774-783.

# La meningitis B: incidencia en España

## SEROGRUPO B. Datos desagregados por CCAA.

CCAA	Temporada 15/16				Temporada 14/15			
	Casos	Tasas	Defunciones	Letalidad	Casos	Tasas	Defunciones	Letalidad
* Andalucía	27	0,32	2	7,4	38	0,45	3	7,9
* Aragón	2	0,15	0	0	2	0,15	0	0
* Asturias	4	0,38	0	0	6	0,47	1	16,7
Baleares	3	0,27	0	0	7	0,62	0	0
Canarias	3	0,14	0	0	6	0,28	1	16,7
Cantabria	1	0,17	0	0	2	0,34	0	0
Castilla La Mancha	5	0,24	1	20	8	0,39	1	12,5
Castilla y León	5	0,2	0	0	4	0,16	1	25
Cataluña	0	0	0	0	0	0	0	0
C. Valenciana	10	0,2	0	0	11	0,22	1	9,1
Extremadura	3	0,28	0	0	0	0	0	0
Galicia	7	0,26	2	28,6	15	0,55	2	13,3
* Madrid	11	0,17	2	18,2	18	0,28	2	11,1
* Murcia	5	0,34	0	0	4	0,27	0	0
* Navarra	6	0,94	1	16,7	7	1,10	0	0
* P.Vasco	8	0,37	0	0	8	0,37	1	12,5
La Rioja	0	0	0	0	1	0,32	0	0
Ceuta	0	0	0	0	0	0	0	0
Melilla	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>0,22</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>137</b>	<b>0,29</b>	<b>13</b>	<b>9,5</b>

Boletín epidemiológico semanal, semana 40; Octubre 2016.

## Pregunta 4

¿Por qué no se ha desarrollado una vacuna hasta ahora?

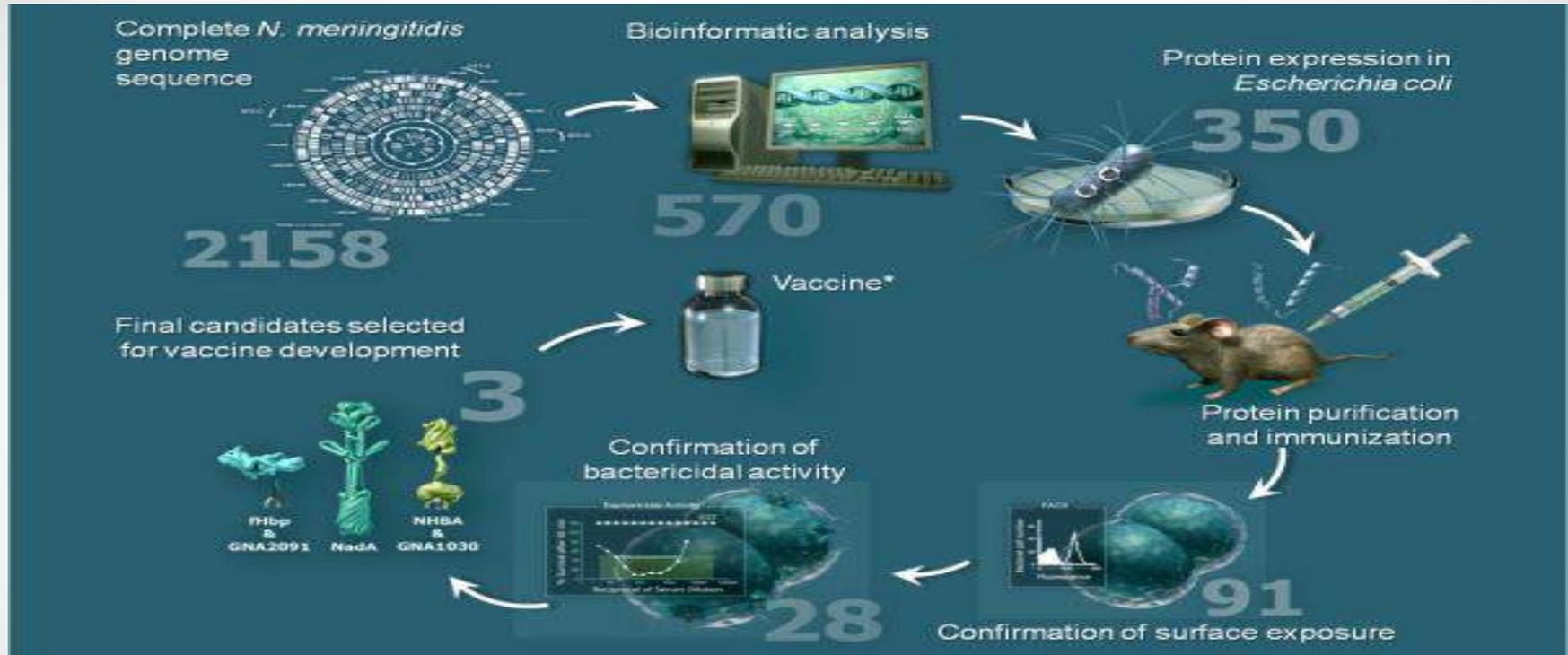
1. Por las características tan mutantes del meningococo B.
2. El polisacarido no es inmunógeno. Posible autoinmunidad.
3. Simplemente no es inmunógeno.
4. Por provocar reacciones postvacunales muy graves.

