



## Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2018

### RESUMEN

El CAV-AEP publica anualmente el calendario de vacunaciones que estima idóneo para los niños residentes en España, teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre vacunas. Se recogen en él las vacunas sistemáticas de los calendarios oficiales actuales españoles. Además, este comité realiza recomendaciones sobre vacunas no incluidas en los calendarios oficiales (no financiadas) como rotavirus, meningococo B, papilomavirus humano en varones y meningococo tetravalente.

- En cuanto a las vacunas financiadas, se recomienda emplear el esquema 2+1 (2, 4 y 11-12 meses) con vacunas hexavalentes (DTPa-VPI-Hib-VHB) y con antineumocócica conjugada 13-valente. Se aconseja un refuerzo a los 6 años, preferentemente con DTPa, junto a una dosis de polio para aquellos que recibieron esquemas 2+1, así como vacunación con Tdpa en adolescentes y en cada embarazo entre las 27 y 32 semanas de gestación.
- Se emplearán esquemas de dos dosis para triple vírica (12 meses y 2-4 años) y varicela (15 meses y 2-4 años). De haber disponibilidad, en la segunda dosis se podría utilizar la vacuna tetravírica.
- Se deben incrementar las coberturas frente al papilomavirus en chicas de 12 años con dos dosis (0, 6 meses), así como informar y recomendar la vacunación de los varones, dados los beneficios potenciales de la misma. La nueva vacuna de 9 genotipos ya está disponible, ampliando la cobertura de protección para ambos sexos.
- Respecto a las vacunas no financiadas, se recomienda la antimeningocócica B, con esquema 3+1, solicitando su entrada en calendario.
- Se recomienda individualmente la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) en adolescentes (14-18 años) que vayan a residir en países con vacunación sistemática frente a los serogrupos ACWY. También en mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo o viajeros a países de elevada incidencia de los serogrupos incluidos.
- Es recomendable vacunar a todos los lactantes frente al rotavirus.

### Cómo citar este documento:

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2018. [Internet]. Madrid: AEP; 2018 [Consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2018-razones-y-bases.pdf>

### Autoría y posibles conflictos de intereses:

Ver documento publicado en Anales de Pediatría: Moreno-Pérez D, *et al.* Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2018. An Pediatr (Barc). 2018;88: 53.e1-53.e9. Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/calendario-vacunaciones-asociacion-espanola-pediatría/articulo/S169540331730334X/>

## Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2018 recommendations

### ABSTRACT

The Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics annually publishes the immunisation schedule considered optimal for children resident in Spain, according to available evidence on current vaccines.

Regarding funded immunisations, 2+1 strategy (2, 4, 11-12 months) with hexavalent (DTPa-IPV-Hib-HB) and 13-valent pneumococcal vaccines are recommended. Administration of the 6-year booster dose with DTPa is recommended, and a poliomyelitis dose for children who had received the 2+1 scheme, as well as Tdap vaccine for adolescents and pregnant women in every pregnancy between 27 and 32 weeks' gestation.

The two-dose scheme should be used for MMR (12 months and 2-4 years) and varicella (15 months and 2-4 years). MMRV vaccine could be applied as the second dose if available.

Coverage of human papillomavirus vaccination in girls aged 12 with a two doses scheme (0,6 months) should be improved. Information and recommendation for male adolescents about potential beneficial effects of this immunisation should be provided as well. The new 9 genotypes vaccine is now available, expanding the coverage for both gender.

Regarding non-funded immunisations, Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics recommends meningococcal B vaccination, with a 3+1 schedule, and requests to be included in the National Immunisation Program. Tetravalent meningococcal vaccine (MenACWY) is recommended to adolescents (14-18 years) who are going to live in countries with systematic vaccination against ACWY serogroups, and people >6 weeks of age with risk factors or travellers to countries with very high incidence. Vaccination against rotavirus is recommended in all infants.

### CONTENIDO

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Introducción</a>.</li> <li>• <a href="#">Calendario de vacunaciones</a> de la AEP 2018. <a href="#">Figura 1</a>.</li> <li>• Vacunación frente a la <a href="#">hepatitis B</a>. <a href="#">Figura 2</a>. Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B.</li> <li>• Vacunación frente a <a href="#">difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b</a>.</li> <li>• Vacunación frente al <a href="#">neumococo</a>. <a href="#">Tabla 1</a>. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia. <a href="#">Tabla 2</a>. Recomendaciones de vacunación antineumocócica.</li> <li>• Vacunación frente a los <a href="#">meningococos C y ACWY</a>. <a href="#">Tabla 3</a>. Características de las vacunas MenACWY comercializadas.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunación frente al <a href="#">sarampión, la rubeola y la parotiditis</a>.</li> <li>• Vacunación frente a la <a href="#">varicela</a>.</li> <li>• Vacunación frente al <a href="#">papilomavirus humano</a> (VPH). <a href="#">Tabla 4</a>. Eficacia clínica de las vacunas frente al VPH en los ensayos clínicos frente a patología relacionada con VPH en mujeres vacunadas por protocolo. <a href="#">Tabla 5</a>. Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones. <a href="#">Tabla 6</a>. Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9.</li> <li>• Vacuna frente al <a href="#">meningococo B</a>. <a href="#">Tabla 7</a>. Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B.</li> <li>• Vacunación frente al <a href="#">rotavirus</a>.</li> </ul> |
|--|--|

## INTRODUCCIÓN

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) actualiza anualmente su calendario de vacunaciones, teniendo en cuenta la evidencia disponible, para ofrecer las recomendaciones que se consideran más adecuadas para los niños residentes en España. Este año, los cambios principales se realizan en las vacunas triple vírica, varicela, antimeningocócicas y papilomavirus humano, como se puede apreciar en la [Figura 1](#).

El CAV-AEP mantiene el esquema 2+1 con vacunas hexavalentes, que se ha consolidado en el calendario infantil español<sup>1</sup>, aumentando la eficiencia y armonizando el mismo, consiguiendo que casi haya un calendario infantil financiado único en nuestro país.

Además, las recomendaciones para situaciones especiales y grupos de riesgo pueden consultarse en el apartado correspondiente del [Manual de Vacunas en línea de la AEP](#).

La AEP se congratula de que el calendario nacional mejore con la incorporación de nuevas vacunas y que las vacunas no financiadas estén disponibles en las farmacias comunitarias.

Sería deseable que las sociedades científicas fueran tenidas en cuenta en la toma de decisiones, así como un mayor esfuerzo económico colectivo, por parte de las CC. AA. y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), que permitiera la financiación de un calendario sistemático más completo. Se deberían considerar vías de ayuda a las familias para vacunas no financiadas, igual que se realiza con otros medicamentos.

Para evitar la reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles es necesario continuar vacunando a todos los niños, realizando esfuerzos para mantener unas coberturas altas y persuadir a los padres que rechazan la vacunación.

Las tablas de vacunación acelerada o de rescate son un instrumento de ayuda para los pediatras en su práctica diaria y pueden consultarse en el [apartado correspondiente del manual](#).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. [Calendario recomendado 2017](#). [Internet] [Consultado 30 diciembre 2017].

## CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2018

Este calendario de vacunaciones ([Figura 1](#)), diseñado para la infancia y la adolescencia, indica las edades en las que se han de administrar las vacunas consideradas por el CAV-AEP con perfil de sistemáticas, es decir, las que todos los niños en España han de recibir de forma universal. Se incluyen las vacunas **sistemáticas financiadas** oficiales, que son ofrecidas gratuitamente en cada una de las comunidades autónomas y las **sistemáticas no financiadas** que el CAV-AEP considera deseable que todos los niños reciban, pero que por el momento no están incluidas en la financiación pública. Además, este año incluimos una **vacuna con recomendación individual**, como es la vacuna antimeningocócica tetravalente. En caso de no llevarse a cabo la vacunación en las edades establecidas, deben aplicarse las recomendaciones de vacunación con las pautas aceleradas o de rescate. Se recomienda consultar el calendario de vacunación de la propia comunidad o ciudad autónoma. Las reacciones adversas se deben notificar a las autoridades sanitarias.

**FIGURA 1.** Calendario de vacunaciones sistemáticas de la Asociación Española de Pediatría 2018.

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2018										
Comité Asesor de Vacunas										
VACUNA	Edad en meses						Edad en años			
	2	4	6	11	12	15	2-4	6	12	14-18
Hepatitis B <sup>1</sup>	HB	HB		HB						
Difteria, tétanos y tosferina <sup>2</sup>	DTPa	DTPa		DTPa			DTPa / Tdpa	Tdpa		
Poliomielitis <sup>3</sup>	VPI	VPI		VPI			VPI			
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <sup>4</sup>	Hib	Hib		Hib						
Neumococo <sup>5</sup>	VNC	VNC		VNC						
Meningococos C y ACWY <sup>6</sup>		MenC			MenC			MenC	Men* ACWY	
Sarampión, rubeola y parotiditis <sup>7</sup>					SRP		SRP	Var / SRPV		
Varicela <sup>8</sup>					Var					
Virus del papiloma humano <sup>9</sup>								VPH 2 dosis		
Meningococo B <sup>10</sup>	MenB	MenB	MenB		MenB					
Rotavirus <sup>11</sup>	RV	RV	(RV)							

Vacunas financiadas
  Vacunas no financiadas

\*Recomendación individual, ver pie de tabla a continuación, apartado (6).

**(1) Vacuna antihepatitis B (HB).**- 3 dosis, en forma de vacuna hexavalente, a los 2, 4 y 11-12 meses de edad. Los hijos de madres HBsAg positivas recibirán, además, al nacimiento, una dosis de vacuna HB monocomponente, junto con 0,5 ml de inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB), todo dentro de las primeras 12 horas de vida. Los hijos de madres con serología desconocida deben recibir la dosis neonatal y se determinará inmediatamente la serología materna; si esta fuera positiva, deberán recibir IGHB cuanto antes, dentro de la 1.ª semana de vida. La administración de 4 dosis de vacuna HB es aceptable en general y recomendable en hijos de madres HBsAg positivas vacunados al nacimiento, aun con peso de recién nacido menor de 2000 g. A los niños y adolescentes no

vacunados se les administrarán, a cualquier edad, 3 dosis de vacuna monocomponente o combinada con hepatitis A, según la pauta 0, 1 y 6 meses.

**(2) Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina acelular (DTPa/Tdpa).**- 5 dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, de vacuna DTPa (hexavalente); refuerzo a los 11-12 meses (3.ª dosis) con DTPa (hexavalente); a los 6 años (4.ª dosis) con el preparado de carga estándar (DTPa-VPI), preferible al de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa-VPI), y a los 12-18 años (5.ª dosis) con Tdpa, preferible a los 12-14 años.

**(3) Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI).**- 4 dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, y refuerzos a los 11-12 meses y a los 6 años.

**(4) Vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).**- 3 dosis: primovacunación a los 2 y 4 meses y refuerzo a los 11-12 meses.

**(5) Vacuna conjugada frente al neumococo (VNC).**- 3 dosis: las 2 primeras a los 2 y 4 meses, con un refuerzo a los 11-12 meses de edad. La vacuna recomendada en nuestro país por el CAV-AEP sigue siendo la VNC13.

**(6) Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC) y vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY).**- 3 dosis de vacuna conjugada monovalente C con esquema 1+1+1: una dosis a los 4 meses, otra a los 12 meses de edad y una dosis final a los 12 años. El CAV-AEP recomienda dar la información y la administración individualizada de la vacuna MenACWY, para niños y adolescentes: a partir de los 14 años que vayan a residir en países en los que la vacuna se indique a esa edad, como EE. UU., Canadá, RU, Austria, Grecia e Italia; mayores de 6 semanas de vida, en caso de viaje a países con elevada incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna; mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo de EMI: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y. Se informará de la disponibilidad de las vacunas meningocócicas tetravalentes a los padres de niños de 14 o más años que deseen ampliar en sus hijos, de forma individual, la protección frente al meningococo.

**(7) Vacuna frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (SRP).**- 2 dosis de vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (triple vírica). La 1.ª a los 12 meses y la 2.ª a los 2-4 años de edad, preferentemente a los 2 años. De haber disponibilidad, la 2.ª dosis se puede aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis de SRP con un intervalo de, al menos, 1 mes.

**(8) Vacuna frente a la varicela (Var).**- 2 dosis: la 1.ª a los 15 meses (también es adecuada a los 12 meses de edad) y la 2.ª a los 2-4 años de edad, preferentemente a los 2 años. De haber disponibilidad, la 2.ª dosis se puede aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis con Var con un intervalo de, al menos, 1 mes.

**(9) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH).**- Todas las chicas, preferentemente a los 12 años, para prevenir el cáncer cervical, anal y las lesiones precancerosas del tracto genital en la mujer. Se debe informar y recomendar también a los chicos sobre la posibilidad de recibir esta vacunación, tanto VPH9, como VPH4 o VPH2, que están autorizadas para varones, aunque con VPH2 hay escasa experiencia aún en varones. Administrar 2 dosis a los 11-12 años. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: para la vacuna tetravalente, pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 13 años y pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) en  $\geq 14$  años; la bivalente y la nonavalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 14 años y pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) para  $\geq 15$  años. Es posible su coadministración con las vacunas MenC, las de hepatitis A y B, y con Tdpa. Aunque todavía no hay datos de coadministración con la vacuna de la varicela, no debería plantear problemas.

**(10) Vacuna 4CMenB frente al meningococo B (MenB).**- 4 dosis: las 3 primeras en el primer año (2, 4 y 6 meses) con un refuerzo entre los 12-15 meses de edad, aunque se recomienda una separación de 15 días con las otras vacunas inactivadas inyectables hasta los 18 meses, para minimizar su posible reactogenicidad y evitar la coadministración con MenC conjugada con toxoide tetánico. No es necesaria la separación de 15 días con las vacunas de la varicela, triple vírica y del rotavirus.

**(11) Vacuna frente al rotavirus (RV).**- 2 o 3 dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2 y 4 meses con la vacuna monovalente o a los 2, 4 y 6 meses con la pentavalente. La pauta ha de iniciarse entre las 6 y las 12 semanas de vida, es muy importante para minimizar riesgos, y debe completarse antes de las 24 semanas en la monovalente y de las 32 en la pentavalente. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Ambas se pueden coadministrar con cualquier otra vacuna.

## VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

### Recomendación 2018

*Se recomienda vacunar a los lactantes con 3 dosis en forma de vacuna hexavalente, con pauta 2, 4 y 11-12 meses de edad. En la inmunización del lactante se admiten pautas de 4 dosis cuando se incluye la vacunación neonatal. En niños mayores y adolescentes no vacunados se aplicarán 3 dosis de vacuna monocomponente con pauta 0, 1 y 6 meses.*

España, en gran medida como consecuencia de la vacunación universal, se encuentra entre los países con baja endemia de hepatitis B, con una prevalencia acumulada de portadores de HBsAg del 0,8 %<sup>2</sup>. En Europa, este dato se sitúa en un rango entre 0,1 % en Irlanda y 4,4 % en Rumania<sup>2-4</sup>. La tasa de incidencia anual de esta enfermedad en nuestro país se mantiene estable por debajo de 2 casos por 100 000 habitantes. En 2015 se declararon a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 690 casos en la declaración agregada, lo que supone una tasa bruta de incidencia nacional de 1,48 casos/100 000 habitantes<sup>5</sup>. Los casos nuevos se producen en adultos, sobre todo jóvenes, y ha desaparecido prácticamente la transmisión vertical del virus, de forma que en los últimos 10 años se han declarado tan solo 15 casos de hepatitis B en niños menores de 1 año, siendo 7 de ellos importados<sup>6</sup>.

La vacuna frente a la hepatitis B, actualmente en uso, está desarrollada mediante ingeniería genética con técnicas de ADN recombinante y contiene la principal proteína de superficie del virus (HBsAg), producida en cultivo de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) modificadas genéticamente. El preparado contiene hidróxido de aluminio como adyuvante antigénico.

En nuestro país, la vacuna se introdujo, como parte de la inmunización sistemática de los adolescentes, entre 1991 y 1996, según la comunidad autónoma de residencia de que se trate, y por tanto la primera cohorte de españoles incluidos en la vacunación universal sobrepasa ya la treintena. En toda España se vacuna frente a la hepatitis B en el primer año de vida. En 2017 solo Castilla y León y la Comunidad de Madrid vacunaban al nacimiento de forma universal. La vacunación neonatal de todos los recién nacidos se justifica como red de seguridad, cuando el control obstétrico de las

posibles madres portadoras del virus se estime subóptimo<sup>7,8</sup>. Se aprecia una tendencia en nuestro país a confluir en la pauta general, con inicio de la vacunación en el 2.º mes de vida.

La vacunación frente a la hepatitis B requiere de, al menos, 3 dosis, aunque se admiten 4 cuando hay vacunación neonatal y también al aplicar pautas aceleradas<sup>1,9</sup>.

El intervalo mínimo recomendado entre la 1.ª y la 2.ª dosis es de 4 semanas, y entre la 2.ª y la 3.ª, de 8 semanas. La dosis final de la serie debe administrarse no antes de las 24 semanas de edad y, al menos, 16 semanas después de la 1.ª dosis. Las dosis administradas que no respeten estos intervalos mínimos recomendados deben considerarse no válidas. Sin embargo, los estudios demuestran que retrasar la administración de la dosis final de la serie a los 11-12 meses de edad se asocia con una mayor inmunogenicidad y por lo tanto mayor persistencia de los títulos de anticuerpos protectores<sup>10</sup>, además de poder contrarrestar el efecto inhibitorio de los anticuerpos maternos, en el caso de madres con títulos altos de anti-HBs durante la gestación<sup>11</sup>. Estos datos, añadidos a la drástica disminución de la transmisión vertical del virus, aconsejaron la aplicación de nuevos esquemas de vacunación en nuestro país, ya vigentes en otras regiones de Europa, manteniendo, al mismo tiempo, un adecuado control de la infección perinatal<sup>6,12,13</sup>.

### Pautas de vacunación

En la situación actual española, la vacunación en el primer año puede seguir cualquiera de las siguientes pautas equivalentes:

- 0, 2, 4 y 11-12 meses.
- 2, 4 y 11-12 meses de edad.

Los 2 esquemas son adecuados para hijos de madres seronegativas (HBsAg negativas). La

primera pauta es también correcta para hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B (HBsAg positivas), pues incluye la preceptiva vacunación neonatal con preparado monocomponente y está también admitida, en este caso de hijos de madres portadoras, la administración de la 2.ª dosis a los 2 meses de edad, independientemente del peso al nacimiento. Los hijos de madres HBsAg positivas deben recibir, además, 0,5 ml de inmunoglobulina específica antihepatitis B (IGHB) por vía intramuscular, preferiblemente en las primeras 12 horas de vida y en el vasto externo contralateral al de la vacunación. Si la serología materna fuera desconocida, deberá administrarse al neonato una dosis de vacuna en las primeras 12 horas de vida y se investigará la serología de la madre de forma inmediata y si esta resultara positiva, se administrarán al recién nacido 0,5 ml de IGHb, dentro de la 1.ª semana de vida, preferiblemente en las primeras 72 horas.

La vacunación frente a la hepatitis B en niños mayores y adolescentes no vacunados con anterioridad se realizará siguiendo la pauta 0, 1 y 6 meses<sup>9</sup>. Para este fin también puede utilizarse la vacuna combinada con el componente de la hepatitis A.

Los datos disponibles en población general sobre duración de la inmunidad inducida por la primovacunación desaconsejan la administración de dosis de refuerzo posteriores<sup>14-16</sup>.

### Control serológico posvacunal

En sujetos no incluidos en grupos de riesgo no es preciso llevar a cabo controles serológicos posvacunación (anticuerpos anti-HBs), tras completar la serie vacunal frente a la hepatitis B<sup>14</sup>. Por otro lado, en todas las personas de riesgo (**Figura 2**), que es en quienes está indicada esta determinación analítica, solo se considerará fiable un resultado negativo si la determinación se efectúa 1-2 meses después de la dosis final de la pauta. En hijos de madres HBsAg positivas no se hará esta determinación antes de los 9 meses de edad, debido a la posibilidad de confusión con anticuerpos anti-HBs procedentes de la dosis neonatal de IGHb, y también se solicitará investigación de HBsAg. Si la determinación de anti-HBs se realiza posteriormente a estos 2 meses y resultara negativa, no implicará necesariamente falta de respuesta a la vacunación, porque entre el 15 % y el 50 % de las personas vacunadas negativizan los anticuerpos anti-HBs, pero siguen protegidos por la memoria inmunológica inducida por esta vacuna<sup>9</sup>, si bien no se han diseñado, por el momento, estudios específicos para demostrarlo<sup>17</sup>. En la **Figura 2** se expone un algoritmo de actuación posvacunal en función del riesgo.

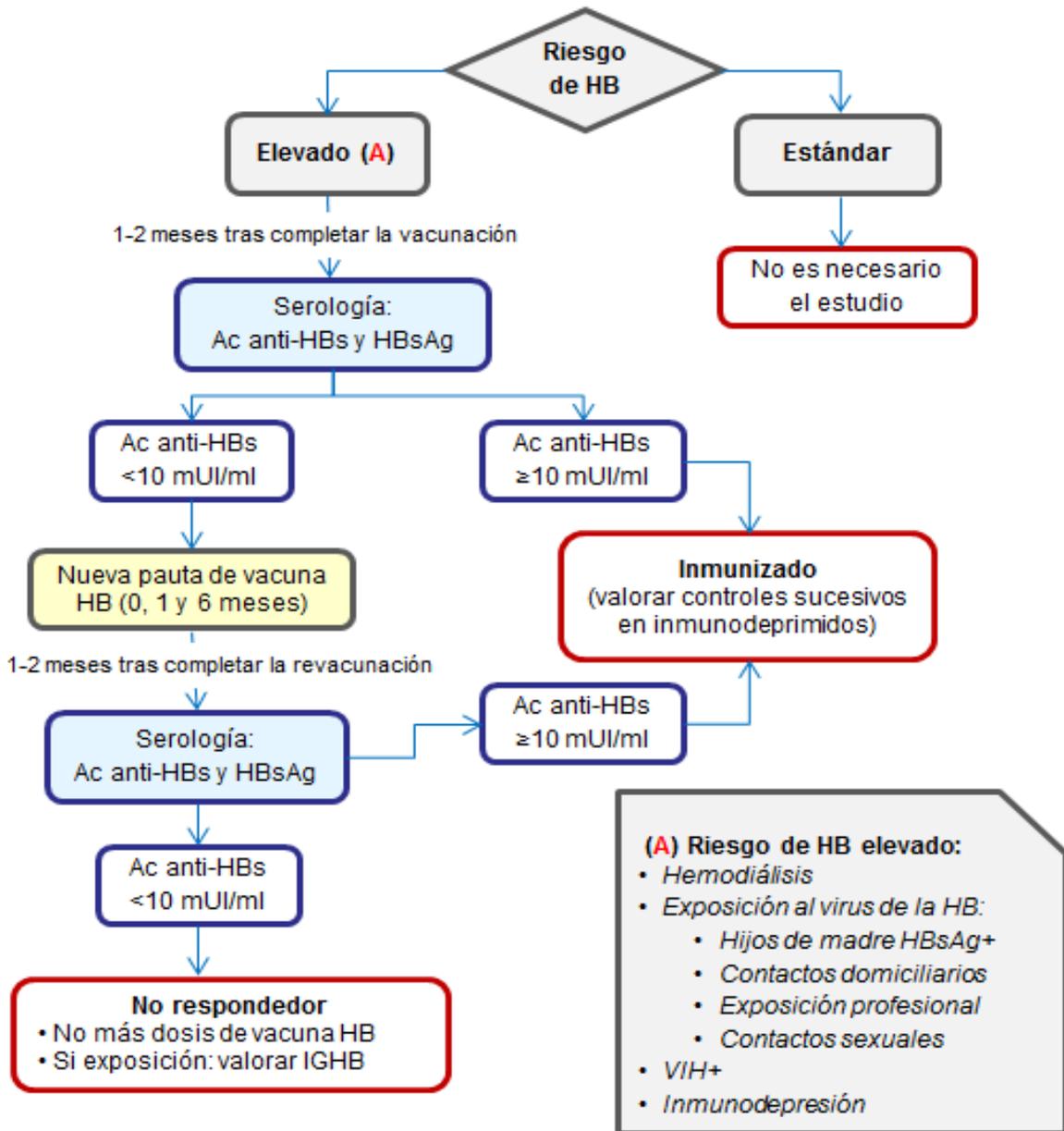
Aun no perteneciendo a grupos de riesgo, diversos autores recomiendan el control serológico posvacunal de la hepatitis B en los pacientes celíacos, por su frecuente hiporrespuesta específica a esta vacuna, de origen aún no aclarado. La revacunación, si fuera necesaria, deberá llevarse a cabo cuando haya transcurrido, al menos, un año con dieta exenta de gluten<sup>18,19</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- European Centre for Disease Prevention and Control. [Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA](#). Stockholm: ECDC; 2016.
- European Centre for Disease Prevention and Control. [Hepatitis B - Annual Epidemiological Report for 2015](#). Stockholm: ECDC; 2017.
- Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, *et al*. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. [Epidemiol Infect.](#) 2017;145:2873-85.
- Boix R, Amillategui R, Martínez EV, *et al*. Una visión general de la hepatitis B. [Bol Epidemiol Sem.](#) 2016;4:48-50.
- Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. [Revisión del Calendario de Vacunación](#). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.

7. AAP Committee on Infectious Diseases y AAP Committee on Fetus and Newborn. Elimination of perinatal hepatitis B: Providing the first vaccine dose within 24 hours of birth. [Pediatrics. 2017;140:e20171870.](#)
8. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. [Wkly Epidemiol Rec. 2017;92:369-92.](#)
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. [MMWR. 2005;54\(RR16\):1-33.](#)
10. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, *et al*. Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. [Pediatr Infect Dis J. 2013;32:307-13.](#)
11. Chen X, Gui X, Zhang L, *et al*. Maternal anti-HBVs suppress the immune response of infants to hepatitis B vaccine. [J Viral Hepat. 2016;23:955-60.](#)
12. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Josep Marés Bermúdez J, *et al*. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? [Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:113-8.](#)
13. Navarro-Alonso JA, Taboada-Rodríguez JA, Limia-Sánchez A; Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015. Nuevo calendario de vacunación para España, 2016. (Parte 2). [Rev Esp Salud Pública. 2016;90:e1-e9.](#)
14. Ni YH, Chang MH, Jan CF, *et al*. Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan. [Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1324-30.](#)
15. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, *et al*. The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. [PLoS One. 2016;11:e0150499.](#)
16. Simons BC, Spradling PR, Bruden DJ, *et al*. A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen. [J Infect Dis. 2016;214:273-80.](#)
17. Poorolajal J, Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. [Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(6\):CD008256.](#)
18. Anania C, Olivero F, Spagnolo A, *et al*. Immune response to vaccines in children with celiac disease. [World J Gastroenterol. 2017;23:3205-13.](#)
19. Xu B, Zhu D, Bi Y, *et al*. Minimal association of alleles of human leukocyte antigen class II gene and long-term antibody response to hepatitis B vaccine vaccinated during infancy. [Vaccine. 2017;35:2457-62.](#)

**FIGURA 2.** Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B.



## VACUNACIÓN FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS, TOSFERINA, POLIOMIELITIS Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b

### Recomendación 2018

*Se recomienda esquema 2+1 con DTPa-VPI-Hib-VHB a los 2, 4 y 11-12 meses. Los niños que hayan recibido esta pauta 2+1, deberán recibir DTPa-VPI, preferiblemente, o Tdpa-VPI a los 6 años y con Tdpa a los 12-18 años, preferentemente a los 12-14. Se recomienda vacunar con Tdpa a las embarazadas a partir de la semana 27 de gestación, preferentemente antes de las 32 semanas.*

La incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, tanto en países en vías de desarrollo como en los desarrollados<sup>20</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2008 se produjeron 89 000 muertes por tosferina en el mundo<sup>21</sup>. En ese mismo año se calculó que la vacunación frente a la tosferina había evitado 670 000 muertes<sup>22</sup>. A pesar de disponer de vacunas con una efectividad aceptable y de haber alcanzado elevadas coberturas vacunales, cada 2-5 años, de forma cíclica, se producen brotes en los países industrializados. Entre 2010 y 2012 se llegó a tal número de casos que se alcanzó la incidencia más elevada de los últimos 50 años. Como ejemplo, California, que experimentó una epidemia importante en 2010 y aún fue mayor en 2014<sup>23</sup>.

Estos brotes de tosferina afectan a todos los grupos de edad, niños escolares, adolescentes y adultos, siendo estos últimos, adolescentes y adultos, los que actúan como fuente de transmisión de la enfermedad. Pero lo más lamentable de esta situación es que la mayor morbilidad se produce en lactantes pequeños, ya que estos sufren las formas más graves y letales de la enfermedad. Entre ellos se produce el mayor número de ingresos hospitalarios y fallecimientos, en especial en los menores de 2 meses, que son niños que todavía no han recibido su primera dosis de vacuna por su corta edad. Es por esto por lo que se ha determinado que son el grupo más vulnerable y al que se debe proteger especialmente.

### Vacunación en el embarazo

Se han propuesto diversas estrategias para hacer frente al incremento de incidencia de tosferina, como la vacunación de adolescentes, la estrategia del nido, la vacunación maternal preconcepcional y en el parto inmediato. De

estas medidas, la vacunación maternal durante el embarazo, no solo ofrece protección a la madre, sino que especialmente proporciona inmunidad pasiva al recién nacido por vía transplacentaria, debido al paso activo de anticuerpos maternos. La vacunación de tosferina de la mujer embarazada se considera la medida más exitosa y efectiva para prevenir las formas graves y amenazantes para la vida que experimentan los lactantes.

En el panorama epidemiológico que hemos descrito, la protección del recién nacido, especialmente en el periodo ventana entre el nacimiento y el inicio de la vacunación a los 2 meses, se planteó como una necesidad urgente e imperiosa.

Estudios antiguos habían descrito una correlación entre los niveles de anticuerpos frente a la tosferina en la madre y el lactante, con niveles más elevados en niños cuyas madres habían padecido la tosferina o fueron vacunadas durante el embarazo<sup>24</sup>.

Las autoridades sanitarias se animaron a tomar esta decisión debido a la mortalidad en lactantes pequeños y basándose en el hecho de la seguridad, inmunogenicidad y protección de los niños frente a tétanos neonatal, cuando la madre se había vacunado en el embarazo<sup>25</sup>. En 2011, el ACIP de los CDC recomendó la vacuna combinada con toxoide tetánico, toxoide diftérico de baja carga y tosferina acelular de baja carga (Tdpa) en el tercer trimestre de la gestación, entre la 27 y la 36 semana, a las mujeres que no lo habían recibido anteriormente<sup>26</sup>. Esta recomendación se modificó en 2012 para incluir la vacunación de todas las mujeres embarazadas, independientemente de haber recibido Tdpa con anterioridad y para ser vacunadas en cada embarazo, por la evidencia de pérdida de

inmunidad vacunal<sup>27</sup>. En el Reino Unido, tras el brote de 2012, se estableció un programa de vacunación temporal en septiembre de 2012, ofreciendo la vacuna Tdpa a las mujeres embarazadas entre la 28 y la 32 semana de gestación<sup>28</sup>; esta recomendación temporal se reafirmó en el año 2014. En abril de 2016 se modificó el momento de la vacunación, ampliándose la ventana de vacunación a las 20-32 semanas, basado en un estudio suizo que encontró mejores niveles de anticuerpos en los recién nacidos vacunados en el segundo trimestre de la gestación<sup>29</sup>.

Además de Estados Unidos y el Reino Unido<sup>27,30</sup>, otros países iniciaron la vacunación prenatal de tosferina. En España, el CAV-AEP inició esta recomendación en el año 2013<sup>31</sup>. Pero no se implementó de forma homogénea hasta la recomendación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a finales de 2015<sup>32</sup>.

Diversos trabajos han demostrado la seguridad y efectividad de la vacunación prenatal de tosferina<sup>33-35</sup>. En una revisión sistemática reciente no se ha observado exceso de efectos adversos, analizándose datos de 138 277 mujeres vacunadas durante el embarazo, tanto para la madre y la gestación, como para el feto y el recién nacido<sup>36</sup>. Así mismo se ha podido documentar la seguridad incluso cuando la vacunación con Tdpa ha sido administrada repetidamente. La efectividad vacunal comunicada en el Reino Unido en 2012 fue del 90 % para evitar la tosferina en menores de 3 meses, utilizando el método de cribado<sup>33</sup>. Una efectividad similar e incluso superior, 93 %, se demostró mediante un estudio de casos y controles en menores de 8 semanas, en el mismo país<sup>34</sup>.

Varios estudios han demostrado la inmunogenicidad de las vacunas de tosferina durante el embarazo, también se han demostrado niveles altos de anticuerpos en el recién nacido por la transferencia placentaria. Estos anticuerpos protegen al lactante durante las primeras semanas de vida, momento en que todavía no ha podido recibir la primera dosis de vacuna. Existe la duda de si este elevado nivel de anticuerpos previos a la vacunación pueda tener un efecto de bloqueo de la respuesta o

*blunting*. En el grupo de niños del Reino Unido, cuyas madres se vacunaron en el embarazo, se detectaron niveles elevados de anticuerpos a los 2 meses de vida, previamente a la vacunación. A los 5 meses, es decir posprimovacuna, todos los anticuerpos frente a la tosferina eran significativamente más bajos en los hijos de estas mujeres vacunadas. También se observó interferencia entre los anticuerpos maternos frente a la difteria y las vacunas conjugadas con un transportador como la proteína CRM<sup>37</sup>. Existen varias publicaciones en esta materia, pero con resultados heterogéneos en el sentido de qué tipo de anticuerpo frente a la tosferina pueda verse afectado por el fenómeno del bloqueo<sup>38,39</sup>. Puede afirmarse que, si bien inicialmente puede haber una menor respuesta de anticuerpos en hijos de mujeres vacunadas, un mes después de la dosis de refuerzo la concentración de anticuerpos frente a todos los antígenos de la tosferina, no fue significativamente inferior en los grupos de hijos de vacunadas o en los de no vacunadas<sup>40,41</sup>. Por ello debemos destacar la importancia de no omitir la dosis de refuerzo en ningún caso, en hijos de mujeres vacunadas en el embarazo. Hasta la fecha no se ha detectado ningún riesgo incrementado de enfermedad en los hijos de mujeres vacunadas, ni ningún cambio epidemiológico en cuanto a desplazamiento de la tosferina a otros grupos de edad<sup>33</sup>.

Es muy importante el seguimiento de las consecuencias epidemiológicas de la vacunación maternal de tosferina, ya que hay estudios con hallazgos inconsistentes en cuanto a qué anticuerpos puedan mostrar niveles inferiores en hijos de mujeres vacunadas, frente a las no vacunadas, pero además como tampoco existe un correlato de protección serológica frente a esta enfermedad, es fundamental comprobar que la vacunación maternal no tiene efectos negativos en la epidemiología, como ya se está observando en el Reino Unido y EE. UU. Algunos autores postulan el retrasar la primera dosis de vacuna en hijos de mujeres vacunadas, para obviar así el efecto de bloqueo de anticuerpos<sup>43</sup>.

Una de las cuestiones, todavía no resueltas, es precisar cuál es el momento óptimo de la vacunación en el embarazo. La vacunación en el segundo trimestre de la gestación produce mayores niveles de anticuerpos en los lactantes

e incrementa las oportunidades de vacunación<sup>29</sup>, así, países como Reino Unido (RU) recomiendan su administración a partir de la semana 20.

### Calendarios de vacunación

El esquema 2+1 es utilizado en muchos países europeos y fue recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) para 2017<sup>1</sup>. Esta pauta, segura e inmunógena, supone optimizar las dosis disponibles.

Para el refuerzo de los 6 años se prefieren los preparados DTPa frente a los de baja carga antigénica (Tdpa), porque confieren una protección más duradera. Los lactantes que sigan esquema de primovacunación 2+1 con hexavalentes deberán recibir un refuerzo antipolio a los 6 años, preferiblemente con DTPa-VPI.

Para actuar sobre los agentes transmisores, como los adolescentes, se debe vacunar a los 12-14 años, con preparados Tdpa, aun siendo conscientes de la pérdida de la inmunidad en los jóvenes que en todas las series han recibido vacunas con preparados acelulares. La efectividad vacunal durante el primer año con estos preparados es de un 68,8% pero desciende a un 8,9% a los 4 años de haber recibido la vacuna<sup>44</sup>.

### Poliomielitis

Respecto a la poliomyelitis, debemos recordar la importancia de que los niños vacunados con el esquema 2+1 reciban una vacuna que contenga polio inactivada a los 6 años de edad. Así como los viajeros a destinos de países endémicos o con riesgo de transmisión de polio<sup>45</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

20. Tan T, Dalby T, Forsyth K, *et al.* Pertussis across the globe. Recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:222-32.](#)
21. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. [Monitoring surveillance. Pertussis.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
22. WHO. Vaccines and diseases. [Pertussis.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
23. California Department of Public Health. [Pertussis summary reports.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
24. Kendrick P, Thompson M, Elderling G. Immunity response of mothers and babies to injections of pertussis during pregnancy. [Am J Dis Child. 1945;70\(1\):25-8.](#)
25. Initiative for Vaccine Research (IVR). Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), Family, Women's and Children's Health (FWC) Cluster. [Maternal immunization research and implementation portfolio.](#) Geneva: World Health Organization; 2015.
26. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. [MMWR. 2011;60:1424-6.](#)
27. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. [MMWR. 2013;62:131-5M.](#)
28. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). [Whooping cough. Vaccination Programme for pregnant women, September 27<sup>th</sup> 2012.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
29. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, *et al.* Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. [Clin Infect Dis. 2016;62:829-36.](#)
30. NHS. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, April to June 2017. [Health Protection Report. 2017;11\(34\).](#)
31. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, *et al.* Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría;

- recomendaciones 2013. [An Pediatr \(Barc\). 2013;78:59.e1-27.](#)
32. Grupo de Trabajo tos ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Adenda al programa de vacunación frente a tosferina en España: vacunación en el embarazo.](#) Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.
  33. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. [Lancet. 2014;384:1521-8.](#)
  34. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, *et al.* A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. [Clin Infect Dis. 2015;60:333-7.](#)
  35. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. [BMJ. 2014;349:g4219.](#)
  36. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, *et al.* Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. [Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102:F456-63.](#)
  37. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, *et al.* Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. [Clin Infect Dis. 2015;61:1637-44.](#)
  38. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, *et al.* The influence of maternally derived antibody and infant age at vaccination on infant vaccine responses: an individual participant meta-analysis. [JAMA Pediatr. 2017;171:637-46.](#)
  39. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, *et al.* Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. [Vaccine. 2016;34:142-50.](#)
  40. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, *et al.* Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. [JAMA. 2014;311:1760-9.](#)
  41. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, *et al.* Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. [Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1257-60.](#)
  42. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, *et al.* Sustained effectiveness of the maternal pertussis Immunization program in England 3 years following introduction. [Clin Infect Dis. 2016;63\(suppl 4\):S236-43.](#)
  43. Bento AI, King AA, Rohani P. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. [Euro Surveill. 2017;22\(15\):pii=30510.](#)
  44. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, *et al.* Waning Tdap effectiveness in adolescents. [Pediatrics. 2016;137:e20153326.](#)
  45. World Health Organization. [Statement on the 13th IHR Emergency Committee meeting regarding the international spread of wild poliovirus.](#) WHO statement. May 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].

## VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

### Recomendación 2018

*Se recomienda vacunar frente al neumococo a todos los niños menores de 5 años, así como, a cualquier edad, a todos los que padezcan inmunodepresión u otras situaciones de riesgo. La vacunación sistemática desde el periodo de lactante se realiza con el esquema 2+1 (2, 4, 12-15 meses), reservando la pauta 3+1 para situaciones especiales. El CAV-AEP reafirma que la vacuna antineumocócica conjugada tridecaavalente (VNC13) es la adecuada para la vacunación sistemática en España, porque es la que mejor cobertura proporciona para los serotipos circulantes en nuestro país y la que mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad neumocócica en el momento actual.*

### Efecto de las VNC de valencia ampliada en enfermedad neumocócica invasora (ENI)

A la evidencia disponible en el momento de la publicación del calendario de vacunación de la AEP para 2017<sup>46</sup> se ha añadido, durante el último año, nueva información sobre el impacto de las vacunas antineumocócicas conjugadas (decaavalente [VNC10] y tridecaavalente [VNC13]) frente a la enfermedad neumocócica invasora (ENI).

En los EE. UU., el seguimiento activo de la ENI demuestra que desde 2007-2009 (periodo pre-VNC13) hasta 2015-2016 se han producido reducciones del 33-62 % en la incidencia de la misma, dependiendo del grupo de edad. La incidencia de casos producidos por los serotipos incluidos en la VNC13 ha disminuido un 88 % y un 68 % en niños menores de 5 años y adultos de 65 años o más, respectivamente. Este efecto se debe, sobre todo, a una reducción de los casos debidos a los serotipos 19A y 7F. Sorprendentemente, la ENI producida por serotipos no vacunales también disminuyó significativamente entre niños menores de 5 años (27 %) y en adultos de 65 años o más (24 %)<sup>47</sup>.

En Madrid, pese a la caída de hasta un 67 % de las coberturas vacunales durante el periodo en que se suspendió la vacunación universal gratuita con VNC13, la incidencia de ENI disminuyó un 68 % a los 5 años de la introducción de esta vacuna; esto se debió a que los casos de ENI por los serotipos vacunales disminuyeron un 93 %, sin que se acompañara de un aumento significativo de los serotipos no vacunales<sup>48</sup>. En los lactantes menores de 90 días, la incidencia disminuyó un 73 %, lo que

demuestra que la vacuna induce inmunidad de grupo en esta edad<sup>49</sup>. La incidencia de meningitis neumocócica disminuyó un 62 %, causada sobre todo por una reducción del 83 % de los casos producidos por el 19A. La drástica reducción de este serotipo se acompañó de una eliminación de los aislados con resistencia de alto nivel a cefotaxima, asociada en la mayoría de los casos a este serotipo<sup>50</sup>.

La VNC10 también ha demostrado una excelente efectividad frente a la ENI por los serotipos vacunales<sup>46</sup>, añadiendo, además, en los niños vacunados, reactividad cruzada frente a los serotipos 19A y 6A, ambos relacionados con los serotipos 19F y 6B contenidos la vacuna<sup>51,52</sup>. Sin embargo, la protección es de corta duración. En Finlandia, donde se utiliza la VNC10 para la vacunación infantil, los serotipos 3 y 19A causan el 17,8 % y el 17 % de todos los casos de ENI, siendo particularmente frecuentes en los ancianos, aunque también se ha producido un incremento del 19A en los niños menores de 5 años. Considerando todas las edades, el serotipo 19A se incrementó un 32 % de 2014 a 2015<sup>53</sup>.

En Holanda, la VNC10 ha demostrado una efectividad del 87 % frente a los serotipos vacunales, pero no tuvo ningún efecto en el serotipo 19A, que, por el contrario, aumentó levemente en algunos grupos de edad, incluidos los niños de 5 años. Los autores concluyen que no hay protección cruzada<sup>54</sup>. Tampoco en Suecia se ha encontrado protección cruzada<sup>55</sup>.

En Chile, después de la introducción de la VNC10 se ha producido un incremento de ENI producida por el 19A, desde ≤5 % en la era anterior al uso de esta vacuna hasta un 12-23 %

en la época posvacunal. En los niños menores de 2 años la proporción aumentó desde un 4,8 % hasta un 25 %. Muchos aislados del serotipo 19A pertenecían al clon ST320, caracterizado por su elevada resistencia a penicilina<sup>56</sup>.

En los países de bajo nivel socioeconómico, las VNC de valencia ampliada han sido efectivas frente a la ENI. En Gambia la VNC13 redujo la incidencia de ENI en niños menores de 5 años un 55 %; la reducción fue causada por una disminución de los casos producidos por los serotipos vacunales<sup>57</sup>.

Un metanálisis reciente, realizado en varios países de Latinoamérica, ha encontrado que el impacto de VNC10 y la VNC13 frente a las hospitalizaciones por neumonía demostrada radiológicamente, por neumonía clínica, por meningitis neumocócica y por ENI, fue similar<sup>58</sup>. Sin embargo, la presencia del serotipo 19A fue muy baja en todos estos países, lo que anula el impacto de la inclusión de este serotipo en la VNC13<sup>50</sup>. Algo similar ocurre en un estudio publicado en Suecia, que compara ambas vacunas en diferentes regiones de este país. De hecho, en aquellas en las que se vacunó con la VNC10 el 19A se incrementó, por lo que el estudio concluye que no se encuentra protección cruzada frente a este serotipo<sup>55</sup>.

Los datos sobre la eficacia de la VNC13 frente al serotipo 3 siguen siendo contradictorios. La inmunogenicidad frente a este serotipo es menor que la de otros serotipos vacunales<sup>60-62</sup> lo que, unido a que el dintel necesario de anticuerpos protectores frente a ENI por el serotipo 3 es hasta 10 veces superior al de otros serotipos, plantea dudas razonables sobre la efectividad de la vacuna. Con todo, un estudio reciente realizado en los EE. UU. ha demostrado que la efectividad de la VNC13 frente a ENI producida por el serotipo 3 es del 79,5 % (30,3-94,8)<sup>63</sup>. En Alemania se encontró una efectividad similar (74 %), aunque el intervalo de confianza fue muy amplio, debido al bajo número de casos<sup>64</sup>. Sin embargo, otro estudio llevado a cabo en Cataluña no ha logrado demostrar efectividad<sup>65</sup>. Tampoco los estudios de impacto frente a ENI por este serotipo son concluyentes. En Inglaterra y Gales se logró una reducción de ENI por serotipo 3 que osciló entre

el 63 % en niños menores de 5 años y el 44 % en personas de 65 años o más<sup>66</sup>. Algunos estudios no encuentran, sin embargo, una disminución de la ENI por el serotipo 3<sup>67,68</sup>, mientras que en Francia sí pareció apreciarse una disminución, aunque el escaso número de casos no permitió establecer conclusiones definitivas<sup>69</sup>. Estos hechos demuestran que, aunque el impacto poblacional de una vacuna depende en parte de la efectividad de la misma, ambos términos no son equivalentes.

En una revisión sistemática reciente, realizada en 7 países europeos, 4 años después de la introducción de la VNC13 sola o de la VNC10 y la VNC13, la incidencia de ENI disminuyó un 47 %. Las reducciones para los serotipos de la VNC7, los serotipos 1, 5 y 7F, y los serotipos 6A, 3 y 19A fueron del 84 %, 83 % y 59 %, respectivamente. En este caso hubo aumento de ENI por los serotipos no vacunales<sup>70</sup>.

El CAV-AEP reafirma que la vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente (VNC13) es la adecuada para la vacunación sistemática en España, porque es la que mejor cobertura proporciona para los serotipos circulantes en nuestro país y la que mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad neumocócica en el momento actual. La VNC10 puede ser útil cuando existe muy baja o nula circulación de serotipos 19A, 6A y 3.

### **Inmunidad de grupo y colonización nasofaríngea**

Un hecho que condiciona de forma determinante el impacto final de una vacuna es su capacidad para proporcionar protección indirecta (inmunidad de grupo) frente a los serotipos vacunales en las personas no vacunadas. La inmunidad de grupo solo puede valorarse mediante estudios de impacto poblacional, mientras que los estudios de cohortes y de casos y controles, únicamente resultan útiles para determinar la efectividad de la vacuna en las personas que la reciben. En el caso de la VNC10, predominan los estudios de efectividad sobre los de impacto poblacional, mientras que con la VNC13 casi todos los estudios son de impacto poblacional. Ambas

vacunas han demostrado inmunidad de grupo para la ENI frente a los serotipos que contienen<sup>47,53-55,66,68,71,72</sup>, pero el volumen disponible de evidencia es mayor para la VNC13 que para la VNC10, toda vez que la mayoría de estudios de esta última son estudios sobre efectividad, de casos y controles o de cohortes<sup>51,52,73</sup>.

La evidencia disponible demuestra que la VNC10 no induce inmunidad de grupo frente a los serotipos 19A y 6A. En los países donde se utiliza esta vacuna la incidencia por el serotipo 19A no cambia o aumenta<sup>53-55,74</sup>.

La abundancia de estudios sobre el impacto poblacional con las vacunas VNC7 y VNC13 ha permitido la realización de dos revisiones sistemáticas que arrojan importante información acerca de la inmunidad de grupo inducida por estas vacunas<sup>75,76</sup>. Ambos estudios demuestran que el efecto de inmunidad de grupo ocurre en todas las edades, pero tiene su máximo efecto en los adultos de 65 años o más. Ambos estudios demuestran que la magnitud de la cobertura y el tiempo transcurrido desde el inicio de la vacunación sistemática infantil son los principales factores que condicionan la intensidad de la protección indirecta, que es diferente para cada uno de los serotipos vacunales. Basándose en la experiencia de uso de la VNC7, uno de los estudios calcula que, por cada 10 % de aumento de la cobertura vacunal en niños, la incidencia de ENI en adultos de todas las edades - incluidos los de 65 años en adelante - disminuye un 5 %. El mismo estudio estima que a los 9 años del inicio de la vacunación sistemática infantil se produce un 90 % de reducción de ENI en los adultos y avanza la hipótesis de que con plazos más largos se logrará la casi eliminación de los serotipos de la VNC13, con la única excepción del serotipo 3 frente al que no parece existir protección indirecta<sup>76</sup>.

La protección de grupo se logra mediante la reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales, tanto en los individuos vacunados como en los no vacunados.

La VNC13 disminuye la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales, fundamentalmente el 7F y el 19A, a los pocos meses de iniciada la vacunación, pero hay

menos evidencia frente a la colonización por el serotipo 3<sup>77-80</sup>, lo que parece corresponderse con la ausencia de inmunidad de grupo frente a este serotipo. La disminución del 7F y el 19A en la nasofaringe se correlaciona con la marcada efectividad de la VNC13, tanto en vacunados como en no vacunados, frente a estos serotipos<sup>64,66-69</sup>. También reduce la colonización de los serotipos 6C y 6D<sup>81</sup>. Al mismo tiempo que se produce una reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales, tiene lugar una ocupación por serotipos no vacunales que vienen a rellenar el nicho ecológico producido por la desaparición de aquellos. El incremento de los serotipos no vacunales no causa, sin embargo, un incremento de ENI de la misma magnitud, toda vez que su capacidad invasora es menor que la de los serotipos de la vacuna<sup>82</sup>. En un estudio inglés<sup>77</sup>, los serotipos con más capacidad invasora fueron el 7F, el 8, el 19A, el 3 y el 33F.

Un dato llamativo es que la VNC13 reduce la colonización nasofaríngea por el serotipo 19F de forma más marcada que la VNC7, a pesar de que ambas vacunas comparten este serotipo. Se ha postulado que ello se debe al distinto método de conjugación del polisacárido capsular del 19F, que aumentaría su inmunogenicidad en la VNC13<sup>83</sup>. De hecho, los niveles de anticuerpos específicos frente a este serotipo son el doble en los niños que reciben la VNC13 que en los que se administra la VNC7. Otros estudios han demostrado también una mayor inmunogenicidad frente al serotipo 19F de la VNC13 con respecto a la VNC7. También se ha postulado que la mayor efectividad de la VNC13 podría estar relacionada con la actividad cruzada frente al serotipo 19F de los anticuerpos frente al serotipo 19A, también contenido en la VNC13<sup>61</sup>.

La reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos-VNC13 en poblaciones con altas coberturas de esta vacuna ocurre no solo en los niños vacunados, sino en todos los niños e incluso en adultos<sup>77,84</sup>, lo que explica la reducción de ENI por los serotipos vacunales en todas las edades en comunidades donde se utiliza esta vacuna. La inmunidad de grupo comienza a aparecer cuando las coberturas de vacunación alcanzan un 65 % y es evidente con el 75 %. A partir de estas coberturas, hay un

momento en que la reducción de colonización es equiparable en los niños vacunados y no vacunados<sup>85</sup>.

La VNC10 reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos que contiene<sup>86</sup>, pero no por los considerados serotipos cruzados como el 19A y 6A. De hecho, el efecto en la colonización nasofaríngea por estos serotipos es idéntico con la VNC10 y la VNC7<sup>87,88</sup>. En un estudio llevado a cabo en Kenia, en niños menores de 5 años, la VNC10 redujo un 64 % la colonización por los serotipos incluidos en la vacuna<sup>89</sup>. En los mayores de 5 años también se produjo una reducción significativa del 66 % en la colonización por los serotipos vacunales, indicando que, frente a los mismos, se genera inmunidad de grupo. Sin embargo, la proporción de serotipos no vacunales, entre otros el 19A y 6A, aumenta tras la introducción de esta vacuna.

Un metanálisis demuestra que en los países de bajo nivel socioeconómico los serotipos que con más frecuencia colonizan la nasofaringe son los serotipos 6A, 6B, 19A, 19F y 23F<sup>90</sup>.

### **Efectos de las VNC10 y la VNC13 sobre la enfermedad neumocócica no invasora**

La VNC10 y la VNC13 reducen la enfermedad neumocócica no invasora como la neumonía, la otitis media y la sinusitis.

### **Neumonía**

La evidencia sobre el impacto de las VNC de valencia ampliada continúa acumulándose. La magnitud del mismo depende del criterio diagnóstico de neumonía utilizado en cada estudio. En general, es mayor en las neumonías que con más probabilidad pueden ser de etiología neumocócica, como son las neumonías con consolidación lobar demostrada radiológicamente, y menor frente a las neumonías con diagnóstico clínico o basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades<sup>91</sup>, aunque esto no se ha confirmado en todos los estudios<sup>92</sup>. El menor impacto de las VNC en los casos con diagnóstico menos específico se debe a que en estos últimos pueden estar implicados otros microorganismos diferentes al neumococo. El impacto depende, también, del marco donde se

lleva a cabo el estudio (ambulatorio vs. hospitalario) y de otros factores menos conocidos entre los que sin duda juegan un papel significativo los hábitos de vida, condiciones socioeconómicas y circulación de serotipos neumocócicos. Un hallazgo relevante es que en varios estudios el impacto es mayor que el esperado, teniendo en cuenta la proporción de neumonías en la que está implicado el neumococo. Este hecho se ha explicado porque en algunos casos se necesita la coinfección por varios agentes para que se produzca la enfermedad; por tanto, la prevención de uno de ellos podría prevenir la infección por los demás.

La VNC10 reduce las hospitalizaciones asociadas a neumonía en niños o la ocurrencia de neumonía, entre un 12,6 % y casi un 30 %<sup>91,93-97</sup>, dependiendo del criterio diagnóstico. Un estudio de casos y controles, realizado en Chile, demostró que la VNC10 redujo un 11,2 % las hospitalizaciones asociadas a neumonías en niños de 2-26 meses de edad. La efectividad de la vacuna aumentó hasta un 20,7 % cuando las neumonías virales se excluyeron. Además, se produjo una reducción del 71,5 % de las muertes asociadas a neumonía<sup>98</sup>. En otro estudio llevado a cabo en varios países de América Latina, la VNC10 redujo un 25 % las hospitalizaciones asociadas a neumonía lobar demostrada por radiografía<sup>99</sup>.

En un trabajo de análisis de tendencias temporales realizado en Brasil, la VNC10 disminuyó entre un 14 % y un 17 % las hospitalizaciones por neumonía en la población de niños objeto de la vacunación. También las redujo, entre 17 % y 21 %, en el grupo de edad entre los 10 y los 49 años. Sin embargo, en los mayores de 65 años se produjo un incremento significativo del 16,6 %<sup>96</sup>. Los autores explican que este aumento se inició muchos años antes de la introducción de la VNC10, pero esta vacuna no fue capaz de revertir esta tendencia. También argumentan que la menor efectividad de la vacuna en esta edad podría deberse a la mayor diversidad de serotipos neumocócicos implicados en la neumonía a partir de los 50 años de edad; finalmente, arguyen que el aumento de la esperanza de vida también podría haber determinado el incremento de hospitalizaciones en esta edad<sup>96</sup>.

En otro estudio realizado en el mismo país, la VNC10 disminuyó las hospitalizaciones por neumonía un 25,5 % en niños menores de 12 meses, con disminuciones similares en niños mayores. Sin embargo, no se detectó ninguna disminución en adultos mayores de 40 años. El impacto de la vacuna se produjo tanto en poblaciones de alta como de baja renta<sup>100</sup>.

En Holanda, donde la vacunación antineumocócica se inició con la VNC7, siendo sustituida más tarde por la VNC10, se produjo una disminución del 30 % en las hospitalizaciones por neumonía en adultos, pero no se observó una disminución de los serotipos 1, 5 y 7F<sup>101</sup>. En otro trabajo, realizado también en Holanda, se encontró una disminución del 33-38 % en niños menores de 2 años, pero no en niños mayores o adultos<sup>102</sup>. En Finlandia, la hospitalización por neumonía de todas las causas disminuyó un 15 % en los adultos y específicamente un 6,7 % en los mayores de 65 años<sup>103</sup>.

En general, el impacto de la VNC13 en las neumonías, tanto del niño como del adulto, parece ser superior al de la VNC10<sup>91</sup>, probablemente por la inclusión de los serotipos 3, 6A, 19A. La VNC13 disminuyó un 16 % las neumonías con confirmación radiológica en los servicios de urgencias pediátricas de 8 hospitales franceses, cifra que ascendió hasta un 32 % en el caso de los menores de 2 años<sup>104</sup>. En Israel, la reducción de neumonía confirmada con radiología en los servicios de urgencias pediátricos osciló entre el 44 % y el 52 %, dependiendo de la edad<sup>105</sup>, cifras bastantes similares a las encontradas en Argentina tras la introducción de esta vacuna<sup>106</sup>.