# Vacuna antimeningococo B

<p><b>El polisacárido capsular del meningococo B</b></p>	<p>No se puede emplear como antígeno vacunal, por ser un autoantígeno, idéntico al del tejido nervioso fetal y al de otras glicoproteínas humanas. Por tanto, para el ser humano es muy poco inmunógeno y puede inducir fenómenos de autoinmunidad. Los anticuerpos generados carecen de actividad funcional.</p>
<p><b>Otra estrategia para obtener una vacuna</b></p>	<p>En vez de aislar antígenos, en cultivos, mediante métodos bioquímicos o microbiológicos para probarlos en animales de experimentación, se ha empleado otra estrategia: la vacunología inversa.</p>

Häyrynen J, et al. J Infect Dis. 1995;171:1481-1490 / Finne J, et al. J Immunol. 1987;138:4402-4407 / Bruge J, et al. Vaccine. 2004;22:1087-1096;

# La vacunología inversa



Rappuoli R, Curr Opin Microbiol. 2000; 3: 445-450 / Pizza M, et al. Science. 2000;287:1816-1820

# La vacunología inversa: antígenos seleccionados



**Hfbp:** Proteína de unión al factor H, para inhibir la vía alternativa del complemento del huésped. Está presente, **en 50-70% de las cepas patógenas**. Es vital para la supervivencia bacteriana en el torrente sanguíneo del infectado.



**NHBa:** antígeno de la Neisseria ligado a la heparina. Aumenta la resistencia bacteriana al suero del huésped. Genera **protección cruzada**. Se encuentra **en casi todas las cepas**.



Nada (adhesina A de la Neisseria), facilita la adherencia al epitelio y su invasión. **Esencial para la portación faríngea**. Capaz de unirse y activar macrófagos y células presentadoras de antígeno. Presente en **3 de los 4 clones más hipervirulentos**.



**NZ Por A 1.4**, vesículas de la cepa Nueva Zelanda. Potencia la respuesta humoral Bactericida.

Estos antígenos proteicos de superficie inducen respuesta de AC bactericidas frente a 85% de cepas virulentas con 100% de seroconversión a todas las edades.

*Serruto et al, J Biotechnol. 2004;113:15-32 / Pizza M, et al. Science. 2000;287:1816-1820*

# Vacuna antimeningococo B

- 👉 **Inmunógena** en lactantes (diversas pautas) y adolescentes.
- 👉 **Coadministración** comprobada con vacunas de calendario.
- 👉 **Reactógena** (fiebre) más en coadministración. **Segura**.
- 👉 **Profilaxis con paracetamol** no interfiere.
- 👉 **Persistencia** actividad bactericida en suero > 2 a. (lactantes).
- 👉 **Confirmación memoria inmune** tras “booster” a 40 meses.
- 👉 Comprobada inmunogenicidad en **sujetos de riesgo**.
- 👉 Vacunación preferente a <5 años sobre todo <1 año.
- 👉 Entre **15 y 19 años** 1,8-5,3 veces más **portadores**.
- 👉 Cobertura en España **68% de cepas** (por MATS).
- 👉 **Mucho más ↑ por actividad bactericida** (más adolescentes).