El impacto en las hospitalizaciones asociadas a neumonía de cualquier causa es también alto y fluctúa entre reducciones del 20 % a más del 50 % en la población de niños objeto de la vacunación<sup>92,107-111</sup>. La reducción de las hospitalizaciones debidas a neumonía neumocócica comprobada es mucho mayor, oscilando entre un 55 % y un 80 %<sup>48,104,112</sup>. Esto se debe al efecto de la vacuna sobre los serotipos 1, 3, 19A y 7F, que en los países donde se ha utilizado la VNC7 son los causantes de hasta el 80 % de las neumonías neumocócicas<sup>112</sup>.

Algunos estudios han demostrado que la VNC13 disminuye las hospitalizaciones por neumonías víricas<sup>110</sup>. Este hallazgo no es nuevo y ya se constató tras la vacunación con la VNC9 en Sudáfrica<sup>113</sup>. Se atribuyó, como se ha dicho anteriormente, a que a veces para producir la infección es necesaria la concurrencia de varios patógenos, por lo que la prevención de uno de ellos puede abortar la infección.

La experiencia sobre la inmunidad de grupo frente a neumonía con ambas VNC de valencia ampliada es diferente, debido a la distinta metodología empleada en los estudios. Así, mientras que la mayoría de los estudios realizados con la VNC10 son estudios de efectividad que no permiten valorar la inmunidad de grupo, en el caso de la VNC13 hay numerosos estudios de impacto poblacional que permiten una mejor evaluación de la protección indirecta.

Ambas VNC de valencia ampliada reducen las hospitalizaciones por neumonía en los niños no vacunados (inmunidad de grupo)<sup>96,97,105,100,109,111</sup>. Sin embargo, hay diferencias en cuanto a la protección indirecta en adultos y, sobre todo, en ancianos. Así, mientras que la VNC13 ha demostrado consistentemente efecto indirecto frente a la neumonía en ancianos<sup>75,111,114</sup>, la VNC10 lo ha demostrado en algunos estudios<sup>103,111</sup>, pero no en otros<sup>100,101</sup>.

Durante el año 2017 han aparecido varios trabajos que demuestran el impacto de las VNC de valencia ampliada frente a neumonía en algunos países de África<sup>115-117</sup> y otros países de bajo nivel socioeconómico<sup>118,119</sup>. Este es un hecho crucial, ya que en estos países la carga y la morbimortalidad de las infecciones neumocócicas son más atribuibles a la neumonía que a las infecciones invasoras.

En Gambia, la introducción de la VNC13 redujo un 23 % la incidencia de neumonía confirmada radiológicamente en niños menores de 6 años de edad, mientras que la neumonía neumocócica confirmada se redujo un 63 % (un 86 % la producida por los serotipos de la VNC13) y la neumonía hipóxica un 61 %. La incidencia de bronquiolitis disminuyó un 39 % y un 29 % en niños menores de 12 meses y de 12-23 meses, respectivamente<sup>115</sup>. Este último hallazgo no se ha encontrado en otros países semejantes<sup>116</sup>,

por lo que no se puede concluir que exista una relación causal probada entre la introducción de las VNC de valencia ampliada y la disminución de la bronquiolitis encontrada en algunos estudios.

En Sudáfrica, la VNC13 redujo un 33 % las hospitalizaciones por neumonía<sup>116</sup> en niños menores de 5 años, mientras que en Malawi se produjo una disminución del 47 % de las neumonías con hipoxemia y un 36 % de la mortalidad hospitalaria asociada a neumonía<sup>117</sup>.

En Nicaragua, la introducción de la VNC13 con una pauta 3+0 redujo un 30 % y un 8 % las hospitalizaciones por neumonía en lactantes menores de un año y niños de 1-2 años, respectivamente<sup>118</sup>. El bajo impacto en los niños de 1-2 años se atribuyó a la ausencia de la dosis de refuerzo.

En Perú, la VNC13 redujo un 20,6 % las visitas ambulatorias y hospitalizaciones por neumonía y un 26 % la mortalidad asociada a neumonía<sup>119</sup>.

### Otitis media aguda (OMA)

Las vacunas neumocócicas conjugadas de valencia ampliada reducen la OMA en una magnitud superior a la que se encontró en los estudios de eficacia iniciales<sup>99,120</sup>. En Israel, la utilización de la VNC7 y la VNC13 ha conseguido disminuir en más del 80 % todas las OMA neumocócicas, pero además ha reducido entre el 50 % y el 70 % las OMA causadas por *Haemophilus influenzae* no tipables, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* y OMA con cultivo negativo<sup>121,122</sup>. Este impacto, muy superior al que corresponde a las OMA causadas por neumococo (alrededor del 30 %) parece deberse a que, al evitarse un primer episodio de OMA neumocócica en los lactantes vacunados, se evitan los cambios inflamatorios que predisponen a ulteriores otitis crónicas (denominadas OMA complejas) causadas por otras bacterias, únicas o asociadas y a veces protegidas por la formación de biofilms en el oído medio<sup>121-123</sup>.

### El problema de los serotipos emergentes

La eliminación de los serotipos vacunales de la nasofaringe y su sustitución por otros no vacunales, puede modificar el impacto final de las VNC en la ENI y en la enfermedad

neumocócica no invasora. Como se ha visto anteriormente, los serotipos neumocócicos que reemplazan a los serotipos vacunales en la nasofaringe parecen tener menos capacidad invasora y, quizás también, para causar neumonía, por lo que el impacto final de las VNC seguirá siendo favorable.

La experiencia acumulada hasta ahora es compleja, a veces contradictoria, y difícil de interpretar. En los EE. UU., no solo no se ha producido un aumento de ENI por los serotipos no vacunales, sino que de hecho se ha producido una disminución tanto en los niños vacunados como en los no vacunados<sup>47</sup>. Tampoco en la Comunidad de Madrid se ha constatado un aumento de los serotipos no vacunales en la ENI<sup>48</sup>. Sin embargo, los datos agrupados de 7 países europeos demuestran un aumento del 62 % de los casos de ENI por serotipos no vacunales, con respecto al periodo anterior al uso de las VNC de valencia ampliada, cifra que no compromete el efecto positivo de las vacunas, ya que no supone un número absoluto muy elevado de casos<sup>70</sup>. Un dato importante es que la variedad de serotipos emergentes es muy amplia, sin que haya un predominio claro de ninguno de ellos<sup>70,124</sup> como sucedió con el 19A tras la vacunación con la VNC7.

En una revisión sistemática<sup>125</sup> de la distribución de ENI por serotipos incluidos en la VNC13 en niños, los más frecuentes, de forma global, fueron los serotipos 22F, 12F, 33F, 24F, 15C, 15B, 23B y 10A, representando cada uno de ellos entre un 3,4 % y un 5,3 % de todos los casos de ENI en niños. Sin embargo, hubo importantes variaciones regionales: así, mientras en Europa los más frecuentes fueron el 24F (6,7 %), 10A (6,7 %), 15C (5,9 %), 12F (5,6 %) y 22F (5,2 %), en Norteamérica los más frecuentes fueron 22F (6,9 %), 38 (5 %), 33F (4,9 %), 35B (4,5 %) y 15B (4,2 %), sin que haya ninguna presencia del 24F; en Latinoamérica el más presente fue el 12F (4 %), mientras que ningún serotipo restante superó el 2,5 % de todos los casos de ENI<sup>125</sup>. La gran diversidad de serotipos de región a región condicionará que el impacto de las futuras vacunas neumocócicas conjugadas sea, como ha sucedido con las VNC actuales, diferente, dependiendo del área donde se utilicen.

Un hallazgo interesante es que el aumento de los casos de ENI por serotipos no vacunales ocurre sobre todo en niños menores de 2 años y sobre todo adultos de 65 años o más<sup>66,126,127</sup>. El hecho de que estos serotipos aparezcan con más frecuencia en edades que, por inmadurez fisiológica (niños menores de 2 años) o por pérdida de inmunidad (ancianos), sufren algún grado de inmunodepresión, así como que también lo hagan en pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades<sup>128-130</sup>, sugiere que estos grupos tienen menor capacidad invasora y causan ENI preferentemente en los individuos más

vulnerables.

### Grupos de riesgo y recomendaciones de la vacunación antineumocócica

Los grupos de riesgo y las recomendaciones de vacunación antineumocócica se muestran en la [Tabla 1](#) y en la [Tabla 2](#).

## BIBLIOGRAFÍA

46. Moreno-Perez D, Alvarez Garcia FJ, Aristegui Fernandez J, *et al.* Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2017 recommendations. [An Pediatr \(Barc\). 2017;86:98.e91-99.](#)
47. Pilishvili T, Gierke R, Farley MM, *et al.* [IPD rates among adults >65 years old, July 2007-June 2016](#). ID Week 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
48. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, *et al.* Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. [PLoS One. 2017;12:e0172222.](#)
49. Ruiz-Contreras J, Del Amo M, Picazo J. Effects of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants aged 0 to 90 days in Madrid, Spain. [J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 Oct 31. doi: 10.1093/jpids/pix075.](#)
50. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. [Vaccine. 2017;35\(35 Pt B\):4646-51.](#)
51. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, *et al.* Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. [Lancet Respir Med. 2014;2:464-71.](#)
52. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, *et al.* Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children--a population-based study. [PLoS One. 2015;10:e0120290.](#)
53. Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, *et al.* [Infectious Disease in Finland 2015. Report 15/2016. National Institute of Welfare](#). 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
54. National Institute for Public Health and environment. Ministry of Health WaS. [The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2015-2016](#). 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
55. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, *et al.* Comparison of the impact of pneumococcal conjugate vaccine 10 or pneumococcal conjugate vaccine 13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. [Clin Infect Dis. 2017;65:1780-9.](#)
56. Potin M, Fica A, Wilhem J, *et al.* Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children. [Rev Chilena Infectol. 2016;33:304-6.](#)
57. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, *et al.* Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. [Lancet Infect Dis. 2016;16:703-11.](#)
58. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, *et al.* Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged

- less than 5 years in Latin American countries: A systematic review. [PLoS One. 2016;11:e0166736.](#)
59. Ruiz-Contreras J, Alvarez Garcia FJ, Aristegui Fernandez J, *et al.*; Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. 2017 pneumococcal vaccine recommendations of the Spanish Association of Paediatrics. Authors reply. [An Pediatr \(Barc\). 2017;87:181-2.](#)
  60. Payton T, Girgenti D, Frenck RW, *et al.* Immunogenicity, safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. [Pediatr Infect Dis J. 2013;32:871-80.](#)
  61. Grant LR, O'Brien SE, Burbidge P, *et al.* Comparative immunogenicity of 7 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and the development of functional antibodies to cross-reactive serotypes. [PLoS One. 2013;8:e74906.](#)
  62. Klein NP, Ensor K, Jouve S, *et al.* Long-term immune responses to pneumococcal conjugate vaccines in children previously vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. [Pediatr Infect Dis J. 2013;32:990-7.](#)
  63. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, *et al.* Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. [Lancet Respir Med. 2016;4:399-406.](#)
  64. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, *et al.* Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. [PLoS One. 2016;11:e0161257.](#)
  65. Dominguez A, Ciruela P, Hernandez S, *et al.* Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. [PLoS One. 2017;12:e0183191.](#)
  66. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, *et al.* Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. [Lancet Infect Dis. 2015;15:535-43.](#)
  67. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. [Lancet Infect Dis. 2015;15:301-9.](#)
  68. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. [Clin Infect Dis. 2014;59:1066-73.](#)
  69. Lepoutre A, Varon E, Georges S, *et al.* Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. [Vaccine. 2015;33:359-66.](#)
  70. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, *et al.* Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. [Lancet Respir Med. 2017;5:648-56.](#)
  71. National Institute for Health Welfare F. [Incidence of invasive pneumococcal disease en Finland.](#) 2016. [Consultado 30 diciembre 2017].
  72. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. [Emerg Infect Dis. 2015;21:2040-2.](#)
  73. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. [Lancet. 2013;381:214-22.](#)
  74. Caierao J, Hawkins P, Sant'anna FH, *et al.* Serotypes and genotypes of invasive *Streptococcus pneumoniae* before and after PCV10 implementation in southern Brazil. [PLoS One. 2014;9:e111129.](#)
  75. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. [Vaccine. 2017;35:2882-91.](#)
  76. Shiri T, Datta S, Madan J, *et al.* Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. [Lancet Glob Health. 2017;5:e51-9.](#)
  77. van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, *et al.* Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. [Vaccine. 2014;32:4349-55.](#)
  78. Desai AP, Sharma D, Crispell EK, *et al.* Decline in pneumococcal nasopharyngeal carriage of

- vaccine serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in Atlanta, Georgia. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:1168-74.](#)
79. Cohen R, Varon E, Doit C, *et al.* A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. [Vaccine. 2015;33:5118-26.](#)
  80. Cohen R, Levy C, Bingen E, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. [Pediatr Infect Dis J. 2012;31:297-301.](#)
  81. Porat N, Benisty R, Givon-Lavi N, *et al.* The impact of pneumococcal conjugate vaccines on carriage of and disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 6D in southern Israel. [Vaccine. 2016;34:2806-12.](#)
  82. Lindstrand A, Galanis I, Darenberg J, *et al.* Unaltered pneumococcal carriage prevalence due to expansion of non-vaccine types of low invasive potential 8 years after vaccine introduction in Stockholm, Sweden. [Vaccine. 2016;34:4565-71.](#)
  83. Dagan R, Patterson S, Juergens C, *et al.* Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. [Clin Infect Dis. 2013;57:952-62.](#)
  84. Gounder PP, Bruce MG, Bruden DJ, *et al.* Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*--Alaska, 2008-2012. [J Infect Dis. 2014;209:1251-8.](#)
  85. Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, *et al.* Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. [Pediatr Infect Dis J. 2014;33:504-10.](#)
  86. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, *et al.* Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. [PLoS One. 2014;9:e98128.](#)
  87. Bosch AA, van Houten MA, Bruin JP, *et al.* Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. [Vaccine. 2016;34:531-9.](#)
  88. van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, *et al.* Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. [Clin Infect Dis. 2013;56:e30-9.](#)
  89. Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, *et al.* Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. [Lancet Glob Health. 2014;2:e397-405.](#)
  90. Adegbola RA, DeAntonio R, Hill PC, *et al.* Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. [PLoS One. 2014;9:e103293.](#)
  91. Alicino C, Paganino C, Orsi A, *et al.* The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. [Vaccine. 2017;35:5776-85.](#)
  92. Hortal M, Estevan M, Meny M, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. [PLoS One. 2014;9:e98567.](#)
  93. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, *et al.* Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. [Vaccine. 2014;32:4495-9.](#)
  94. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, *et al.* Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. [Emerg Infect Dis. 2013;19:589-97.](#)
  95. Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, *et al.* Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. [Vaccine. 2016;34:663-70.](#)
  96. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, *et al.* Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. [PLoS One. 2017;12:e0184204.](#)

97. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, *et al.* Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. [PLoS One. 2017;12:e0172690.](#)
98. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, *et al.* Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. [PLoS One. 2016;11:e0153141.](#)
99. Tregnaghi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, *et al.* Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. [PLoS Med. 2014;11:e1001657.](#)
100. Warren JL, Shioda K, Kurum E, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate Vaccines on pneumonia hospitalizations in high- and low-income subpopulations in Brazil. [Clin Infect Dis. 2017;65:1813-8.](#)
101. Vestjens SMT, Wagenvoort GHJ, Grutters JC, *et al.* Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in The Netherlands. [Vaccine. 2017;35:4112-8.](#)
102. van Deursen AMM, Schurink-Van't Klooster TM, Man WH, *et al.* Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. [Vaccine. 2017;35:7107-13.](#)
103. Okasha O, Rinta-Kokko H, Palmu AA, *et al.* Population-level impact of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on adult pneumonia hospitalisations in Finland. [Thorax. 2017 Oct 7. pii: thoraxjnl-2017-210440. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210440.](#)
104. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, *et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. [Clin Infect Dis. 2014;58:918-24.](#)
105. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, *et al.* Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. [Vaccine. 2015;33:4623-9.](#)
106. Gentile A, Bakir J, Bialorus L, *et al.* Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of consolidated pneumonia in children younger than 5 years old in Pilar, Buenos Aires: A population-based study. [Arch Argent Pediatr. 2015;113:502-9.](#)
107. Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, *et al.* Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. [Pediatrics. 2014;134:e1528-36.](#)
108. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, *et al.* Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63:995-8.](#)
109. Wiese AD, Grijalva CG, Zhu Y, Mitchel EF, *et al.* Changes in Childhood Pneumonia Hospitalizations by Race and Sex Associated with Pneumococcal Conjugate Vaccines. [Emerg Infect Dis. 2016;22\(6\).](#)
110. Fathima P, Blyth CC, Lehmann D, *et al.* The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian children: record linkage cohort study of 469,589 births (1996-2012). [Clin Infect Dis. 2017 Oct 23. doi: 10.1093/cid/cix923.](#)
111. Luca DL, Kwong JC, Chu A, *et al.* Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia hospitalizations and related costs in Ontario: A population-based ecological study. [Clin Infect Dis. 2017 Sep 26. doi: 10.1093/cid/cix850.](#)
112. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, *et al.* Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. [Clin Infect Dis. 2017;64:1699-704.](#)
113. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist G. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. [Nat Med. 2004;10:811-3.](#)
114. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, *et al.* Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. [Lancet Respir Med. 2014;2:387-94.](#)
115. Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, *et al.* Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. [Lancet Infect Dis. 2017;17:965-73.](#)
116. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006-2014. [Bull World Health Organ. 2017;95:618-28.](#)
117. McCollum ED, Nambiar B, Deula R, *et al.* Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on clinical and hypoxemic childhood

- pneumonia over three years in Central Malawi: An observational study. [PLoS One. 2017;12:e0168209.](#)
118. Becker-Dreps S, Blette B, Briceno R, *et al.* Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a "3+0" schedule. [PLoS One. 2017;12:e0183348.](#)
  119. Suarez V, Michel F, Toscano CM, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. [Vaccine. 2016;34:4738-43.](#)
  120. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, *et al.* Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. [Clin Infect Dis. 2014;59:1724-32.](#)
  121. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, *et al.* Impact of widespread introduction of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal and nonpneumococcal otitis media. [Clin Infect Dis. 2016;63:611-8.](#)
  122. Lewnard JA, Givon-Lavi N, Weinberger DM, *et al.* Pan-serotype reduction in progression of *Streptococcus pneumoniae* to otitis media after rollout of pneumococcal conjugate vaccines. [Clin Infect Dis. 2017;65:1853-61.](#)
  123. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, *et al.* Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. [Lancet Infect Dis. 2016;16:480-92.](#)
  124. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, *et al.* The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. [Vaccine. 2017;35:1293-8.](#)
  125. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. [PLoS One. 2017;12:e0177113.](#)
  126. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imohl M. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. [PLoS One. 2015;10:e0131494.](#)
  127. Slotved HC, Dalby T, Hoffmann S. The effect of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of invasive pneumococcal disease caused by ten non-vaccine serotypes in Denmark. [Vaccine. 2016;34:769-74.](#)
  128. Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, *et al.* Invasive pneumococcal disease, comorbidities, and polysaccharide vaccine use in children aged 5-15 years in England and Wales. [Clin Infect Dis. 2014;58:517-25.](#)
  129. Pelton SI, Weycker D, Farkouh RA, *et al.* Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of pneumococcal conjugate vaccine. [Clin Infect Dis. 2014;59:615-23.](#)
  130. Lujan M, Burgos J, Gallego M, *et al.* Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. [Clin Infect Dis. 2013;57:1722-30.](#)

<b>TABLA 1. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia</b>		
<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Enfermedad o situación</b>	
<b>Niños inmunocompetentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente de enfermedad neumocócica invasora</li> <li>• Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de alfa1-antitripsina, bronquiectasias</li> <li>• Enfermedad cardíaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardíaca o alteraciones hemodinámicas</li> <li>• Síndrome de Down (solo en el caso de documentación de alguna inmunodeficiencia de alto riesgo para ENI, seguir las recomendaciones para los niños inmunodeprimidos)</li> <li>• Personas con alteraciones neurológicas que impliquen riesgo de broncoaspiración de líquidos o secreciones, como parálisis cerebral o crisis convulsivas recurrentes</li> <li>• Diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• Hepatopatías crónicas</li> <li>• Fístulas del espacio subaracnoideo</li> <li>• Niños con implante coclear</li> </ul>	<b>Estos grupos de riesgo precisan una pauta mixta VNC13 + VNP23</b>
<b>Niños con asplenia (anatómica o funcional)</b> (pacientes de alto riesgo: deben seguir recomendaciones de vacunación antineumocócica específicas; ver <a href="#">Tabla 2</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías graves</li> <li>• Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica</li> </ul>	
<b>Niños inmunodeprimidos</b> (pacientes de alto riesgo: deben seguir recomendaciones de vacunación antineumocócica específicas; ver <a href="#">Tabla 2</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por VIH</li> <li>• Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático)</li> <li>• Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico</li> <li>• Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas leucemia, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido)</li> </ul>	
<b>Prematuros menores de 32 semanas o de 1700 gramos de peso</b>		<b>Este grupo de riesgo precisa solo VNC13 (3+1) sin VNP23</b>
Los niños prematuros (<32 semanas o <1700 gramos) tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por <i>Streptococcus pneumoniae</i> que los recién nacidos a término, por lo que se debe recomendar especialmente en estos niños la VNC13 con una pauta 3+1, <b>sin VNP23</b> posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo.		