Watson PS, et al. Vaccine. 2016;34:875-88 / Gossger N, et al. JAMA. 2012;307:573-582 / Prymula R, et al. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10(7): 1993–2004 / Abad R. Clinical and Vaccine Immunology, 2015, 22:4;357-360

# Vacuna frente a Meningococo B: experiencia postcomercialización

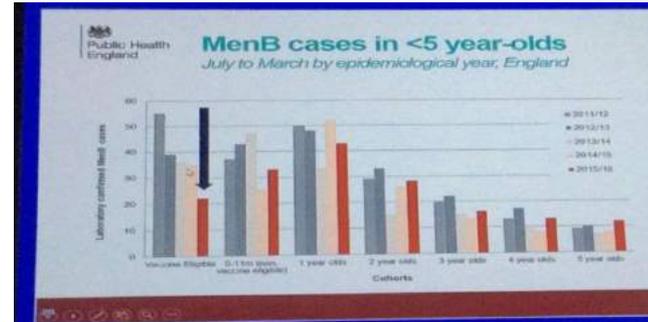
- En 2013 se declaran 12 casos de EMI – B en las universidades Sta. Barbara y Princeton.
- En 2014 CDC implementa una campaña de vacunación en estas dos universidades.
- Se vacunan 15.346 estudiantes.

**Ningún caso secundario en vacunados.**



M. Patel et al. from CDC. IPNC 2014 (oct)

- Efectividad** en el programa de vacunación de UK **83%** frente a **cualquier cepa** de Meningo B y **94%** frente a **las prevenibles** con vacuna, en vacunados.
- Enfermedad se **redujo un 50%**, en estos, comparada con la media de los últimos 4 años.



Parikh SR, et al. Lancet 2016; published online Oct 27.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31921-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31921-3).

# Vacuna antimeningococo B: pendiente

<p><b>Inmunogenicidad</b></p>	<p> dos meses después de la administración de la segunda de las dos dosis, el grado de inmunidad protectora fue más bajo que el esperado.</p> <p><b>No</b> hubo indicios de una <b>respuesta de actividad bactericida</b> en suero humano (hSBA) <b>contra la cepa del brote epidémico en 33,9% de los vacunados</b>, aunque <b>no</b> se notificaron casos de <b>enfermedad meningocócica</b> causada por <i>Neisseria Meningitidis</i> B.</p> <p>¿Se precisarían más dosis?</p> <p>¿Qué pasará con la pauta 2+1?, cuando la aceptada en Europa para primovacuna en &lt;6 meses es 3+1 y ulterior refuerzo.</p>
<p><b>Impacto en la portación: “inmunidad de grupo”</b></p>	<p> ...sin embargo la <b>efectividad de Bexsero contra la portación del meningococo</b> y, por tanto, su capacidad para inducir protección de grupo, principal objetivo de un programa para adolescentes <b>es menor que la de las vacunas conjugadas</b>.</p> <p>¿Cuál puede ser el impacto de la presión vacunal sobre la <i>Neisseria M. B?</i></p> <p>Los antígenos comunes a la mayoría de <i>Neisserias</i>, ¿qué pueden provocar?</p>

Basta NE, et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. N Engl J Med. 2016. 375:220-228 / Lahdani SM, Emerging infectious diseases 2016;22:2

## Pregunta 5

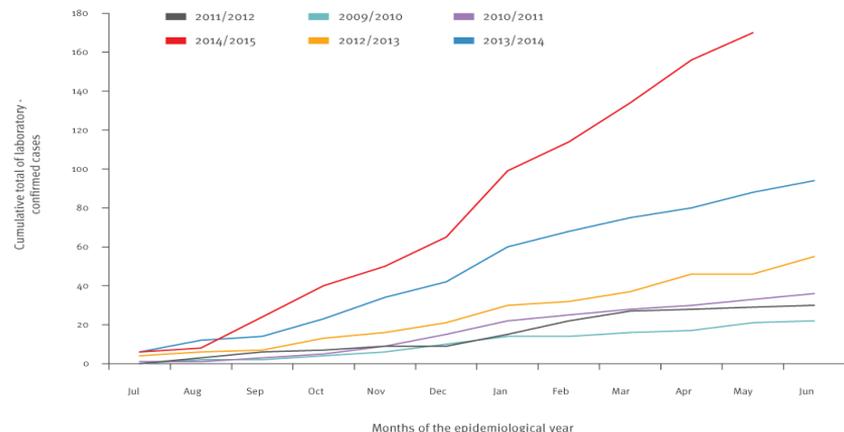
Disponiendo de esta vacuna y la del meningococo C en calendario, ¿podremos llegar a considerar a nuestro país libre de meningitis meningocócicas?