**TABLA 2. Recomendaciones de vacunación antineumocócica**

1. **Todos los niños españoles menores de 5 años deben ser vacunados frente al neumococo**, siendo la **VNC13** la que mejor cobertura proporciona actualmente frente a los serotipos circulantes en España y la que mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad neumocócica. Por suerte ya está incluida en todos los calendarios de España.
2. Si no hubiera vacunación universal frente al neumococo, deberán utilizarse **pautas de vacunación 3+1** (tres dosis de primovacuna, más un refuerzo en el 2.º año de vida). La carencia de la protección por inmunidad de grupo, si las coberturas de vacunación son bajas, puede condicionar que algunos niños sean susceptibles a algunos serotipos, como el 6B y 23F, después de solo 2 dosis y hasta que se aplique la dosis de refuerzo del 2.º año de vida. Afortunadamente en España ya no se plantea.
3. El CAV-AEP hace énfasis en la necesidad de vacunar a los pacientes inmunodeprimidos y con riesgo elevado de padecer infecciones neumocócicas graves ([Tabla 1](#)), con las pautas recomendadas utilizando esquemas mixtos, que incluyan la VNC13 y la vacuna neumocócica 23-valente de polisacáridos simples (VNP23).
  - a. **En los niños inmunodeprimidos o con asplenia orgánica o funcional (anemia de células falciformes u otras hemoglobinopatías) igual o menores de 5 años:** 1) utilizar siempre esquemas 3+1 cuando se inicia la vacunación a los 2 meses con las otras vacunas del calendario; 2) es preceptivo que reciban 2 dosis de VNC13 si no han recibido en el primer año de vida, al menos, 2 dosis de esta vacuna; 3) los niños de 2-5 años de edad que no han recibido ninguna dosis de VNC13 deben recibir 2 dosis de esta vacuna separadas por un intervalo mínimo de, al menos, 2 meses; 4) una vez completada la inmunización con VNC13, los mayores de 2 años de edad deben recibir una dosis de VNP23, con un único refuerzo a los 5 años de esta dosis (no se administrarán más de dos dosis de VNP23).
  - b. **En los niños de riesgo (no inmunodeprimidos ni asplénicos, pero con riesgo de padecer infecciones neumocócicas más frecuentes o graves) igual o menores de 5 años** ([Tabla 1](#)) puede optarse por la pauta de los niños inmunodeprimidos, que es la preferible, o por la del calendario de vacunación sistemático, completándose la inmunización, cuando sean mayores de 2 años, con una sola dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de VNC13.
  - c. **En todos los niños de riesgo de 6-17 años de edad:** 1) administrar una dosis de VNC13; 2) aplicar una dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses de la dosis de VNC13; 3) solo en los inmunodeprimidos y asplénicos se administrará una 2.ª y última dosis de VNP23, 5 años después de la 1.ª de VNP23.
4. Los niños prematuros (menores de 32 semanas o de 1700 gramos al nacer) tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* que los recién nacidos a término, por lo que se debe recomendar especialmente en estos niños la VNC13 con pauta 3+1, **sin VNP23 posterior**, salvo que asocien otros factores de riesgo.

## VACUNACIÓN FRENTE A LOS MENINGOCOCOS C Y ACWY

### Recomendación 2018

*Se mantiene la recomendación de 3 dosis de vacuna conjugada monovalente de meningococo C (MenC), con esquema 1+1+1: 4 meses, 12 meses y 12 años.*

*Se recomienda la administración de una dosis de vacuna conjugada tetravalente (MenACWY) a aquellos individuos con mayor riesgo y a los que se dispongan a pasar largas temporadas en países de alta endemia o donde la vacuna se administre de forma sistemática a la población adolescente (en este caso a los 14 años de edad). Además, se debe informar a familias y adolescentes de la disponibilidad de preparados MenACWY en caso de que desearan aumentar su protección individual frente a la enfermedad meningocócica.*

### Meningococo C

La efectividad de la vacuna monovalente de MenC ha sido ampliamente demostrada a lo largo de los últimos años<sup>131</sup>. La enfermedad meningocócica invasora (EMI) por serogrupo C se encuentra actualmente en nuestro país en niveles de incidencia muy bajos. Este hecho es consecuencia de la interacción de diversos factores, algunos de ellos desconocidos, pero entre los que se encuentra sin duda la alta cobertura conseguida con preparados vacunales conjugados de MenC<sup>132</sup>. Según la última publicación disponible en red (datos provisionales) del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), la tasa de EMI por serogrupo C en España en la temporada 2016-2017 fue de 0,06 casos/100 000 habitantes<sup>133</sup>, con un 22,7 % de letalidad, porcentaje que ha de ser interpretado con cautela, dada la baja cifra de casos comunicados.

Con la intención de incidir en la disminución de la diseminación del microorganismo, el CAV-AEP mantiene su recomendación preferente hacia el uso de una pauta 1+1+1, con dosis de MenC-TT a los 4 meses, 12 meses y 12 años, si bien la vacunación meningocócica del adolescente convendría en un futuro acercarla al máximo a la edad en la que se observa el mayor porcentaje de individuos portadores de *N. meningitidis* en faringe. Resulta aceptable también el empleo de preparados MenC-CRM197, pero en este caso en esquemas 2+1+1 (2, 4 y 12 meses y 12 años). Cuando, por la razón que sea, se administre una dosis de vacuna MenACWY en sustitución de una MenC, la protección frente a EMI por meningococo C se

considera equivalente entre ambas, existiendo estudios recientes que avalan dicha condición<sup>134</sup>.

### Meningococos ACWY

En el año 2000 se produjo un brote epidémico de enfermedad meningocócica invasora (EMI) por meningococo W en el hach (peregrinación anual a La Meca), que posteriormente se expandió a varios países africanos<sup>135</sup>. Este brote estuvo causado por el serotipo ST-11CC, especialmente virulento, del que se han descrito dos linajes diferentes, uno de ellos el causante del brote en La Meca y otro, que se ha extendido por Latinoamérica y, desde allí, al Reino Unido y otros países europeos<sup>136</sup>.

En el Reino Unido se empezó a registrar desde la temporada 2008/2009 un progresivo incremento de casos autóctonos de EMI por serogrupo W, con aumento del 85 % de los casos en la temporada 2014/2015 con respecto a la previa, distribución por diversas regiones del país y afectación de todas las franjas de edad. Por ello, se decidió incluir la vacuna antimeningocócica tetravalente (MenACWY) en calendario en septiembre de 2015, añadido a una amplia campaña de rescate durante los dos primeros años. La edad de vacunación recomendada es los 14 años, sustituyendo a la dosis de vacuna frente al meningococo C aplicada a esa edad hasta ese momento<sup>137</sup>. Según datos recientes del Departamento de Salud Pública del Reino Unido, tras la inclusión de la vacuna en calendario la incidencia de EMI por serogrupo W, aunque sigue en aumento, ha ralentizado ostensiblemente su ritmo de ascenso, en comparación con la temporada

2014/2015 (del 85 % al 7 %). Y todo ello a pesar de una cobertura baja de vacunación (36 %), que esperan ir aumentando en los próximos años<sup>138,139</sup>.

Por otra parte, en otras zonas de Europa, especialmente en los países nórdicos, se empezó a registrar desde 2007 un aumento de casos de EMI por serogrupo Y, llegando a suponer el 50 % de los casos en Suecia en el año 2011, con descenso paulatino sin haberse introducido la vacunación<sup>140</sup>.

A día de hoy, distintos países de Europa (Reino Unido, Austria, Grecia e Italia) y otros como EE. UU. o Canadá, han sustituido la dosis de MenC del adolescente por MenACWY<sup>141,142</sup>.

En España, el Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo del Instituto de Salud Carlos III actualiza periódicamente la información sobre la epidemiología de EMI, detectando desde 2015 un aumento progresivo de casos de enfermedad por el serogrupo W<sup>143</sup>, que se multiplicó por cuatro en la temporada 2015/2016, con respecto a la previa<sup>144</sup>. Sin embargo, según los últimos datos (no publicados) del Centro Nacional de Microbiología, esta tendencia al alza no se ha mantenido en el último año, detectándose un número de aislamientos de serogrupo W similar al del año anterior (en torno a 20 casos hasta septiembre). Tampoco se ha detectado en España, en el último año, una distribución geográfica universal en cuanto a EMI por serogrupo W, agrupándose además los casos preferentemente en la población adulta.

Desde septiembre de 2017, las dos vacunas MenACWY disponibles en España<sup>145</sup> (**Tabla 3**) han dejado de estar accesibles solo para uso en

el ámbito hospitalario o en centros de vacunación internacional acreditados y se ha autorizado su comercialización en las oficinas de farmacia comunitaria.

Considerando la situación epidemiológica actual, se debe recomendar la administración de la vacuna MenACWY en nuestro país únicamente ante determinadas circunstancias:

- Adolescentes a partir de los 14 años (14-18) que vayan a residir o a pasar estancias prolongadas en países en los que la vacuna esté indicada en esta franja de edad, como por ejemplo: EE. UU, Canadá, Reino Unido, Austria, Grecia e Italia.

- Mayores de 6 semanas de vida, en caso de viajar a países con elevada incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna.

- Mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo aumentado de sufrir EMI:

- Asplenia anatómica o funcional.

- Déficit de factores del complemento.

- Tratamiento con eculizumab.

- Episodio previo de EMI por cualquier serogrupo.

- Contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y.

Además de lo ya comentado, desde el Comité Asesor de Vacunas de la AEP se recomienda dar información sobre la disponibilidad de las vacunas MenACWY a los adolescentes mayores de 14 años y a sus familias que, de forma individual, deseen ampliar su protección frente al meningococo.

## BIBLIOGRAFÍA

131. Grupo de trabajo MenCC 2012. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C](#). Enero de 2013. [Consultado 30 diciembre 2017].

132. [Coberturas de vacunación de refuerzo en niños de 1-2 años en España 2007-2016, datos estadísticos](#). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Consultado 30 diciembre

2017].

133. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. [Enfermedad meningocócica. Semanas 41/2016 a 40/2017](#) [Consultado 30 diciembre 2017].

134. Van Ravenhorst MB, Van Der Klis FRM, Van Rooijen DM, *et al.* Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and

- memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. [Vaccine. 2017;35:4753-60.](#)
135. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, *et al.* The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. [Vaccine. 2012;30 \(Suppl 2\):B26-36.](#)
136. Lucidarme J, Scott KJ, Ure R, *et al.* An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. [Euro Surveill. 2016;21:pii=30395.](#)
137. Campbell H, Saliba V, Borrow R, *et al.* Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom, 2015. [Euro Surveill. 2015;20. pii: 21188.](#)
138. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, *et al.* Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. [Emerg Infect Dis. 2017;23:1184-87.](#)
139. Public Health of England. [Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2016 to 2017.](#) Health Protection Report Volume 11. Number 38, 27 October 2017 [Consultado 30 diciembre 2017].
140. Bröken M, Bukovski S, Culic D, *et al.* Meningococcal serogroup Y emergence in Europe. High importance in some European regions in 2012. [Hum Vaccin Immunother. 2014;10:1725-28.](#)
141. European Centre for Disease Prevention and Control. [Immunisation schedules by target disease: meningococcal disease.](#) [Consultado el 30 diciembre 2017].
142. World Health [Organization. Immunization schedules.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
143. Abad R, Vázquez J. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. [J Infect. 2016;73:296-7.](#)
144. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. [Enfermedad meningocócica. Semanas 41/2015 a 40/2016](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
145. [Fichas técnicas de vacunas.](#) Página web del CAV-AEP [Consultado 30 diciembre 2017].

**TABLA 3. Características de las vacunas MenACWY comercializadas en España<sup>145</sup>**

Nombre comercial (laboratorio)		<b>Nimenrix®</b> (Pfizer)	<b>Menveo®</b> (GSK)
Composición: polisacárido de <i>N. meningitidis</i> y proteína transportadora	Grupo A	5 mcg	10 mcg
	Grupo C	5 mcg	5 mcg
	Grupo W	5 mcg	5 mcg
	Grupo Y	5 mcg	5 mcg
	Proteína	Toxoide tetánico 44 mcg	CRM <sub>197</sub> 32,7-64,1 mcg
Edad mínima		6 semanas	2 años
Dosis		6 semanas a 11 meses: 2 dosis, intervalo mínimo de 2 meses.  Refuerzo 1 dosis a partir del año de edad  ≥12 meses: 1 dosis	1 dosis
Fecha de actualización de la ficha técnica		29 de junio de 2017	13 de octubre de 2016

## VACUNACIÓN FRENTE AL SARAMPIÓN, LA RUBEOLA Y LA PAROTIDITIS (VACUNA TRIPLE VÍRICA: SRP)

### Recomendación 2018

Administración sistemática de la 1.<sup>a</sup> dosis de SRP a los 12 meses de vida y la 2.<sup>a</sup> a los 2-4 años de edad, preferentemente a los 2, para la corrección precoz de posibles fallos vacunales primarios. En caso necesario, un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas asegura una correcta inmunización.

La segunda dosis podría administrarse en forma de tetravírica (SRPV), recientemente disponible en España.

### Sarampión

La prevalencia de sarampión en la Región Europea de la OMS prosigue su descenso, pero es aún inaceptablemente alta, cuando su eliminación había sido fijada para el año 2015, y ya se ha propuesto una nueva fecha objetivo para 2020<sup>146</sup>. Entre octubre de 2016 y septiembre de 2017 se declararon 12 743 casos en la Unión Europea (UE) (24 casos/millón de habitantes), con un incremento respecto a los años anteriores. Todos los países, excepto Malta, han notificado algún caso en los últimos 12 meses. Los países con mayor número de casos han sido Italia y Rumanía (con 4925 y 4845 casos, respectivamente) seguidos por Alemania y Grecia. El 35 % de los casos fueron niños menores de 5 años, con la mayor incidencia en menores de 1 año (300 casos/millón). Respecto al estado vacunal de los casos, el 86 % fueron no vacunados y el 8 % vacunados con una sola dosis<sup>147</sup>.

Contribuye sin duda a ello la comprobada deficiente inmunidad frente al sarampión en niños europeos de 5 a 9 meses de edad, debido a la menor y menos duradera recepción de anticuerpos de las madres vacunadas, respecto a las que padecieron la enfermedad natural<sup>148,149</sup>, así como la susceptibilidad a la misma (también ocurre con parotiditis y rubeola) de muchos preescolares que recibieron una única dosis a los 12 meses<sup>150</sup>.

España cuenta con altas coberturas de vacunación: en 2016, la cobertura con la primera dosis de SRP fue del 96,7 % (93-99,6 %, según las CC. AA.) y con la segunda dosis del 94,7 % (88,1 y 99,3 %)<sup>151</sup>. La tendencia descendente de la incidencia de la enfermedad tras la consolidación de la vacunación, se vio interrumpida a partir de 2010 por la irrupción

de brotes de la enfermedad en distintas CC. AA., algunos de ellos extensos. Durante el año 2016 se confirmaron 35 casos de sarampión y se notificaron 3 brotes, en Cataluña, en la Comunidad de Madrid y en Alicante y en las Islas Baleares. En todos los brotes se identificó transmisión nosocomial<sup>152</sup>. Entre octubre de 2016 y septiembre de 2017, en España se declararon a los ECDC 169 casos, de los que se confirmaron 159<sup>147</sup>. Fuera del contexto europeo, en 2017 se desarrollaron ondas epidémicas en las distintas regiones de la OMS, destacando Tailandia, Somalia, Sudán del Sur, República Democrática del Congo, Etiopía y Nigeria<sup>153</sup>.

Nos felicitamos de que, el 26 de septiembre de 2017, España haya entrado a formar parte de los países en los que se ha eliminado el sarampión autóctono<sup>154</sup>.

### Rubeola

El número total de casos declarados en la UE entre octubre del 2016 y septiembre del 2017 fue de 786 casos, de los cuales 87 fueron confirmados por laboratorio. No se han notificado brotes epidémicos y la mayoría de casos tuvieron lugar en menores de 5 años (46 %). Los países que más casos presentaron fueron Polonia (599), Alemania (72) e Italia (64). La incidencia global en la UE alcanzó una tasa de 1,8/millón de habitantes<sup>147</sup>.

Según la información suministrada por el Plan Nacional de Eliminación del Sarampión, de la Rubeola y del Síndrome de la Rubeola Congénita, del Centro Nacional de Epidemiología, durante el año 2016 se notificaron en España 10 casos sospechosos de rubeola, de los que se confirmaron 2, lo que supone una incidencia de 0,004 casos/millón de habitantes y no se ha notificado ningún brote ni

ningún caso de rubeola congénita<sup>152</sup>.

### Parotiditis

La menor persistencia de los anticuerpos maternos frente a la parotiditis transmitidos por las madres vacunadas, respecto a las que padecieron la enfermedad<sup>155,156</sup>, es un factor contributivo a la persistencia de brotes epidémicos. Sin embargo, en este caso suelen tener un valor más determinante la relajación en el cumplimiento de los calendarios de vacunaciones, la pérdida de la actividad vacunal con el tiempo y, ocasionalmente, las propias características de las cepas vacunales. En España, los brotes siguen incidiendo sobre todo en adultos jóvenes vacunados entre 1993 y 1999<sup>157</sup>, cuando se empleó masivamente una vacuna SRP cuyo componente antiparotiditis, la cepa Rubini, ofrecía una efectividad prácticamente nula en condiciones epidémicas<sup>158</sup>. La propia cepa Jeryl Lynn, incluida en las vacunas actuales, parece mostrar una menor efectividad con el tiempo y en estas situaciones<sup>158,159</sup>. Asimismo, la circulación mayoritaria del genotipo G1 puede contribuir a explicar la persistencia de circulación viral<sup>157</sup>. Son circunstancias que pueden aconsejar a las autoridades sanitarias la prescripción de una dosis adicional de triple vírica cuando lo demanden las características epidemiológicas de brotes de la enfermedad<sup>160</sup>.