1. Si, prácticamente.
2. No, existen otros SG, alguno aumentando su incidencia.
3. Solo si se incluye la del meningococo B en calendario.
4. Si realmente llega a inducir inmunidad de grupo.

# Meningitis: emergencia de otros Serogrupos

FIGURE 1

Cumulative number of laboratory-confirmed cases of invasive meningococcal group W (MenW) disease by epidemiological year, England, 2009/10–2014/15 (n=407)

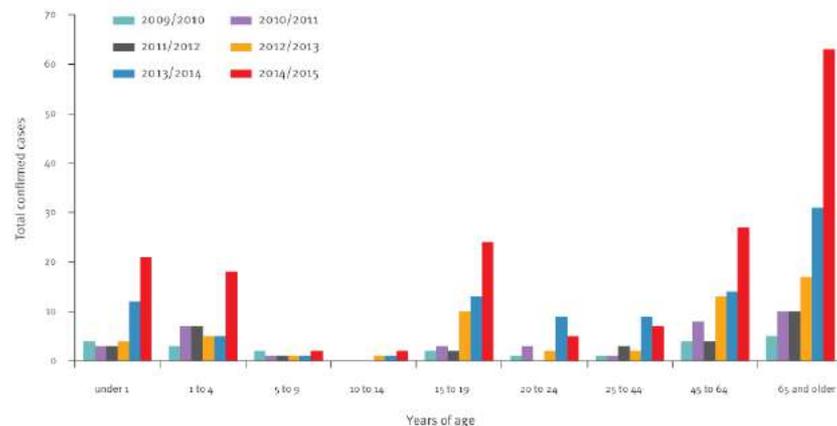


Data for the most recent epidemiological year (2014/15) are complete until end May 2015.



FIGURE 2

Age distribution of laboratory-confirmed cases of invasive meningococcal group W (MenW) disease by epidemiological year, England, 2009/10–2014/15 (n=407)



Data for the most recent epidemiological year (2014/15) are complete until end May 2015.

Desde 2009/2010 en GB, rápido **aumento, anual**, de casos de meningitis por *Neiss.Meningitidis* SG W por la expansión de una **única cepa endémica, hipervirulenta, de la secuencia tipo 11 del complejo clonal, no importada**. El SG W cc11= supone el **25% de todas EMIs** (vs 15% y 7% de años anteriores) El JCVI inicia, en 2015, la **vacunación de 13 a 18 años, con vacuna ACWY** y sustituye la vacuna Men C, rutinaria de la adolescencia, por esta tetravalente (idéntica recomendación del CAV de la AEP ).

En España **1** caso de W en 2013-2014, **4** en 2014-2015 y **14** en 2015-2016 

Campbell H, Eurosurveillance, 2015; 20:28 / Public Health England (PHE). The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) (13 March

2015)

# Novedades en vacunas que debemos conocer: conclusiones

- Vacunas en embarazadas **protegen al niño** en los primeros meses.
- En embarazadas **están contraindicadas las vacunas vivas**.
- El embarazo “per se” es **un factor de riesgo** para la gripe.
- Vacunar a la gestante, de gripe y tosferina **en cada embarazo**.
- Vacuna VPH-9v protege frente a **90% de cánceres de cérvix**.
- Además también protege frente a **90% de verrugas genitales**.
- En embarazadas están **contraindicadas las vacunas vivas**.
- Los varones **se benefician** de la vacunación frente a los VPH.
- La carga de la infección VPH es de aproximadamente un **30%** en varones.
- Bexsero® ha supuesto **un hito** en el desarrollo de vacunas.
- Vigilar **la potencial emergencia** de meningococo W.