Según fuentes del ECDC, en el año 2015 se declararon en la UE 13 519 casos de parotiditis<sup>161</sup>.

En España, durante el año 2016, se mantiene una tendencia al alza, con 4800 casos (10,3 casos por 100 000 habitantes)<sup>162</sup>.

### Vacuna triple vírica y tetravírica: recomendaciones

El CAV-AEP recomienda que la 1.ª dosis de SRP se administre a los 12 meses de vida, contemplando incluso la posibilidad futura de adelantarla a los 9-11 meses, ya implantada en algunos países centroeuropeos<sup>163</sup>. La vacuna SRP, compuesta por virus hiperatenuados frente a sarampión, rubeola y parotiditis, es altamente inmunógena. Actualmente en España, se dispone de dos presentaciones: Priorix®, de GSK y MMRVaxpro®, de MSD, indicadas a partir del

año de vida, pero autorizadas a partir de los 9 meses para cuando se requiera una protección más temprana.

Tras la administración de una dosis a los 12 meses se alcanzan tasas de seroconversión de alrededor del 96 % para el sarampión, del 94 % para parotiditis y superiores al 95 % para la rubeola. Después de la administración de la 2.ª dosis se aproximan al 100 %<sup>164</sup>. Esta 2.ª dosis es imprescindible para lograr una adecuada inmunidad de grupo y corregir posibles fallos primarios de la primera.

El CAV-AEP considera que la administración de la 2.ª dosis entre los 2 y 4 años, preferentemente a los 2, optimiza el cumplimiento de la vacunación y reduce las posibilidades de enfermar en edades de riesgo y la circulación de los virus salvajes en la comunidad, dado que las coberturas vacunales tienden a reducirse con la edad<sup>151</sup>. Secundariamente, evita potenciales gastos de recursos públicos a los que obliga una corrección de posibles incumplimientos<sup>165</sup>.

El CAV-AEP se reafirma en la exigencia de alcanzar y mantener coberturas universales infantiles iguales o superiores al 95 % de una vacunación completa con 2 dosis, para asegurar la correcta inmunidad de grupo y propiciar la eliminación de las enfermedades que previene. En este sentido, se enfatiza en la necesidad de mantener una vigilancia epidemiológica de calidad, extendida de modo particular a áreas marginales, fuentes de bolsas de personas susceptibles y al propio personal sanitario.

### Vacuna tetravírica (SRPV)

Recientemente han sido autorizadas en España dos vacunas tetravíricas que contienen, además, virus atenuados de la varicela: Proquad® de MSD y Priorix Tetra® de GSK, aunque solo la primera está disponible en las farmacias comunitarias.

La segunda dosis de la serie podría administrarse en forma de tetravírica (SRPV), como ya ha aplicado en La Rioja.

Aunque el uso de la vacuna SRPV está admitido desde los 12 meses de edad, dada la mayor frecuencia de convulsiones febriles cuando se administra por debajo de los 4 años,

el ACIP recomienda administrar los dos preparados por separado (SRP y varicela) hasta dicha edad<sup>166</sup>. De haber disponibilidad, la segunda dosis se podría aplicar en forma de SRPV.

En España no se dispone de vacunas monocomponente frente a estas enfermedades (sí para la varicela), por lo que en todos los casos la inmunización activa deberá realizarse o completarse con SRP o SRPV.

## BIBLIOGRAFÍA

146. WHO. [Global measles and rubella strategic plan, 2012-2020](#). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. [Consultado 30 diciembre 2017].
147. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [Monthly measles and rubella monitoring reports, November 2017](#). Stockholm: ECDC; 2017[Consultado 30 diciembre 2017].
148. Leuridan E, Hens N, Hutse V, *et al.* Early waning of maternal antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. [BMJ. 2010;340:c1626](#).
149. Leuridan E, Sabbe M, van Damme P. Measles outbreak in Europe: Susceptibility of infants too young to be immunized. [Vaccine. 2012;30:5905-59](#).
150. Leuridan E, Maertens K, Wautier M, *et al.* Susceptibility to measles, mumps, and rubella in 5-year-old children in Flanders, Belgium. [Eur J Pediatr. 2015;174:925-32](#).
151. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Coberturas de Vacunación](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
152. Centro Nacional de Epidemiología. [Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubéola. Informe anual 2016](#). Madrid. Junio de 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
153. European Centre for Disease Prevention and Control. [Bi-annual measles and rubella monitoring report, October 2017](#). Stockholm: ECDC; 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
154. CAV-AEP, 29 de septiembre de 2017. [España logra la "eliminación" del sarampión, según la OMS](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
155. Leuridan E, Goeyvaerts N, Hens N, *et al.* Maternal mumps antibodies in a cohort of children up to the age of 1 year. [Eur J Pediatr. 2012;171:1167-73](#).
156. Leuridan E, Maertens K, Wautier M, *et al.* Susceptibility to measles, mumps, and rubella in 5-year-old children in Flanders, Belgium. [Eur J Pediatr. 2015;174:925-32](#).
157. García García J, Corretger JM. Parotiditis. En: Comité Asesor de Vacunas de La AEP: Vacunas en pediatría. Manual de la AEP. Madrid. Exlibris 2012: p. 413-9.
158. Peltola H, Kulkarmi PS, Kapre SV, *et al.* Mumps outbreaks in Canada and the United States. Time for new thinking on mumps vaccines. [Clin Infect Dis. 2007;45:459-66](#).
159. Ladbury G, Ostendorf S, Waegemaekers T, *et al.* Smoking and older age associated with mumps in an outbreak in a group of highly-vaccinated individuals attending a youth club party, the Netherlands, 2012. [Euro Surveill. 2014;19:20776](#).
160. Albertson JP, Clegg WJ, Reid HD, *et al.* Mumps outbreak at a University and recommendation for the third dose of measles-mumps-Rubella vaccine –Illinois, 2015-2016. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:731-4](#).
161. European Centre for Disease Prevention and Control. [Mumps](#). In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
162. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de salud Carlos III. [Situación de la Parotiditis en España, 1982 – 2016](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
163. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [Vaccine Schedule](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
164. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013. [MMWR Recomm Rep. 2013;62\(RR-04\):1-34](#).
165. Suijkerbuijk AW, Woudenberg T, Hahné SJ, *et al.* Economic costs of measles outbreak in the Netherlands, 2013-2014. [Emerg Infect Dis. 2015;21:2067-9](#).
166. Marin M, Broder KR, Temte JL, *et al*; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [MMWR Recomm Rep. 2010;59\(RR-3\):1-12](#).

## VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

### Recomendación 2018

Se recomienda la vacunación frente a la varicela en todos los niños con 2 dosis, a los 15 meses y a los 2-4 años de edad (la segunda dosis, si hay disponibilidad, con vacuna combinada tetravírica). Se recomienda, además, la vacunación de rescate, con dos dosis, a todos los niños y adolescentes que no hayan padecido la enfermedad (o completar la pauta de 2 dosis cuando sea necesario).

Desde 2016, todas las CC. AA. incluyen la vacunación antivariela con una pauta de 2 dosis (la primera a los 15 meses y la segunda a los 3-4 años)<sup>1,167</sup>. Las dos vacunas monocomponente (Varilrix® y Varivax®)<sup>145</sup> están disponibles en las farmacias comunitarias<sup>168</sup> y se dispone, además, de dos vacunas combinadas con sarampión, rubeola y parotiditis (tetravírica: Priorix-tetra® y Proquad®, esta última también se puede adquirir en las farmacias comunitarias)<sup>145</sup>; por primera vez en España, una comunidad, La Rioja, ha incorporado la vacuna tetravírica en su calendario, a los 3 años, como segunda dosis de la serie<sup>169</sup>.

### Efectividad

Las vacunas de la varicela muestran una elevada efectividad [(96,8 %, IC 95 %: 96,3-97,2 %) en Navarra en 2006-2012 con, al menos, 1 dosis<sup>170</sup>; 92 % en EE. UU.<sup>171</sup>] para reducir los casos de varicela y sus complicaciones, tanto en población vacunada como en la no vacunada, con un perfil de seguridad excelente<sup>172</sup>. La efectividad frente a formas graves de varicela alcanza el 97,9 %<sup>173</sup>. En Alemania, donde se hace vacunación universal desde 2004, se ha hallado una efectividad global del 94,4 %<sup>174</sup> y 97,3 % tras la incorporación de la segunda dosis en 2009<sup>175</sup>.

Tras 20 años de vacunación en EE. UU. (una dosis desde 1996, 2 dosis desde 2007) se ha comprobado una reducción sostenida de la enfermedad<sup>173</sup>, no se ha constatado desplazamiento de la edad de presentación, ni cambios en la incidencia global del herpes zóster (HZ)<sup>176</sup>. Algunos estudios encuentran un leve incremento de la incidencia de HZ probablemente no asociado a la vacunación<sup>177,178</sup>. En vacunados menores de 10 años de edad, la incidencia del HZ se ha reducido un 69 %<sup>179</sup>.

### Calendarios y pauta

En Europa se ha estimado que la varicela en un contexto sin vacunación causaría 5,5 millones de casos, unas 20 000 hospitalizaciones y 80 fallecimientos cada año<sup>180</sup>. Actualmente, 10 países (Alemania, Austria, Chequia, Chipre, Finlandia, Grecia, Italia, Letonia y Luxemburgo, además de España) ofrecen la vacunación universal con 2 dosis, además del rescate en adolescentes y grupos de riesgo; los demás se limitan a vacunar a los adolescentes o grupos de riesgo o bien no hacen ninguna recomendación explícita<sup>163</sup>. En Italia y Letonia la vacunación es obligatoria bajo una normativa específica<sup>163</sup>. Otros países (Bélgica<sup>181</sup>, Noruega<sup>182</sup> y Suecia<sup>183</sup>) están explorando el impacto de la enfermedad como paso previo a la toma en consideración de la oportunidad de la vacunación infantil.

La pauta de vacunación contra la varicela comprende 2 dosis, en niños de 12 o más meses de edad. La segunda dosis incrementa significativamente la efectividad vacunal<sup>171,175,184</sup> y además de forma segura<sup>185</sup>. Si bien se ha comprobado que en los vacunados hay una disminución de los anticuerpos circulantes en los años siguientes a la vacunación<sup>186</sup>, no se conoce la duración de la protección real de la vacunación (que, al menos, alcanzaría 14 años<sup>187</sup>) y si será necesaria alguna dosis adicional. En este sentido, es muy importante asegurar las 2 dosis en todo adolescente, completando la pauta cuando hubiera recibido antes solo una dosis.

El intervalo óptimo entre dosis es otra cuestión pendiente de aclarar<sup>172</sup>. Intervalos cortos (1-3 meses) o largos (varios años) hasta el momento se han mostrado con efectividad similar. Las fichas técnicas de las vacunas disponibles señalan un intervalo recomendado de entre 4 y 8 semanas, con un mínimo de 4 semanas entre las dosis para las vacunas

monocomponente y de 4 semanas a 3 meses para las vacunas tetravíricas (3 meses mínimo cuando la primera se administra antes de los 12 meses de edad)<sup>145</sup>.

### Herpes zóster

La cuestión del teórico impacto de la vacunación universal de la varicela en la epidemiología del HZ, mediado por la reducción del refuerzo natural procurado por el contacto repetido con el virus varicela-zóster circulante, está aún por resolver definitivamente; pese a la experiencia acumulada en EE. UU., tras 20 años de vacunación, y en otros países, no se han encontrado pruebas de tal impacto<sup>176,178</sup>. La razón coste-efectividad de la vacunación infantil frente a la varicela mostraría un perfil favorable si se demuestra que no causa un incremento del HZ en la población general, particularmente en los mayores de 50 años<sup>172</sup>.

Algunos países han incorporado la vacunación frente al HZ en adultos; en España,

la vacuna Zostavax® está aprobada a partir de los 50 años, aunque solo se han hecho recomendaciones oficiales de uso en algunos grupos específicos en alguna comunidad autónoma (p. e., Castilla y León<sup>188</sup>). Recientemente la Food and Drugs Administration estadounidense ha aprobado una nueva vacuna recombinante, inactivada y adyuvada, Shingrix®<sup>189</sup>. El papel que jugarán en el control del HZ en los adultos, especialmente en los de edad elevada, y cómo modificarán los escenarios epidemiológicos en los cuales se lleva a cabo la vacunación contra la varicela, está por determinar.

La vigilancia epidemiológica de los casos de varicela (el escaso número de casos propiciado por la vacunación universal, permitiría el control de los mismos) y del HZ puede ser una valiosa herramienta para arrojar luz sobre las incertidumbres aún pendientes.

### BIBLIOGRAFÍA

167. AEPap. Calendarios de vacunación en España: [todos en una tabla](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
168. CAV-AEP, 23 de enero de 2016. [La vacuna de la varicela vuelve a las farmacias](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
169. CAV-AEP, 6 de octubre de 2017. [La Rioja es la primera en usar una vacuna tetravírica](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
170. García-Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, *et al.* Impact of universal two dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. [Euro Surveill. 2013;18,pii=20552](#).
171. Marin M, Marti M, Kambhampati A, *et al.* Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. [Pediatrics. 2016;137:e20153741](#).
172. European Centre for Disease Prevention and Control. [Varicella vaccination in the European Union](#). Stockholm: ECDC; 2015. [Consultado 30 diciembre 2017].
173. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program - United States, 2005-2014. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:902-5](#).
174. Rieck T, Feig M, an der Heiden M, *et al.* Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. [Euro Surveill. 2017;22:pii=30521](#).
175. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong additional effect of a second varicella vaccine dose in children in Germany, 2009-2014. [J Pediatr. 2016;173:202-206.e2](#).
176. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, *et al.* Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. [Ann Intern Med. 2013;159:739-45](#).
177. Marra F, Chong M, Najafzadeh M. Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada. [BMC Infect Dis. 2016;16:589](#).
178. Gil-Prieto R, Walter S, Gonzalez-Escalada A, *et al.* Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. [Vaccine. 2014;32:277-83](#).
179. Civen E, Marin M, Zhang J, *et al.* Update on incidence of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella

- vaccination Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. [Pediatric Infect Dis J. 2016;35:1132-6.](#)
180. Riera-Montes M, Bollaerts K, Heininger U, *et al.* Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization. [BMC Infect Dis. 2017;17:353.](#)
181. Blumental S, Sabbe M, Lepage P. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. [Arch Dis Child. 2016;101:16-22.](#)
182. Rimseliene G, Vainio K, Gibory M, *et al.* Varicella-zoster virus susceptibility and primary healthcare consultations in Norway. [BMC Infect Dis. 2016;16:254.](#)
183. Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, *et al.* The burden of chickenpox disease in Sweden. [BMC Infect Dis. 2016;16:666.](#)
184. Perella D, Wang C, Civen R, *et al.* Varicella vaccine effectiveness in preventing community transmission in the 2-dose era. [Pediatrics. 2016;137.pii: e20152802.](#)
185. Su JR, Leroy Z, Lewis PW, *et al.* Safety of second-dose single-antigen varicella vaccine. [Pediatrics. 2017;139: pii: e20162536.](#)
186. Suo L, Lu L, Chen M, *et al.* Antibody induced by one-dose varicella vaccine soon became weak in children: evidence from a cross-sectional seroepidemiological survey in Beijing, PRC. [BMC Infect Dis. 2015;15:509.](#)
187. Baxter R, Ray P, Tran TN, *et al.* Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. [Pediatrics. 2013;131:1-8.](#)
188. Junta de Castilla y León, 2 de enero de 2016. [Vacunación frente al herpes zóster.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
189. Food and Drugs Administration, 13 de noviembre de 2017. [Shingrix.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].

## VACUNACIÓN FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

### Recomendación 2018

Vacunación sistemática frente al VPH de todas las chicas, preferentemente a los 12 años, para prevenir el cáncer cervical, anal y las lesiones precancerosas del tracto genital en la mujer. Se debe informar y recomendar también la vacunación a los chicos por los beneficios directos demostrados.

La introducción en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes, hace ya 10 años, supuso la segunda oportunidad de prevenir una patología oncológica producida por un virus con una vacuna, concepto ya iniciado con la vacuna de la hepatitis B en los años 90. Durante esta década, han sido muchas las evidencias que confirman lo esperado<sup>190</sup>. La vacunación frente al VPH en las chicas adolescentes ha demostrado conferir un alto grado de protección de la infección genital por este virus, de las verrugas genitales y de las lesiones preneoplásicas cervicales de leve a alto grado<sup>191</sup>. A los datos aportados por los estudios a largo plazo de los primeros ensayos clínicos, con experiencia en inmunogenicidad y eficacia mantenida tras 10-12 años desde la inmunización con ambas vacunas<sup>191-193</sup> (Tabla 4), se van uniendo los datos de efectividad positivos comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento<sup>194</sup>.

En España, la cobertura media de vacunación frente al VPH en chicas adolescentes va subiendo muy despacio, aunque seguimos sin superar la barrera del 80 %: 77,8 % en el año 2016, incluso ha descendido discretamente respecto al año anterior (79,0 % en 2015)<sup>132</sup>. Es imprescindible que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre su efectividad y seguridad y refuercen los mensajes positivos sobre esta vacunación, para mejorar la aceptación por parte de la población.

#### Protección cruzada

Se han comprobado, con ambas vacunas en diferentes estudios, diferentes grados de protección cruzada para otros tipos de VPH oncogénicos no incluidos en ambos preparados, lo que permite obtener una eficacia protectora global frente a lesiones preneoplásicas por VPH superior a la esperada. Frente a lesiones preneoplásicas (CIN2+ y adenocarcinoma *in situ*) por VPH-31, se observa una eficacia del 89 % (IC

95 %: 65-97 %) con la vacuna bivalente (VPH-2) y del 70 % (IC 95 %: 32-88 %) con la vacuna tetravalente (VPH-4)<sup>145</sup>. La VPH-2, además, muestra una eficacia protectora para lesión CIN2+ del 82 % (IC del 95 %: 53-94 %) para VPH-33, y del 100 % (IC del 95 %: 41-100 %) para VPH-45<sup>145</sup>. En Escocia se ha comprobado una efectividad significativa frente a la infección por esos tres tipos durante los primeros 7 años de la vacunación sistemática<sup>195</sup>, evidenciando ese efecto de protección cruzada<sup>190</sup>. En Holanda se ha demostrado una alta efectividad de la VPH-2 frente VPH-16/18 (92 %) y protección cruzada frente a VPH 45/35/31/52 (35 %). La protección frente a VPH-16/18 se mantuvo hasta 6 años después de la vacunación<sup>197</sup>. Actualmente, en la ficha técnica de la VPH-2 aparece la indicación frente a los tipos 31, 33 y 45, y en la VPH-4 la indicación incluye al tipo 31<sup>145</sup>.

#### Efectividad

En cuanto a la efectividad a nivel poblacional, con la introducción de la vacunación en calendarios oficiales, se ha demostrado que la vacunación sistemática en chicas adolescentes produce una reducción significativa de la infección persistente por VPH con ambas vacunas<sup>191,198</sup>, incluso cierto grado de protección cruzada frente a los tipos 31, 33 y 45 con la VPH-2<sup>198</sup>. Con el mismo escenario, el preparado VPH-4 ha demostrado una importantísima reducción de la incidencia de verrugas genitales en chicas (hasta un 90 %) e incluso en chicos heterosexuales no vacunados (80 %), con una cobertura en chicas del 75 % aproximadamente<sup>199</sup>. Datos similares se han observado en otros países<sup>200</sup>.

Se han comenzado a observar los primeros efectos sobre las lesiones preneoplásicas en países con altas coberturas de vacunación y buenos programas de seguimiento epidemiológico, como es el caso de Australia. En este país se han documentado ya datos

aceptables de protección sobre lesiones preneoplásicas de alto grado (CIN 2/3) superiores al 50 %, que es esperable que vaya incrementándose conforme se sigan extendiendo las cohortes vacunadas<sup>191</sup>. Las mayores reducciones se dieron en las cohortes vacunadas a menor edad, con una protección para las lesiones de bajo grado del 47 % y de hasta un 85 % para las de alto grado con VPH-4<sup>201</sup>. La vacunación con VPH-2 también ha demostrado una reducción de lesiones preneoplásicas en chicas vacunadas a los 15-18 años, con una disminución del 50 % para CIN2 y 55 % para CIN3 a los 20-21 años de edad en Escocia<sup>202</sup>. Parece claro que los mejores resultados de efectividad se obtendrán en la principal población diana, vacunadas antes de los 13-14 años con las máximas coberturas posibles<sup>203</sup>. Es esperable que, en unos años, se documenten los datos reales de prevención del cáncer de cérvix y otros tipos de cánceres asociados al VPH, confirmando los resultados finales previsibles<sup>194</sup>.

#### VPH y varones

La carga de la enfermedad relacionada con el VPH en varones se va documentando cada vez mejor, obteniéndose progresivamente más datos que confirman el importante papel del hombre en la transmisión de la enfermedad<sup>204</sup>. En primer lugar, el hombre actúa como el principal transmisor a las mujeres. En España, la incidencia en varones adultos jóvenes se sitúa en torno al 35 %, no observándose diferencias entre varones menores y mayores de 35 años<sup>205</sup>. En segundo lugar, el VPH es el responsable de una importante parte de cierta patología oncológica propia del varón (cáncer de pene) o de ambos sexos, como el cáncer de ano y del área otorrinolaringológica (ORL), si bien para estos últimos son claramente más prevalentes en el sexo masculino<sup>206</sup>. El 84 % de los casos del cáncer de ano y sus lesiones precancerosas y el 47 % del cáncer de pene están relacionados con la infección por VPH, siendo los tipos 6, 11, 16 y 18 los responsables en más del 95 % de los casos<sup>207</sup>. En cuanto al cáncer del área ORL (boca, orofaringe, laringe), parece que el virus podría tener un papel cada vez más prevalente, mayor incluso que el 20-30 % que se estimaba hasta hace unos años. Existe evidencia en estudios de

cohortes y de casos y controles de que la infección por VPH, especialmente la producida por VPH 16 y VPH 18, parece aumentar significativamente el riesgo de cáncer de pulmón<sup>208</sup>. En modelos matemáticos se aprecia que, de todos los cánceres relacionados con el VPH en Europa, un tercio corresponderían a varones y el resto a mujeres, a expensas fundamentalmente del cáncer de cabeza y cuello<sup>206</sup>.

En algunos países se ha observado, de forma precoz, un importante grado de protección del varón en la carga de la enfermedad por el VPH, gracias a la vacunación sistemática de la mujer. En Australia, con el amplio programa de vacunación con VPH-4 en adolescentes y mujeres de hasta 26 años, con una cobertura del 75 % con 3 dosis, se observó rápidamente una reducción de hasta el 80 % de las verrugas genitales en varones menores de 30 años, en el año 2011<sup>199</sup>. Sin embargo, en algunos países europeos no se ha podido demostrar este efecto de rebaño en varones con la vacunación sistemática con VPH-4 de las mujeres<sup>209</sup>. Esta discrepancia puede ser explicada porque, mientras que en Australia hay una menor movilidad de las personas y menor inmigración, en Europa, la movilidad poblacional es mucho mayor, por lo que el contacto con mujeres no vacunadas procedentes de otros países es superior<sup>210</sup>.

La vacunación frente al VPH, aprobada para varones, está incluida en el calendario de EE. UU. (desde 2010), Canadá (2012) y Australia (2013) y, más recientemente, la han incorporado Argentina, Austria, Suiza y algunas regiones italianas, con la vacuna VPH-4, aunque algunos países como EE. UU. ya han cambiado a VPH-9. En Reino Unido, a pesar de que el JCVI no ha recomendado la implantación sistemática de esta estrategia para priorizar los recursos económicos en otras medidas de salud pública más eficientes, reconoce el beneficio individual que proporcionaría a los varones<sup>211</sup>.

Este comité estima que se debe informar y recomendar la vacunación frente al VPH a todos los varones, preferentemente desde los 12 años, al igual que las chicas, y el argumentario para esta recomendación se resume en la [Tabla 5](#). Las vacunas para esta recomendación deberían ser

preferentemente VPH-4 o VPH-9, con las que hay amplia experiencia en varones, tanto en ensayos clínicos como en calendarios oficiales. Por extrapolación de datos con la tetravalente, la vacuna bivalente recibió recientemente la aprobación para su uso en varones en 2016 por la EMA europea, pero no por la FDA estadounidense, dada la escasa experiencia actual con esta vacuna en chicos<sup>145</sup>.

### Seguridad

Estas vacunas, tras más de 300 millones de dosis administradas en el mundo, han demostrado ser seguras, con un balance beneficio/riesgo muy favorable, por lo que las principales instituciones sanitarias internacionales continúan apoyando la vacunación sin reticencias<sup>212</sup>. Los datos derivados de las revisiones de los ensayos clínicos concluyen que son vacunas muy seguras en ambos sexos<sup>213</sup>. En un estudio de revisión publicado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), con datos del periodo poscomercialización 2006-2013 en EE. UU., se confirma el buen perfil de seguridad de la VPH-4<sup>214</sup>. Se ha descartado la asociación de estas vacunas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neurológicas<sup>215-218</sup>. En un estudio prospectivo en EE. UU., en el que se siguió durante 6 meses a más de 189 000 mujeres de entre 9 y 26 años, vacunadas con la vacuna VPH-4, no se observó ningún tipo de asociación con la aparición de las 18 principales enfermedades autoinmunes, incluyendo las de tipo neurológico y reumático<sup>219</sup>. Por otro lado, en un estudio realizado en Dinamarca y Suecia, con más de 780 000 niñas y mujeres, de entre 10 y 44 años, inmunizadas con la VPH-4 se demostró la falta de asociación entre el empleo de esta vacuna y el desarrollo de esclerosis múltiple o de otras enfermedades desmielinizantes<sup>217</sup>. En el Reino Unido, también se ha descartado la aparición de enfermedades autoinmunes y desmielinizantes en el año siguiente a la vacunación con el preparado VPH-2 en mujeres de entre 9 y 25 años<sup>218</sup>. Se ha descartado recientemente la asociación de síndrome de Guillain-Barré con la VPH-4 en chicos y chicas vacunados de 9 a 26 años en EE. UU., con un registro de más de dos millones de dosis<sup>220</sup>.

### Pauta de vacunación

La edad óptima de vacunación, tanto para chicas como para chicos, es los 11-12 años de edad, con 2 dosis separadas por 6 meses ([Figura 1](#)), salvo para inmunodeprimidos, para los que aún se recomienda la pauta clásica de 3 dosis<sup>212,221</sup>. La administración a edad más temprana pretende alcanzar el mayor beneficio potencial, al administrarse antes de las primeras relaciones sexuales y aspirar a la mayor cobertura vacunal posible. La recomendación es también extensible a edades posteriores, en caso de retraso en su administración por diferentes motivos, dados los beneficios que puede seguir aportando. La posología aprobada actualmente para las vacunas frente al VPH es la que se expone en la [Tabla 6](#). En cuanto a la VPH-4 y la VPH-9, la 2.ª dosis debe ser administrada, al menos, un mes después de la 1.ª dosis, y la 3.ª dosis, al menos, 3 meses después de la segunda. Las 3 dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año. Con relación a la VPH-2, la 2.ª dosis puede administrarse entre 1 y 2,5 meses después de la primera, y la 3.ª dosis entre 5 y 12 meses tras la primera. No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de refuerzo para ninguna de las dos vacunas.

### Nueva vacuna VPH nonavalente

La vacuna frente al VPH de 9 tipos (6/11/16/18/31/33/45/52/58) (VPH-9) ya está disponible en España<sup>145</sup>. En la [Tabla 6](#), se expone la pauta aprobada para esta nueva vacuna.

Es una vacuna con una adecuada inmunogenicidad, que se mantiene durante un periodo de, al menos, 5 años en los estudios realizados<sup>222</sup>. Ha demostrado ser eficaz y segura en los ensayos clínicos realizados en personas mayores de 9 años de ambos sexos, y aporta una ampliación de la cobertura global de la patología oncológica cervical por VPH del 70 al 90 %, así como una prevención potencial del 85-95 % de los cánceres vulvar, vaginal y anal relacionados con el VPH<sup>223</sup>, posicionándose actualmente como la mejor opción disponible para ambos sexos, aunque este comité recomienda recibir el preparado de VPH seleccionado por cada comunidad autónoma. Esta nueva vacuna ha demostrado en los estudios publicados que presenta un perfil de

seguridad adecuado, similar a las vacunas VPH actuales<sup>224</sup>.

En EE. UU., la VPH-9 va a ir desplazando progresivamente a las vacunas predecesoras en el calendario de los adolescentes de ambos sexos<sup>221</sup>. En Cataluña ya se ha iniciado la

administración en calendario oficial de la vacuna VPH-9 para las chicas de 11-12 años<sup>225</sup>.

En personas previamente vacunadas con VPH-2 o VPH-4 se puede plantear la revacunación con esta nueva vacuna<sup>226</sup>, situación para la que ya existen algunas recomendaciones de expertos<sup>227,228</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

190. Brotherton JM, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. [Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Sep 6. pii: S1521-6934\(17\)30128-1.](#)
191. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, *et al.* Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. [Clin Infect Dis. 2016;63:519-27.](#)
192. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, *et al.* Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. [Hum Vaccin Immunother. 2014;10:2147-62.](#)
193. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, *et al.* 4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. [Pediatrics. 2017 Nov 22. pii: e20163947. doi: 10.1542/peds.2016-3947.](#)
194. Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. [Hum Vaccin Immunother. 2016;12:1332-42.](#)
195. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, *et al.* Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. [Lancet Infect Dis. 2017 Sep 28. pii: S1473-3099\(17\)30468-1.](#)
196. Brotherton JM. Confirming cross-protection of bivalent HPV vaccine. [Lancet Infect Dis. 2017 Sep 28. pii: S1473-3099\(17\)30539-X.](#)
197. Woestenbergh PJ, King AJ, van Benthem BHB, *et al.*; Medical Microbiological Laboratories, and the Public Health Services. Bivalent vaccine effectiveness against type-specific HPV positivity: evidence for cross-protection against oncogenic types among Dutch STI clinic visitors. [J Infect Dis. 2017 Nov 11. doi: 10.1093/infdis/jix582.](#)
198. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, *et al.* Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. [Emerg Infect Dis. 2016;22:56-64.](#)
199. Ali H, Donovan B, Wand H, *et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. [BMJ. 2013;346:f2032.](#)
200. Mariani L, Vici P, Suligoi B, *et al.* Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. [Adv Ther. 2015;32:10-30.](#)
201. Brotherton JM, Saville AM, May CL, *et al.* Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. [Cancer Causes Control. 2015;26:953-4.](#)
202. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, *et al.* Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. [Br J Cancer. 2014;111:1824-30.](#)
203. Stanley M. Preventing cervical cancer and genital warts - How much protection is enough for HPV vaccines? [J Infect. 2016;72\(Suppl\):S23-8.](#)
204. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, *et al.* Epidemiology and burden of HPV-related disease. [Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Sep 2. pii: S1521-6934\(17\)30124-4.](#)
205. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, *et al.* Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. [PLoS One. 2013;8:e54375.](#)
206. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, *et al.* Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. [BMC Cancer. 2012;12:30.](#)

207. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. [Vaccine. 2012;30\(Suppl 5\):F12-23.](#)
208. Xiong WM, Xu QP, Li X, et al. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. [Oncotarget. 2017;8:96419-32.](#)
209. Olsen D, Gylling A, Olsen J, et al. Early decrease in anogenital warts treatment when introducing a broad quadrivalent HPV vaccination program: a study from 3 nordic countries. EUROGIN 2015 (Abstract p 11-1).
210. Stanley M, O'Mahony C, Barton S. HPV vaccination. What about the boys? [BMJ. 2014;349:g4783.](#)
211. Joint Committee on Vaccination and Immunisation; Department of Health, United Kingdom. [JCVI interim statement on extending HPV vaccination to adolescent boys.](#) July 19th 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
212. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. [Weekly Epidemiol Record. 2017;92:241-68.](#)
213. Macki M, Dabaja AA. Literature review of vaccine-related adverse events reported from HPV vaccination in randomized controlled trials. [Basic Clin Androl. 2016;26:16.](#)
214. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:983-91.](#)
215. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, et al; PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: six years of case-referent surveillance. [J Autoimmun. 2017;79:84-90.](#)
216. Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, et al. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. [Expert Rev Vaccines. 2017;13:1-4.](#)
217. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. [JAMA. 2015;313:54-61.](#)
218. Willame C, Rosillon D, Zima J, et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9-to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. [Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2862-71.](#)
219. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. [J Intern Med. 2012;271:193-203.](#)
220. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink Team. Risk of Guillain-Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink. [Vaccine. 2017;35:5756-58.](#)
221. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination – Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. [MMWR Morb WKly Rep. 2016;65:1405-8.](#)
222. Guevara A, Cabello R, Woelber L, et al. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. [Vaccine. 2017;35:5050-7.](#)
223. Luxembourg A, Moeller E. 9-valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. [Expert Rev Vaccines. 2017;16:1119-39.](#)
224. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. [Pediatrics. 2016;138:pii:e20154387.](#)
225. Generalitat de Catalunya. Department de Salut. [Vacunació contra el virus del papilloma humà \(VPH\): recomanacions d'ús de la nova vacuna VPH9.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
226. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:300-4.](#)
227. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. [Vaccine. 2016;34:757-61.](#)
228. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017. [Semergen. 2017;43:265-76.](#)

**TABLA 4. Eficacia clínica de las vacunas frente al VPH en los ensayos clínicos frente a patología relacionada con VPH en mujeres vacunadas por protocolo<sup>145</sup>.**

Vacuna	Patología	Eficacia vacunal	
		%	IC 95 %
VPH-2	CIN 2/3 o AIS por VPH-16,18	94,9 %	87,7-98,4
VPH-4	CIN 2/3 o AIS por VPH-6,11,16,18	98,2 %	93,3-99,8
	VIN/VaIN 2/3 por VPH-6,11,16,18	100 %	82,6-100
	Verrugas genitales por VPH-6,11	98,9 %	96,1-99,9

VPH: virus del papiloma humano; VPH-2: vacuna bivalente (tipos 16, 18); VPH-4: vacuna tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18); IC: intervalo de confianza; CIN: carcinoma *in situ*; AIS: adenocarcinoma *in situ*; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar; VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal

**TABLA 5. Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones.**

1. Fracción importante de casos en el varón de patología oncológica relacionada con el VPH	En nuestro medio, de todos los casos de patología oncológica relacionada con el VPH, un tercio corresponde al varón
2. Cáncer de cabeza y cuello y cáncer anal en aumento, sobre todo en varones	La incidencia del cáncer de cabeza y cuello y del cáncer anal está aumentando de forma progresiva, sobre todo en el varón. El cáncer de cabeza y cuello es mucho más frecuente en el varón. El cáncer anal es tan frecuente en el varón como en la mujer
3. Cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH	La implicación del VPH en el cáncer de cabeza y cuello, calculada clásicamente en un 20-30 % de los casos, parece que es mayor de lo que se pensaba, implicando a toda la vía respiratoria
4. No hay cribado de las otras patologías oncológicas relacionadas con VPH	No existen medidas alternativas de cribado del cáncer relacionado con VPH en varones (pene, anal, cabeza y cuello), como por el contrario ocurre con el cáncer de cérvix en mujeres
5. Impacto en las verrugas genitales en el varón	La carga de enfermedad no oncológica en el varón también es considerable, ya que la mitad de los casos de verrugas genitales se dan en el varón

**TABLA 5. Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones.**

<p>6. La inmunidad de grupo generada con la vacunación solo de chicas es incompleta para el varón</p>	<p>La vacunación sistemática frente al VPH solo de las chicas genera una inmunidad de grupo parcial en los chicos, debido a varias razones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe un promedio de un 20-25 % de chicas no vacunadas en nuestro medio y que son potenciales transmisoras del VPH a los chicos heterosexuales</li> <li>• Hay países que no tienen incluida la vacunación frente al VPH en las chicas. Dada la alta movilidad e interacción intersexual de los jóvenes actualmente, es muy probable el contacto con chicas extranjeras no vacunadas</li> <li>• El efecto de inmunidad de grupo observado en algunos países (como Australia) no se ha podido observar en países europeos que han estudiado este efecto. Se especula que la alta movilidad de los jóvenes en Europa dificulta o imposibilita este beneficio potencial</li> <li>• Los varones homosexuales no pueden beneficiarse de la inmunidad de grupo que se puede generar vacunando solo a las chicas</li> </ul>
<p>7. Mejora la inmunidad de grupo en la mujer</p>	<p>Dado que, por distintas razones, hay chicas que no están vacunadas, aquellas con prácticas heterosexuales pueden estar protegidas de forma indirecta con la vacunación del varón</p>
<p>8. Ayuda a la erradicación global de la infección por el VPH</p>	<p>Vacunando no solo a chicas sino también a chicos se colaborará en el objetivo diana de erradicar la infección por el VPH en humanos. Los chicos son además los mayores transmisores del virus a nivel mundial</p>
<p>9. Igualdad-equidad sexual</p>	<p>Si la vacuna protege frente al cáncer relacionado con el VPH en ambos sexos, es ético incluir a ambos sexos en las recomendaciones</p>
<p>10. Autorización para el empleo de las vacunas VPH en el varón y experiencia en otros países</p>	<p>Actualmente, las 3 vacunas frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad</p> <p>Hay varios países que tienen incluida la vacunación sistemática frente al VPH en varones, como EE. UU., Canadá, Australia, Argentina, Austria, Suiza, etc.</p>

**TABLA 6. Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9<sup>145</sup>**

<b>VPH-2 (Cervarix<sup>®</sup>)</b>	<b>VPH-4 (Gardasil<sup>®</sup>)</b>	<b>VPH-9 (Gardasil 9<sup>®</sup>)</b>
<p><b>Personas de 9 a 14 años (inclusive)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosis: 0 y 6 meses. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis</li> </ul>	<p><b>Personas de 9 a 13 años (inclusive)</b></p> <p>Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosis: 0 y 6 meses. Si la segunda dosis se administra antes de pasados 6 meses de la primera, se debe administrar una tercera dosis</li> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.</li> </ul>	<p><b>Personas de 9 a 14 años (inclusive):</b></p> <p>Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosis: 0 y 6 meses. La segunda dosis debe administrarse entre 5-13 meses después de la 1.<sup>a</sup>; si se administra antes de 5 meses es preciso administrar una 3.<sup>a</sup> dosis.</li> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.</li> </ul>
<p><b>Personas de 15 años en adelante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres dosis: 0, 1 y 6 meses. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis</li> </ul>	<p><b>Personas de 14 años en adelante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.</li> </ul>	<p><b>Personas de 15 años en adelante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.</li> </ul>

## VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO B

### Recomendación 2018

Esta vacuna presenta un perfil de vacuna sistemática para su administración a todos los niños desde los 2 meses de edad, por la mayor incidencia de la enfermedad.

A diferencia de las vacunas existentes frente a otras bacterias encapsuladas, como neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b u otros serogrupos de meningococo, que se han desarrollado empleando el polisacárido capsular como antígeno vacunal, las vacunas frente al meningococo B han utilizado proteínas subcapsulares de la membrana externa con expresión en superficie y capacidad de generar una respuesta inmune adecuada tras su administración<sup>229</sup>. Así, se han desarrollado las dos vacunas actualmente disponibles frente al meningococo B:

**Vacuna bicomponente (Trumenba®).** Es una vacuna constituida por la lipoproteína fHbp, que se expresa en casi todas las cepas del meningococo B y es capaz de generar respuesta de actividad bactericida del suero en humanos. La fHbp tiene dos familias: A y B. La vacuna es una mezcla bicomponente de ambas<sup>230</sup>. Fue autorizada en EE. UU. en octubre de 2014 para la inmunización en personas de 10 a 25 años, y en abril de 2016 se validó la pauta de dos dosis (0, 6 meses) y también se modificó la de tres dosis, siendo ahora 0, 1-2 y 6 meses<sup>231</sup>. Ha sido autorizada por la EMA en 2017<sup>232</sup> y está pendiente su comercialización en España, que se espera para el primer trimestre de 2018.

**Vacuna multicomponente (Bexsero®).** Constituida por 3 proteínas subcapsulares (fHbp, NadA, NHBA) unidas a una vesícula de membrana externa (PorA P1.4)<sup>229</sup>. Esta vacuna fue autorizada por la EMA en enero de 2013 para la prevención de la enfermedad meningocócica invasora (EMI) a partir de los 2 meses de edad<sup>233</sup>. La pauta posológica se refleja en la [Tabla 7](#).

### Propiedades de la vacuna multicomponente 4CMenB

La única vacuna actualmente disponible en España para la prevención de la EMI por serogrupo B es la vacuna multicomponente 4CMenB (Bexsero®). Esta vacuna ha demostrado

en los ensayos clínicos que es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica<sup>234,235</sup>. La duración de los anticuerpos protectores y, por tanto, la necesidad o no de dosis de refuerzo no ha sido establecida de forma definitiva<sup>236</sup>.

La demostración de la eficacia de la vacuna en la prevención de una enfermedad poco frecuente, como la infección invasora por meningococo B, es complicada. Se estima una aproximación con el sistema MATS (Meningococcal Antigen Typing System), que expresa la proporción de cepas circulantes de meningococo B que podrían ser eliminadas con los anticuerpos protectores generados como respuesta a la vacunación. Este porcentaje depende de la expresión en superficie de las proteínas incluidas como antígenos vacunales por parte de las cepas circulantes de meningococo B. En la temporada 2007/2008, la eficacia estimada de la vacuna en Europa mediante el MATS era del 78 %<sup>237</sup>. Un reciente estudio realizado en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte compara el MATS de la temporada 2007/2008 con el de la temporada 2014/2015, antes de la inclusión de la vacuna en el calendario sistemático. Los resultados indican un descenso en la cobertura del MATS de un 73 % a un 66 %, así como una disminución del porcentaje de cepas cubiertas por más de un antígeno, que pasó de un 50 % a un 35 %<sup>238</sup>. Consideran los autores que este descenso se debe sobre todo a una disminución del complejo clonal ST-269, y señalan la importancia de continuar empleando el MATS como una herramienta para la vigilancia epidemiológica y el impacto de la vacunación en condiciones de cobertura variable por la vacuna. Este mismo artículo describe que, entre los lactantes menores de 1 año que desarrollaron EMI, una tercera parte de los casos fue causada por cepas no cubiertas por la vacuna, y un 37 % fueron cepas cubiertas por un solo antígeno

vacunal. Señalan igualmente que las cepas de meningococo B positivas para MATS, es decir, potencialmente cubiertas por la vacuna, se asocian a una evolución más grave de la enfermedad, dato esperable ya que los antígenos empleados en la vacuna son factores de virulencia importantes. Consideran, por ello, que los niños vacunados podrían desarrollar formas más leves de enfermedad en caso de desarrollar una EMI.

La vacuna puede administrarse de forma conjunta con el resto de las vacunas de calendario, aunque puede incrementarse la reactogenicidad. Un reciente estudio ha confirmado su compatibilidad con la vacuna frente a MenC-CRM<sup>239</sup>.

### Programa de vacunación en Reino Unido

El 1 de septiembre de 2015 Reino Unido incluyó en su calendario oficial la vacuna 4CMenB en lactantes nacidos a partir del 1 de julio de 2015, con un esquema reducido 2+1 (2, 4 y 12 meses)<sup>240</sup>. Esta pauta difiere de la recomendada en ficha técnica, pero su seguridad e inmunogenicidad han sido confirmadas en un ensayo clínico recientemente publicado<sup>241</sup>.

Los resultados de los 10 primeros meses del programa mostraron, con una cobertura vacunal del 95,5 % para la primera dosis y del 88,6 % para la segunda, una efectividad del 83 % frente a cualquier cepa de MenB y de casi el 95 % frente a las cepas de MenB cubiertas por la vacuna. Los casos de enfermedad meningocócica invasora (EMI) se redujeron en un 50 % en la población diana de la vacunación<sup>242</sup>.

Recientemente se han publicado también en Reino Unido los datos referentes a la temporada epidemiológica 2016/2017<sup>243</sup>, que muestran una cobertura de vacunación del 95,6 % para la primera dosis y del 92,6 % para la segunda. La cobertura alcanzada en los niños que cumplieron 18 meses entre mayo y junio de 2017 fue del 87,3 % para la dosis de refuerzo. Se han registrado 396 casos de EMI por serogrupo B, lo que supone un descenso del 11 % respecto a los 447 casos de la temporada 2015/2016. El número total de casos de EMI por serogrupo B en lactantes ha sido de 47 y en niños de 1 a 4

años de 111. No se ha informado sobre la situación vacunal de estos casos.

La vacuna ha sido incluida también en los calendarios oficiales de Irlanda, Italia y Austria. Es previsible, por tanto, que próximamente se pueda disponer de información más completa, ya que quedan cuestiones sobre la vacuna que irán respondiéndose con el paso del tiempo<sup>244</sup>.

### Vacuna frente al meningococo B en España

En España, el Ministerio de Sanidad estableció en abril de 2014 las indicaciones de financiación de la vacuna, modificadas en enero de 2015<sup>245</sup>:

- Personas con deficiencia de properdina o con deficiencia de factores terminales del complemento (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab).
- Personas con asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) y en aquellos con resección quirúrgica programada.
- Personas que han sufrido un episodio de EMI, independientemente del estado previo de vacunación (modificación del MSSSI en enero de 2015).
- Personal de laboratorio (técnicos de laboratorio y microbiólogos) que trabaje con muestras que potencialmente puedan contener *N. meningitidis*.

No obstante, el CAV-AEP recomienda la vacuna como sistemática para su administración a todos los niños desde los 2 meses de edad ([Tabla 7](#)) y, en base a los datos actualmente disponibles, también recomienda<sup>246</sup>:

1. Administrar la vacuna 4CMenB (Bexsero®) con una pauta 2, 4 y 6 meses o con un intervalo de dos semanas respecto a las vacunas habituales para evitar el aumento de la reactogenicidad.
2. Con esta última pauta no sería necesario el uso rutinario de paracetamol profiláctico.
3. La dosis de refuerzo, en el caso de los primovacunados en el primer año de vida, se administrará entre los 13 y los 15 meses, para evitar así su coincidencia con la vacuna antimeningocócica conjugada que lleva

como proteína transportadora el toxoide antitetánico (NeisVac-C®), ya que, con Menjugate® y Meningitec®, que llevan como proteína transportadora CRM197, ya es

compatible<sup>241</sup> y podría administrarse el mismo día en miembros distintos.

## BIBLIOGRAFÍA

229. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, *et al.* The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. [Vaccine. 2012;30\(Suppl 2\):B87-97.](#)
230. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, *et al.* A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. [Vaccine. 2016;34:1465-71.](#)
231. Food and Drug Administration. [Trumenba®](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
232. European Medicines Agency. [Trumenba®](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
233. European Medicines Agency. [Bexsero®](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
234. Findlow J, Borrow R, Snape MD, *et al.* Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. [Clin Infect Dis. 2010;51:1127-37.](#)
235. Gossger N, Snape MD, Yu LM, *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant's vaccinations according to different immunization schedules. [JAMA. 2012;307:573-82.](#)
236. Iro MA, Snape MD, Voysey M, *et al.* Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. [Vaccine. 2017;35:395-402.](#)
237. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, *et al.* Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. [Lancet Infect Dis. 2013;13:416-25.](#)
238. Parikh SR, Newbold L, Slater S, *et al.* Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. [Lancet Infect Dis. 2017;17:754-62.](#)
239. Safadi M, Martínón-Torres F, Weckx LY, *et al.* Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants. A phase 3B, randomized controlled trial. [Vaccine. 2017;35:2052-9.](#)
240. Public Health England (PHE). [Introduction of MenB immunisation for infants. Introduction from September 2015.](#) 22<sup>th</sup> June 2015. [Consultado 30 diciembre 2017].
241. Martínón-Torres F, Safadi M, Carmona A, *et al.* Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. [Vaccine. 2017;35:3548-57.](#)
242. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, *et al.* Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. [Lancet. 2016;388:2775-82.](#)
243. Public Health of England. [Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2016 to 2017.](#) Health Protection Report Volume 11. Number 38, 27 October 2017. [Consultado 30 diciembre 2017].
244. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? [Clin Microbiol Infect. 2016;22\(Suppl 5\):S103-S112.](#)
245. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B.](#) Grupo de Trabajo de uso de 4CMenB situaciones especiales. [Consultado 30 diciembre 2017].
246. Comité Asesor de Vacunas. [Meningococo.](#) Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; 2015 [actualizado en oct/2016; Consultado 30 diciembre 2017].

**TABLA 7. Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B<sup>145</sup>**

Población	Edad	Dosis	Intervalos	Dosis de refuerzo	N.º total de dosis
Lactantes	2-5 meses	3 <sup>1</sup>	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12-15 meses <sup>2</sup>	4
Lactantes y niños no vacunados	6-11 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el 2.º año de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la primovacunación y la dosis de refuerzo <sup>2</sup>	3
	12-23 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de refuerzo <sup>2</sup>	3
Niños	2-10 años	2	No menos de 2 meses	No se ha establecido	2
Adolescentes y adultos	11-50 años <sup>3</sup>	2	No menos de 1 mes	No se ha establecido	2

Fuente: Ficha técnica de Bexsero® aprobada por la EMA<sup>160</sup>

<sup>1</sup> La primera dosis debe administrarse a partir de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de 4CMenB en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido.

<sup>2</sup> La necesidad y el plazo de otras dosis de refuerzo no han sido determinados.

<sup>3</sup> No hay datos sobre adultos mayores de 50 años.

## VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

### Recomendación 2018

La vacunación frente al rotavirus es una medida de salud recomendable para todos los lactantes.

#### Efectividad

En diciembre de 2017, y tras más de 10 años desde la comercialización de la vacunación frente al rotavirus (RV), 89 países tienen esta vacuna en sus calendarios oficiales y los beneficios sobre la salud han sido inmensos en ellos, con un descenso importante de la morbimortalidad debida a gastroenteritis por RV en lactantes y niños pequeños, tanto en los países en vías de desarrollo como en los industrializados<sup>142,247</sup>.

En países de nuestro entorno que incluyen esta vacunación en el calendario sistemático se ha observado un descenso marcado en la circulación de RV, como se comprueba en el Reino Unido tras su introducción en julio de 2013, apreciándose una disminución importante y mantenida de la actividad del RV de hasta un 77 % en relación con las temporadas de rotavirus de los diez años anteriores<sup>248</sup>. En la temporada 2013-2014 se ha calculado que se ha producido un ahorro de costes de 12,5 millones de libras esterlinas (9,209-16,198) por la disminución de visitas ambulatorias, a urgencias e ingresos hospitalarios, tanto en niños como en adultos<sup>249</sup>.

En Finlandia, donde la vacunación frente al RV está incluida en el calendario vacunal (desde septiembre de 2009), con coberturas superiores al 95 %, se ha observado un descenso muy importante en las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por RV (94,4 %) y una reducción muy significativa en la circulación del mismo tras 4 años del inicio de la vacunación sistemática<sup>250</sup>.

En nuestro país, en la Comunidad Valenciana, la efectividad vacunal observada en la disminución de hospitalizaciones por RV fue del 85 %<sup>251</sup>. Un estudio más reciente en dicha comunidad establece el impacto de la vacunación, aun con coberturas medias de entre el 40 y el 42 %, con un descenso de los ingresos hospitalarios por gastroenteritis por RV del 67-71 %, dependiendo de la edad, lo que supuso un

ahorro de 6 millones de euros/100 000 niños en 7 años, por las estancias evitadas<sup>252</sup>.

En un estudio realizado en Bélgica en 2016 se ha comprobado una notable disminución de la infección nosocomial asociada a la enfermedad por rotavirus tras el inicio de la vacunación universal en 2006 y en el que, comparando la tasa de infección nosocomial pre y posvacunal, se apreció una reducción del 85 % en la misma y una disminución promedio de 2 días en la estancia media<sup>253</sup>.

#### Beneficios indirectos

Los beneficios que se obtienen con esta vacunación, tanto directos sobre los lactantes vacunados, como indirectos, en forma de protección de grupo en convivientes<sup>254</sup> o en niños de otras edades no vacunados<sup>255,256</sup> son muy claros. Por otra parte, cada vez existen más evidencias de la diseminación extraintestinal del RV con la infección natural y su implicación en enfermedades sistémicas, por lo que la vacunación puede ser una herramienta útil de protección frente a otras enfermedades extradigestivas<sup>257</sup>.

#### Seguridad

Por otro lado, los beneficios de la vacunación, siguen siendo muy superiores a los hipotéticos riesgos de invaginación intestinal, único efecto adverso serio relacionado con esta inmunización. Los estudios poscomercialización realizados en los países industrializados en los que se vacuna sistemáticamente frente al RV indican que pueden ocurrir episodios de invaginación como consecuencia de la vacunación, pero el riesgo es bajo (de aproximadamente 1 a 5 casos adicionales por cada/100 000 niños vacunados)<sup>258,259</sup>. Si se aplica esta estimación a los aproximadamente 400 000 niños que nacen anualmente en España, el riesgo sería de 4 a 21 casos al año de invaginación, frente a la prevención de 5300 hospitalizaciones y 17 000 visitas a urgencias. Por tanto, se debe mantener una vigilancia

activa de las reacciones adversas de estas vacunas frente al RV, informando a los padres de los niños que van a ser vacunados de los beneficios y riesgos de las mismas, incluyendo y explicando claramente los signos de alarma de invaginación, para poder actuar con rapidez y evitar las complicaciones de un retraso en el diagnóstico de este cuadro obstructivo<sup>260</sup>.

### Recomendaciones

Hay disponibles en las farmacias españolas dos vacunas frente al RV, la pentavalente RotaTeq<sup>®</sup> y la monovalente Rotarix<sup>®</sup><sup>261</sup>.

Se mantiene la recomendación de la vacunación universal frente al RV por parte de las sociedades científicas y de la OMS, especialmente en aquellos países donde la diarrea supone más del 10 % de la mortalidad

en niños menores de 5 años<sup>262,263</sup>. Desde el año 2008, el CAV-AEP viene considerando recomendable la vacunación frente al RV para todos los lactantes españoles.

RotaTeq<sup>®</sup> se administra en 3 dosis y Rotarix<sup>®</sup> en 2 dosis, por vía oral. Ambas vacunas no son intercambiables entre sí, pero se pueden coadministrar con las vacunas del calendario, debiéndose iniciar la vacunación a partir de las 6 semanas de edad (nunca más tarde de las 12 semanas, lo que es importante para reducir el riesgo de invaginación [aunque la ficha técnica de Rotarix<sup>®</sup> admitiría su administración hasta la 20 semana]), con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas, debiendo completarse la pauta de 2 dosis antes de las 24 semanas y la de 3 dosis antes de las 32<sup>264</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

247. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, *et al.* Global Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis.* 2017;215:1666-72.
248. PHE. National norovirus and rotavirus. [Report Summary of surveillance of norovirus and rotavirus 10 August 2017 – data to week 30](#). [Consultado 30 diciembre 2017].
249. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, *et al.* Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine.* 2017;35:680-6.
250. Hemming-Harlow M, Vesikari T, M Uhari M, *et al.* Sustained high effectiveness of RotaTeq on hospitalizations attributable to rotavirus-associated gastroenteritis during 4 years in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:1304-8.
251. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, López-Lacort M, *et al.* Effectiveness of rotavirus vaccines, licensed but not funded, against rotavirus hospitalizations in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis.* 2015;15:92.
252. Orrico-Sanchez A, López-Lacort M, Pérez-Vilar S, *et al.* Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis.* 2017;17:267.
253. Standaert B, Strens D, Li X. The sustained rotavirus vaccination impact on nosocomial infection, duration of hospital stay, and age: The RotaBIS Study (2005-2012). *Infect Dis Ther.* 2016; 5:509–24.
254. Cortese M, Dahl R, Cums A, *et al.* Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. *J Infect Dis.* 2015;211:558-62.
255. Pijnacker R, Mughini-Gras L, Vennema H, *et al.* Marked decrease in rotavirus detections among preschool children unvaccinated for rotavirus in the Netherlands, 2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:809-11.
256. Atchison CJ, Stowe J, Andrews N, *et al.* Rapid declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated individuals within 1 year of rotavirus vaccine introduction in England and Wales. *J Infect Dis.* 2015;213:243-9.
257. Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Martín-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect.* 2016;72:S98-105.
258. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, *et al.* Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:763-8.
259. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, *et al.* European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for

- rotavirus vaccination in Europe: update 2014. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:635-43.](#)
260. Ortigosa del Castillo L. Invaginación intestinal y vacunas frente a rotavirus: ¿es necesaria una vacuna frente a rotavirus en países industrializados? [Evid Pediatr. 2015;11:21.](#)
261. CAV-AEP, 13 de junio de 2016. [Rotarix® de nuevo en las farmacias españolas.](#) [Consultado 30 diciembre 2017].
262. World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. [Wkly Epidemiol Rec. 2013;88:49-64.](#)
263. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 December 2013. Update on intussusception following rotavirus vaccine administration. [Wkly Epidemiol Rec. 2014;89:53-60.](#)
264. CAV-AEP. [Rotavirus.](#) Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; 2015 [actualizado en jun/2016; Consultado 30 diciembre 2017].

30 de diciembre de 2017

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría