Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2017.

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 las vacunas sistemáticas de los calendarios oficiales actuales, con las del neumococo y la varicela en la primera infancia, ya incluidas en todos ellos. Además, este comité realiza recomendaciones sobre vacunas no incluidas en los calendarios oficiales (no financiadas), como rotavirus, meningococo B y meningococo tetravalente.

En cuanto a las vacunas financiadas, se sigue recomendando emplear esquemas 2+1 (2, 4 y 11-12 meses) con las vacunas hexavalentes y con la 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 durante el embarazo entre la 27 y 32 semanas.

Se emplearán esquemas de dos dosis para triple vírica (12 meses y 2-4 años) y varicela (15 meses y 2-4 años).

Se deben incrementar las coberturas frente al papilomavirus en niñas de 12 años con dos dosis (0-6 meses), así como informar a los varones de los beneficios potenciales de la vacunación y valorar la recomendación del preparado tetravalente.

En adolescentes la opción óptima es la vacuna antimeningocócica tetravalente.

Respecto a las vacunas recomendadas no financiadas, dada su disponibilidad en las farmacias comunitarias, se recomienda la vacuna frente al meningococo B, con esquema 3+1, solicitando su entrada en el calendario. 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 2017. [Internet]. Madrid: AEP; 2017 [consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2017-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 2017. An Pediatr (Barc). 2016. http://www.analesdepediatria.org/es/calendario-vacunaciones-asociacion-espanola-pediatria/avance/S1695403316302934/

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 de vacunación que se consideran más adecuadas para los niños residentes en España.

Este año, se mantienen los cambios principales en las recomendaciones de este comité realizadas el año pasado, como se puede apreciar en la figura 1, añadiendo ahora solo algunos cambios menores. Dada la limitación de espacio en Anales hemos decidido publicar este documento más largo en nuestra web: www.vacunasaep.org.

Por otro lado, las recomendaciones para situaciones especiales y grupos de riesgo se han eliminado de este documento y del de Anales de Pediatría y pueden consultarse también en la misma web, en el apartado correspondiente del Manual de Vacunas en línea de la AEP: http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas.

La AEP se felicita por la decisión ministerial que supuso la introducción de las vacunas de la varicela y del neumococo en los calendarios de las comunidades autónomas (CC. AA.)[1], porque evitará un gran número de casos de estas enfermedades y sus complicaciones. También es importante la disponibilidad de las vacunas de la varicela y del meningococo B en las farmacias comunitarias, así como de las dos vacunas de rotavirus comercializadas.

Debido a la escasez de vacunas frente a la tosferina y con el fin de optimizar el calendario vacunal, adaptarlo a las condiciones epidemiológicas actuales, incrementar la eficiencia y tender hacia la armonización de los esquemas vacunales europeos, el CAV-AEP mantiene el esquema 2+1 con vacunas hexavalentes.

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, que permitiera la financiación de un calendario sistemático más completo. Se deberían abrir vías alternativas de ayuda a las familias para las vacunas no financiadas, igual que se realiza con los medicamentos habituales.

Para evitar la reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles es necesario continuar vacunando a todos los niños, realizando esfuerzos para mantener 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 nuestro Manual, http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-11#3

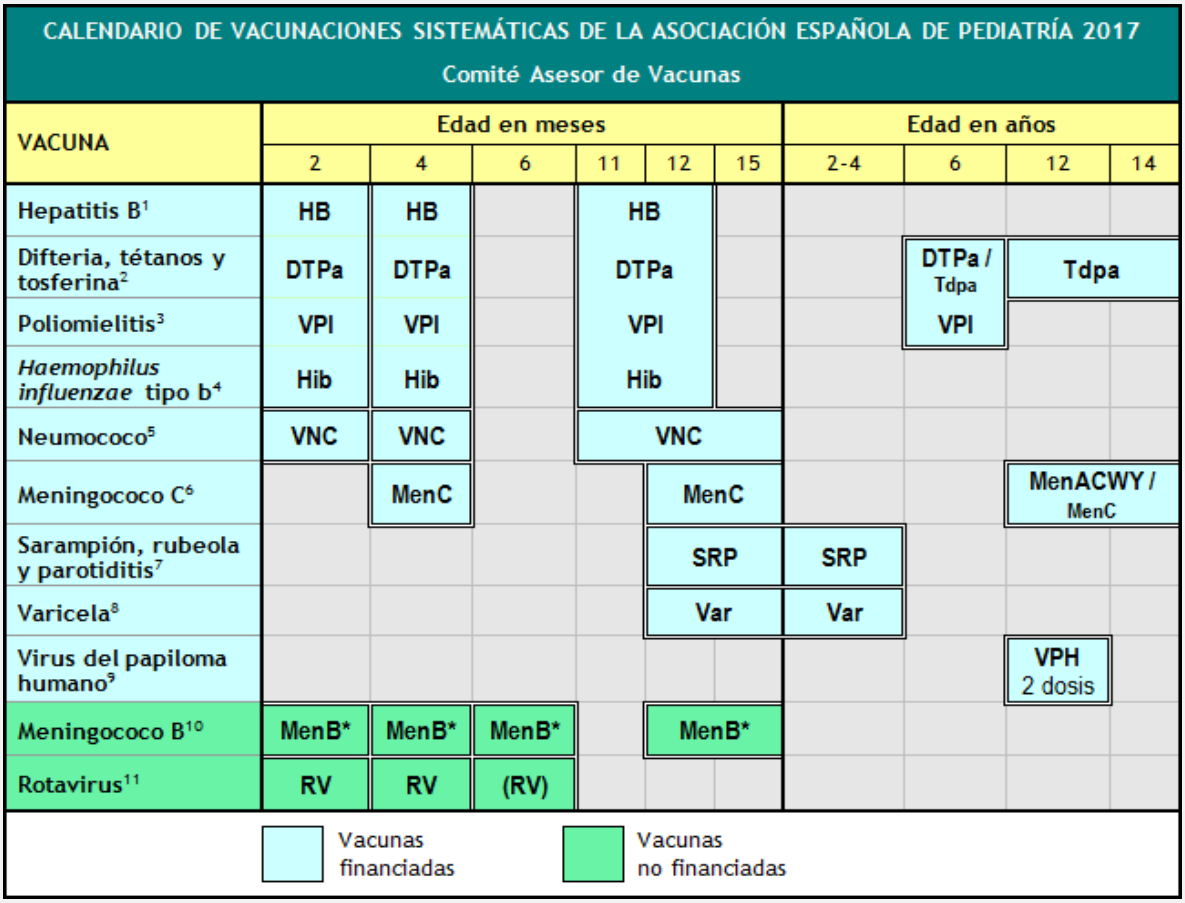
BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado 2017. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2017.pdf

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2017

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. 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 AEP 2017



***** Se recomienda espaciar 2 semanas MenB de la administración de otras vacunas inyectables.

(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 de 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 y con peso de recién nacido menor de 2000 g, pues la dosis neonatal en estos casos no

se ha de contabilizar. A los niños y adolescentes no vacunados se les administrará, 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 difteria, tétanos y 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 12-14 años (5.ª dosis) con Tdpa.

(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. Si no estuviera aún financiada en el calendario infantil, se mantendría la pauta 3+1: 3 dosis en el primer año (2, 4 y 6 meses) y una 4.ª dosis a los 12 meses de edad. La vacuna actualmente recomendada en España es la VNC13.

(6) Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC).- 3 dosis de vacuna conjugada monovalente con esquema 1(2)+1+1: 1 dosis a los 4 meses, otra a los 12 meses de edad y una dosis final a los 11-12 años. Según el preparado vacunal utilizado puede ser necesaria en la primovacunacion una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad). Actualmente solo Madrid utiliza la pauta de 2 dosis en el primer año: 2 y 4 meses. La dosis final de los 12 años podría sustituirse óptimamente por 1 dosis de MenACWY, aplicable entre los 12 y 14 años de edad.

(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. En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis 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 aceptable a los 12 meses de edad) y la 2.ª a los 2-4 años de edad, preferentemente a los 2 años. En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis con un intervalo de, al menos, 1 mes.

(9) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH).- Solo para niñas, aunque se debe informar a las familias con hijos varones sobre la posibilidad de administrar esta vacuna, preferiblemente la VPH-4, ya que con VPH-2, aunque ya está autorizada, prácticamente no hay experiencia en varones. Administrar 2 dosis a los 11-12 años. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: la vacuna tetravalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 13 años y pauta de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) si 14 años o más y la bivalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 14 años y pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) si 15 años o más. Es posible su coadministración con las vacunas MenC, las de hepatitis A y B, y con Tdpa. No hay datos de coadministración con vacuna de la varicela.

(10) Vacuna 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 inyectables para minimizar su posible reactogenicidad y evitar la coadministración con MenC (actualmente está autorizada la coadministración con Menjugate® y Meningitec®).

(11) Vacuna frente al rotavirus (RV).- 2 o 3 dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2 y 4 meses (Rotarix®) o a los 2, 4 y 6 meses (RotaTeq®). 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 (Rotarix®) o de las 32 (RotaTeq®). El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Ambas se pueden coadministrar con cualquier otra vacuna.

VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

Recomendación 2017

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, esta siempre con preparado monocomponente. En niños mayores y adolescentes no vacunados se aplicarán 3 dosis de vacuna monocomponente o bien combinada con vacuna de la hepatitis A, con pauta 0, 1 y 6 meses.

España, como consecuencia de la vacunación universal, se encuentra entre los países con baja prevalencia de infección por virus de la hepatitis B, con una prevalencia acumulada de HBsAg del 0,8 %[2]. En Europa, este dato se sitúa en un rango entre 0,1 % en Irlanda y 4,4 % en Rumania[2]. La tasa de incidencia anual de esta enfermedad en nuestro país se mantiene por debajo de 2 casos por 100 000 habitantes (cerca de 1,5 en 2015)[3]. En la actualidad, los casos nuevos se producen habitualmente en adultos, sobre todo jóvenes. 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[4].

La vacuna se introdujo, como parte de la inmunización sistemática de los adolescentes en nuestro país, 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. Actualmente, en toda España, se vacuna frente a la hepatitis B en el primer año de vida. En 2016, en la mitad de las CC. AA. se administraba la 1.ª dosis de vacuna al nacimiento y en la otra mitad, al cumplir el 2.º mes de vida. 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. En 2017 se espera un paso generalizado en nuestro país a la pauta con inicio en el 2.º mes de edad, administrándo la primera dosis en los centros de salud, en lugar de en las maternidades tras el nacimiento.

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[1,5]. La inclusión de la 4.ª dosis, en las comunidades autónomas que vacunaban de hepatitis B a los recién nacidos, fue una consecuencia de la escasez de vacuna pentavalente, al ser esta sustituida por el preparado hexavalente en la cita vacunal de los 4 meses de edad.

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, con una mayor persistencia de los títulos de anticuerpos protectores[6]. Este dato, añadido a la desaparición de la transmisión vertical del virus, aconseja la aplicación de nuevos esquemas de vacunación en nuestro país, ya vigentes en otras regiones de Europa, siempre que se

mantenga, al mismo tiempo, un adecuado control de la infección perinatal[4,7,8].

Pautas de vacunación

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

- 0, 2, 4 y 6 meses
- 0, 2, 4 y 11-12 meses
- 2, 4 y 6 meses
- 2, 4 y 11-12 meses de edad

Los cuatro esquemas son adecuados para los hijos de madres seronegativas (HBsAg negativas). Las dos primeras pautas son también correctas para hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B (HBsAg positivas), pues incluyen la preceptiva vacunación neonatal con preparado monocomponente y está admitida, también en este caso de hijos de madres portadoras, la administración de la 2.ª dosis a los 2 meses de edad. 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 vacuna. Si la serología materna fuera desconocida, deberá administrarse al neonato la 1.ª 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.

Con pautas de 4 dosis que incluyen la vacunación al nacimiento, no será preciso modificar el esquema vacunal en el caso de los prematuros, hijos de madres HBsAg positivas, con peso al nacimiento menor de 2000 g.

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[5]. Para este fin, también puede utilizarse la vacuna combinada con el componente frente a la hepatitis A.

Los datos disponibles en la población general sobre la duración de la inmunidad inducida por la primovacunación, desaconsejan la administración de dosis de refuerzo posteriores[9,10].

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[10]. 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 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[5], si bien no se han diseñado, por el momento, estudios específicos para demostrarlo[11]. En la **figura 2** se expone el algoritmo de actuación posvacunal en función del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

2. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm: ECDC;

2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf.

3. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. 26 de enero de 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2016/IS-160126-WEB.pdf.

4. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf.

5. 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. (Medline)

6. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:307-13. (Medline)

7. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Marés Bermúdez J, Martinón Torres F. 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. (Medline)

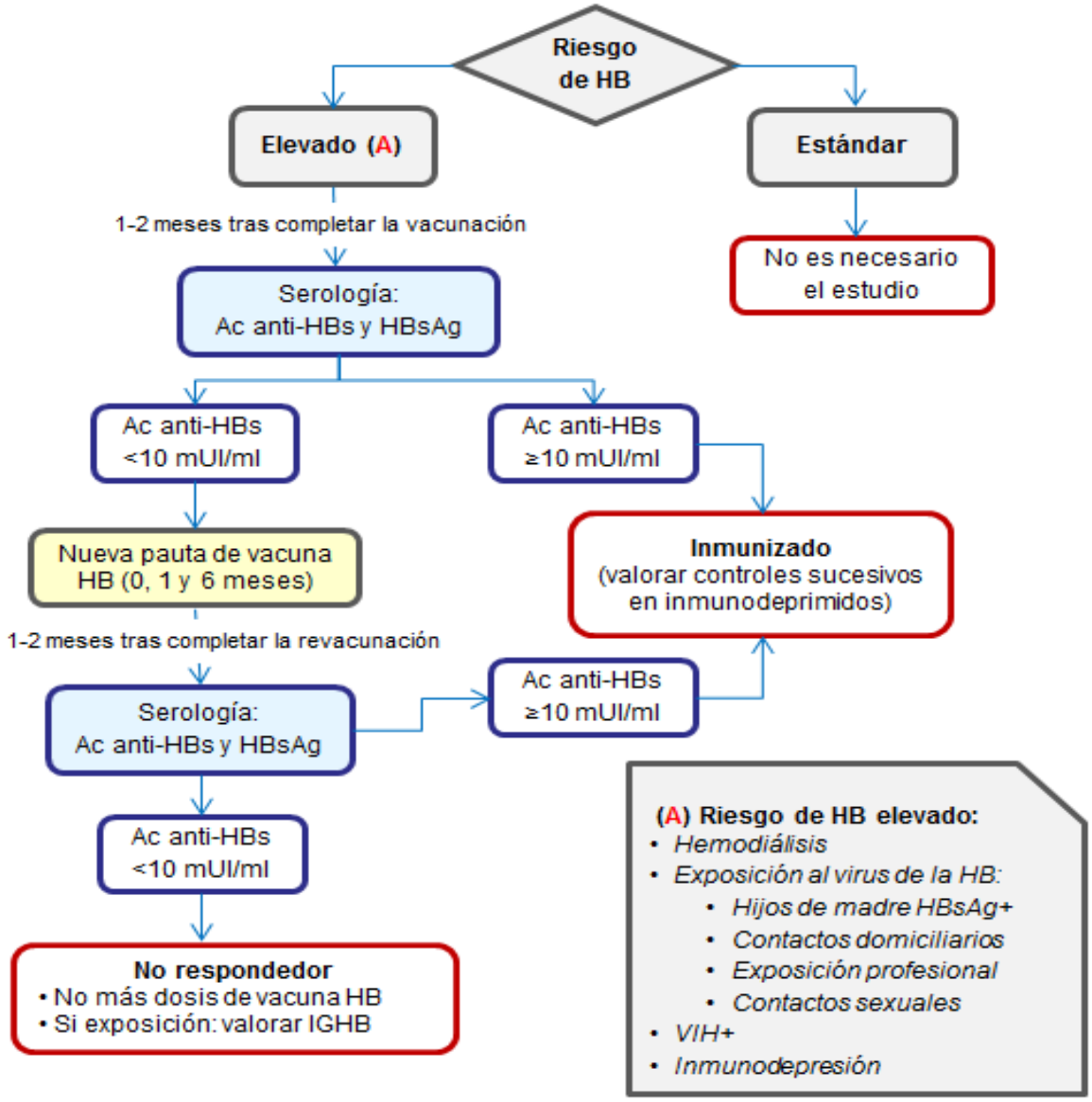
8. Navarro-Alonso JA, Taboada-Rodríguez JA, Limia-Sánchez A en nombre del Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015. Nuevo calendario de vacunación para España, 2016. (Parte 2). Rev Esp Salud Publica. 2016;90:E3. (Medline)

9. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, Wasitthankasem R, Vichaiwattana P, Klinfueng S, *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. (Medline)

10. Ni YH, Chang MH, Jan CF, Hsu HY, Chen HL, Wu JF, Chen DS. Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1324-30. (Medline)

11. Poorolajal J, Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(6):CD008256. (Medline)

Figura 2. Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B.



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

Recomendación 2017

Se recomienda la primovacunación con DTPa-VPI-Hib a los 2 y 4 meses con vacuna hexavalente. Se puede adelantar la 1.ª dosis a las 6 semanas de vida. El refuerzo, también con hexavalente, a los 11-12 meses de edad (esquema 2+1), con un refuerzo posterior con DTPa-VPI, preferiblemente, o Tdpa-VPI a los 6 años y con Tdpa a los 12-14 años. Se recomienda vacunar con Tdpa a las embarazadas a partir de la semana 27 de gestación, preferentemente antes de las 32 semanas, y a todo el entorno familiar de los recién nacidos cuando sea posible (especialmente a la madre en el puerperio inmediato, si no se vacunó en el embarazo).

La tosferina ha experimentado un incremento en su incidencia en el mundo. Los lactantes sufren las formas más graves y letales de la enfermedad y, por tanto, las acciones preventivas deben dirigirse prioritariamente a proteger a este grupo de edad. La vacunación con Tdpa de la embarazada ha demostrado ser segura, eficaz y la forma más efectiva y eficiente para prevenir la tosferina en lactantes[12].

En el Reino Unido (RU), después de 3 años con un programa de vacunación en mujeres embarazadas, se ha podido demostrar una excelente efectividad , superior al 90 % para la tosferina confirmada por laboratorio, y de un 95 % frente a las muertes en lactantes por tosferina. Todo ello sin detectarse ningún riesgo ni para el niño ni para las madres[13]. Debido a esto, la aceptación de esta vacunación por parte de las mujeres embarazadas ha sido cada vez mayor, alcanzandose coberturas superiores al 70 % durante el año 2015 en el Reino Unido[13].

El momento óptimo de la gestación para ser administrada la vacuna es aún objeto de estudio. En un trabajo prospectivo observacional realizado en Suiza, en mujeres que dieron a luz a término, vacunadas con Tdpa durante el embarazo, se observó que la vacunación en el segundo trimestre frente al tercero produce mayores niveles de anticuerpos en los lactantes[14]. Debido a estos hallazgos y con la finalidad de incrementar las oportunidades de vacunación, en países como el Reino Unido se ha adelantado el momento de inicio de la administración de la vacuna a partir de las 20 semanas de gestación[15].

El efecto de la vacunación con Tdpa en las mujeres embarazadas en las respuestas de anticuerpos en sus lactantes es motivo de preocupación y estudio. Es esperable que la mortalidad por tosferina en lactantes pequeños siga disminuyendo, como se viene observando, pero los lactantes de madres vacunadas pueden presentar un bloqueo en la producción de anticuerpos tras la vacunación infantil rutinaria, ya que acceden a ella con niveles previos de anticuerpos altos, transferidos de sus madres. Si bien este hecho no parece tener relevancia clínica, se destaca que sería de gran interés administrar un recuerdo a partir del segundo año de vida[16,17].

La duración de la protección proporcionada por la vacuna Tdpa es corta, según se ha documentado en adolescentes que recibieron vacuna acelular en la primovacunación y en todas las dosis de su esquema vacunal. La efectividad vacunal desciende con el paso de los años, pasando de un 68,8 % el primer año a un 8,9 % en el cuarto año y posteriores[18]. Ello justifica que para el refuerzo de los 6 años se prefieran

los preparados DTPa frente a los de baja carga antigénica (Tdpa) porque confieren una protección más duradera.

El esquema 2+1 que propone este comité es utilizado en muchos países europeos y es recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) para 2017. Esta pauta, segura e inmunógena, supone optimizar las dosis de vacunas de tosferina disponibles[1].

Los lactantes que sigan el esquema de primovacunación 2+1 con hexavalentes deberán recibir un refuerzo antipolio a los 6 años, preferiblemente con DTPa-VPI. Provisionalmente, sigue suspendida la dosis de recuerdo de Tdpa de los 6 años, debido a la disponibilidad limitada de vacunas. Dadas las altas coberturas vacunales y que estos niños ya han recibido 4 dosis, no se esperan consecuencias negativas.

Se mantiene la recomendación de la OMS de 2014 de administrar una dosis de VPO o VPI a los viajeros que residen o que vayan a permanecer más de 4 semanas en países con casos de polio. Esta dosis debe recibirse entre 4 semanas y 12 meses antes del viaje[19].

BIBLIOGRAFÍA

12. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, *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. (Medline)

13. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, *et al*. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. Clin Infect Dis. 2016;63(suppl4):S236-43. (Medline)

14. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, *et al*. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. Clin Infect Dis. 2016;62:829-36. (Medline)

15. Public Health England (PHE). Vaccine update: issue 242, March 2016. Ref: PHE Publications Gateway Number: 2015738. Pertussis vaccination in pregnancy – change to guidance from 1 April 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/510376/PHE_9750_VU_242_March_2016_03_web.pdf.

16. Cherry JD. Editorial commentary: the effect of Tdap vaccination of pregnant women on the subsequent antibody responses of their infants. Clin Infect Dis. 2015;61:1645. (Medline)

17. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, *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. (Medline)

18. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap effectiveness in adolescents. Pediatrics. 2016;137:1-9. (Medline)

19. World Health Organization. Statement on the 10th IHR Emergency Committee meeting regarding the international spread of wild poliovirus. WHO statement. August 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/10th-ihr-emergency/en/.

VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

Recomendación 2017

Se recomienda vacunar frente al neumococo a todos los niños menores de 5 años, con una pauta sistemática 2 +1 (2, 4 y 11-15 meses) en lactantes; así como a todos los que padecen inmunodepresión u otras situaciones de riesgo a cualquier edad. 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 este país y la que mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad neumocócica.

Efectividad

Durante el año transcurrido desde la pubicación del Calendario Vacunal de la AEP para 2016[20], ha aparecido un considerable volumen de información sobre el impacto de las vacunas antineumocócicas conjugadas (decavalente [VNC10] y tridecavalente [VNC13]) frente a la enfermedad neumocócica invasora (ENI). Tanto la VNC10[21-28] como la VNC13[21,29-37] son muy efectivas frente a la ENI producida por los serotipos neumocócicos que contienen. Por tanto, su impacto final depende en gran medida de la prevalencia de los serotipos vacunales en el área donde se utiliza la vacuna. El empleo de la VNC10 podría ser apropiado cuando exista muy baja o nula circulación de serotipos 19A, 6A y 3. En un estudio reciente realizado en Taiwán, la efectividad frente a cualquier serotipo neumocócico fue superior en los niños vacunados con la VNC13 que en los que recibieron la VNC7 o la VNC10. Ello se debió, en parte, a que la VNC13 redujo más de un 80 % la ENI por el serotipo 19A, un serotipo con un fuerte predominio en esa comunidad. Por el contrario, los niños vacunados con la VNC7/VNC13 tuvieron un efecto solo marginal sobre el 19A[38]. En la Comunidad de Madrid, a pesar de que la ENI por serotipo 19A ha desaparecido prácticamente en los niños tras la vacunación sistemática infantil con la VNC13, este mismo serotipo está presente en el adulto (5 % de los casos), solo por detrás del serotipo 8 (15,6 % de los casos) y serotipo 3 (8,6 % de los casos)[39]. En la Comunidad Valenciana, durante el periodo 2007-2012, el serotipo 19A supuso el 10,2 % de los casos de ENI con serotipo identificado (tercer serotipo en frecuencia, por detrás del 7F y del 3)[40].

Protección cruzada

Se ha demostrado que la VNC10 proporciona protección cruzada frente a los serotipos 19A y 6A, ambos relacionados con los serotipos 19F y 6B contenidos en la vacuna. En un estudio de casos y controles realizado en Brasil, la efectividad de la VNC10 frente a la ENI por 19A fue del 82,2 %[26], mientras que en otro estudio llevado a cabo en Finlandia la efectividad de la VNC10 frente a los serotipos 6A y 19A fue 100 % y 62 %, respectivamente[25]. Sin embargo, esta protección parece ser de corta duración, como lo ilustran los datos de Finlandia – un país que lleva años (desde septiembre de 2010) utilizando la VNC10 –, y comienza a perderse a los 2 años, llegando a desaparecer completamente a los 5 años[22].

Serotipo 3

Un hecho controvertido es la eficacia de la VNC13 frente al serotipo 3. La inmunogenicidad de este serotipo es menor que la de otros serotipos contenidos en la vacuna[41-43], lo que unido a que los niveles necesarios de anticuerpos protectores

frente a ENI por este serotipo son hasta 10 veces superiores a los de otros serotipos, conduzca a la duda razonable de que la VNC13 proporcione una protección significativa frente al mismo. Un estudio reciente ha demostrado, sin embargo, que la efectividad de la VNC13 frente a ENI producida por el serotipo 3 es del 79,5 % (30,3-94,8)[33]. Los estudios de impacto frente a ENI por este serotipo no son concluyentes. En Inglaterra y Gales se logró una reducción de ENI por este serotipo que osciló entre el 63 % en niños menores de 5 años y el 44 % en los ≥65 años[37]. En otros países, no se ha encontrado, sin embargo, una disminución de la ENI por serotipo 3[34], mientras que en Francia sí pareció apreciarse una disminución, aunque el escaso número de casos no permite establecer conclusiones definitivas[35]. 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.

Inmunidad de grupo

Otro 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 sólo puede valorarse mediante estudios de impacto poblacional, mientras que los estudios de cohortes y de casos y controles, sólo son útiles para determinar la efectividad de la vacuna en las personas que la reciben. Los estudios realizados con la VNC10 y la VNC13 difieren en este aspecto. Ambas vacunas han demostrado inmunidad de grupo para la ENI frente a los serotipos que contienen[22,28,29,32,34,37], pero el volumen disponible de evidencia es mayor para la VNC13 que para la VNC10, toda vez que la mayoría de estudios de esta vacuna son estudios sobre efectividad, de casos y controles o de cohortes[24-26].

La evidencia disponible demuestra que la VNC10 no induce inmunidad de grupo frente a los serotipos 19A y 6A. De hecho, en Finlandia, el aumento de los casos por los serotipos 3 y 19A en personas no vacunadas, casi anula el impacto final de la VNC10 en la carga global de ENI, a pesar de la reducción de los casos producidos por los serotipos vacunales[22]. Este aumento se ha visto también en otros países donde se utiliza la VNC10[44], pero no se ha producido en Holanda, donde también se utiliza esta vacuna[28].

Colonización nasofaríngea

La capacidad de ambas vacunas para inducir inmunidad de grupo lo refleja su efecto sobre la colonización nasofaríngea. 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[45-48]. 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[32,34,35,37]. Al mismo tiempo que se produce una reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales, se produce un aumento de los serotipos no vacunales que vienen a ocupar el nicho encológico 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 incluidos en la vacuna. Los serotipos con más capacidad invasora fueron: 7F, 8, 19A, 3 y 33F[45].

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[49]. De hecho, los niveles de anticuerpos específicos frente al polisacárido capsular del serotipo 19F 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[50,51]. 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[42].

La reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos-VNC13 en poblaciones con coberturas vacunales suficientes con la VNC13 ocurre no sólo en los niños vacunados, sino en todos los niños e incluso en adultos[45,50], lo que explica la reducción de ENI por los serotipos vacunales en todas las edades. Este hecho explica el gran impacto de la VNC13 en la reducción de ENI[32,34,35,37] y de neumonías en todas las edades (inmunidad de grupo). 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 la colonización es equiparable en los niños vacunados y no vacunados[51].

La VNC10 reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos que contiene[52], pero no por los considerados serotipos cruzados como el 19A y 6A. De hecho, el efecto en la colonización nasofaríngea por estos es idéntico con la VNC10 y la VNC7[53,54]. En un estudio llevado a cabo en Kenia en niños menores de 5 años, la VNC10 redujo un 64 % la colonización por los serotipos que contiene la vacuna[55]. 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 aumenta, entre otros el 19A y 6A, lo que se explica por la falta de protección indirecta frente a ENI de estos serotipos con esta vacuna[55].

Enfermedad no invasora

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

Las vacunas neumocócicas conjugadas de valencia ampliada reducen la frecuencia de casos y las hospitalizaciones asociadas a neumonía. La magnitud de la reducción depende del criterio diagnóstico de neumonía utlizado en cada estudio. En general, son más efectivas frente a las neumonías que podrían ser de etiología neumocócica, como son las neumonías lobares, y menos frente a las neumonías diagnosticadas sin radiografía de tórax. Un hallazgo relevante, es que en algunos estudios la efectividad es mayor que la esperada teniendo en cuenta el porcentaje de neumonías causadas por neumococo. Se ha sugerido que esto podría deberse a que en muchos casos la neumonías están producidas por coinfecciones por varios agentes, y, por tanto, la protección frente al neumococo podría evitar neumonías por otros agentes.

De nuevo, los estudios de ambas vacunas respecto a la protección frente a la neumonía son diferentes. En el caso de la VNC10 son, sobre todo, estudios de efectividad, mientras que en el caso de la VNC13 hay más estudios de impacto poblacional.

La VNC10 reduce las hospitalizaciones asociadas a neumonía en niños, o la ocurrencia de neumonía, entre un 12,6 %[56]

y casi un 30 %, dependiendo de la definición utilizada[57-59]. 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. 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[60]. 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, según el criterio de neumonía neumocócica definido por la OMS[27].

La VNC13 se acompañó de una reducción del 16 % de las neumonías en niños vistos en un servicio de urgencias. La efectividad aumentó cuando la proteína C reactiva estaba aumentada más de 12 mg/dl[61]. En Uruguay, esta vacuna dio lugar a reducciones del 27 % y del 42 % en neumonías definidas por culquier criterio y en neumonías con consolidación lobar, respectivamente, en niños de 6-35 meses de edad[62]. En Estocolmo, la VNC13 redujo un 19 % las hospitalizaciones asociadas a neumonía en niños menores de 2 años[63]. La incidencia anual por 1000 habitantes en niños menores de 5 años disminuye un 47 % comparado con el periodo prevacunal en Israel[64].

La VNC13 induce inmunidad de grupo también frente a la neumonía. En los EE. UU., la incidencia de hospitalizaciones asociadas a neumonías se redujo un 37 % y un 12 % en niños de 5-17 años y en adultos de 18-39 años, respectivamente[65].

La efectividad de las vacunas neumocócicas conjugadas frente a la neumonía depende, también, de los serotipos circulantes. En el único estudio comparando la VNC10 y la VNC13, realizado en Suecia, esta última vacuna demostró un beneficio adicional del 21 % con respecto a la VNC10 en la reducción de las hospitalizaciones por neumonía[66], lo que se ha atribuido a la mayor cobertura de serotipos de la VNC13.

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[27,67]. En Israel, la utilización de la VNC7 y la VNC13 ha disminuido 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[68]. 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 OMAs complejas) causadas por otras bacterias, únicas o asociadas y a veces protegidas por la formación de biofilms en el oído medio[68,69].

Los grupos de riesgo y las recomendaciones de vacunación antineumocócica se muestran en la tabla 1 y en la tabla 2.

BIBLIOGRAFÍA

20. Moreno-Pérez D, Alvarez García FJ, Arístegui Fernandez J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, *et al*. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2016. An Pediatr (Barc). 2016;84:60 e61-13. (Medline)

21. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. Vaccine. 2015;33:2684-9. (Medline)

22. National Institute for Health and Welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-

programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland.

23. Moreira M, Cintra O, Harriague J, Hausdorff WP, Hoet B. Impact of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian routine childhood national immunization program. Vaccine. 2016;34:2766-78. (Medline)

24. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, *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. (Medline)

25. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, *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. (Medline)

26. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoiner EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, *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. (Medline)

27. Tregnaghi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, Abate H, Smith E, Pósleman A, *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. (Medline)

28. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlaminckx BJ, de Melker HE, *et al*. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands. Emerg Infect Dis. 2015;21:2040-4. (Medline)

29. Guevara M, Barricarte A, Torroba L, Herranz M, Gil-Setas A, Gil F, *et al*. Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case control study. Euro Surveill. 2016;21(14):pii=30186. (Medline)

30. Public Health England (PHE). Pneumococcal disease infections caused by serotypes not in Prevenar 13 vaccine. [consultado 30 Sept 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disease-caused-by-strains-not-covered-by-prevenar-13-vaccine/pneumococcal-disease-infections-caused-by-serotypes-not-in-prevenar-13-vaccine

31. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, *et al*. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:203-7. (Medline)

32. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, *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. (Medline)

33. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, *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. (Medline)

34. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, *et al*. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin Infect Dis. 2014;59:1066-73. (Medline)

35. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, *et al*. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. Vaccine. 2015;33:359-66. (Medline)

36. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, *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. (Medline)

37. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. 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. (Medline)

38. Su WJ, Lo HY, Chang CH, Chang LY, Chiu CH, Lee PI, *et al*. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of different valences against

invasive pneumococcal disease among children in Taiwan: A nationwide study. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:e124-33. (Medline)

39. Dirección general de Salud Pública. Servicio de Epidemiología. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2014 Sistema de vigilancia EDO. [consultado 30 Sept 2016]. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DMayo+2015.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352895623308&ssbinary=true.

40. Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Perez Perez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, *et al*. Invasive pneumococcal disease in the Community of Valencia. Six years of surveillance (2007-2012). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:149-55. (Medline)

41. Payton T, Girgenti D, Frenck RW, Patterson S, Love J, Razmpour A, *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. (Medline)

42. Grant LR, O'Brien SE, Burbidge P, Haston M, Zancolli M, Cowell L, *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. (Medline)

43. Klein NP, Ensor K, Jouve S, Northington R, Moscariello M, McGovern PC. 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. (Medline)

44. Caierao J, Hawkins P, Sant'anna FH, da Cunha GR, d'Azevedo PA, McGee L, *et al*. Serotypes and genotypes of invasive *Streptococcus pneumoniae* before and after PCV10 implementation in southern Brazil. PLoS One. 2014;9:e111129. (Medline)

45. van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, *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. (Medline)

46. Desai AP, Sharma D, Crispell EK, Baughman W, Thomas S, Tunali A, *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. (Medline)

47. Cohen R, Varon E, Doit C, Schlemmer C, Romain O, Thollot F, *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. (Medline)

48. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. 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. (Medline)

49. Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, *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. (Medline)

50. Gounder PP, Bruce MG, Bruden DJ, Singleton RJ, Rudolph K, Hurlburt DA, *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. (Medline)

51. Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, Marchant CD, Pelton SI. 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. (Medline)

52. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Moreira WG, Lamaro-Cardoso J, Kipnis A, *et al*. Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. PLoS One. 2014;9:e98128. (Medline)

53. Bosch AA, van Houten MA, Bruin JP, Wijmenga-Monsuur AJ, Trzciński K, Bogaert D, *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. (Medline)

54. van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D, *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. (Medline)

55. Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, *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. (Medline)

56. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, *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. (Medline)

57. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, *et al*. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children. Emerg Infect Dis. 2013;19:589-97. (Medline)

58. Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Vieira MA, Policena G, *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. (Medline)

59. Sigurdsson S, Kristinsson KG, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Haraldsson A. Decreased incidence of respiratory infections in children after vaccination with ten-valent pneumococcal vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:1385-90. (Medline)

60. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, *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. (Medline)

61. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, *et al*. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. Clin Infect Dis. 2014;58:918-24. (Medline)

62. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. 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. (Medline)

63. Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, Blennow M, Ask LS, Dennison SH, *et al*. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2014;134:e1528-36. (Medline)

64. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben Shimol S, Bar Ziv J. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children < 5 years. Vaccine. 2015;33:4623-9. (Medline)

65. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. 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. (Medline)

66. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, Pera G, Del Giudice G, Westert GP, *et al*. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). Int J Epidemiol. 2007;36:66-76. (Medline)

67. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. 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. (Medline)

68. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. Clin Infect Dis. 2016;63:611-8. (Medline)

69. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. Lancet Infect Dis. 2016;16:480-92. (Medline)

Tabla 1. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia.

Grupo de riesgo	Enfermedad o situación	
Niños inmunocompetentes	• Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de α1-antitripsina, bronquiectasias • Enfermedad cardiaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardiaca o alteraciones hemodinámicas • Síndrome de Down (solo en el caso de documentación de alguna inmunodeficiencia de alto riesgo para ENI, seguir las recomendaciones para los niños inmunodeprimidos) • Personas con alteraciones neurológicas que impliquen riesgo de broncoaspiración de líquidos o secreciones, como parálisis cerebral o crisis convulsivas recurrentes • Diabetes mellitus tipo 1 • Hepatopatías crónicas • Fístulas del espacio subaracnoideo • Niños con implante coclear	Estos grupos de riesgo precisan una pauta mixta VNC13 + VNP23
Niños con asplenia (anatómica o funcional)(Pacientes de alto riesgo: deben seguir recomendaciones de vacunación antineumocócica específicas; ver tabla 2)	• Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías graves • Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica	
Niños inmunodeprimidos (Pacientes de alto riesgo: deben seguir recomendaciones de vacunación antineumocócica específicas; ver tabla 2)	• Infección por VIH • Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático) • Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico • Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas leucemia, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido)	

Tabla 1. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia.

Grupo de riesgo	Enfermedad o situación	
Prematuros menores de 32 semanas o de 1700 gramos de peso	Los niños prematuros (<32 semanas o <1700 gramos) tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* que los recién nacidos a termino, por lo que se debe recomendar especialmente en estos niños la VNC13 con una pauta 3+1, **sin VNP23** posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo.	Este grupo de riesgo precisa solo VNC13 (3+1) sin VNP23

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. Mientras no exista vacunación universal frente al neumococo, deberán utilizarse **pautas de vacunación 3+1** (tres dosis de primovacunación, 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. Por suerte 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 AL MENINGOCOCO C Y ACWY

Recomendación 2017

Se recomiendan 3 o 4 dosis de vacuna conjugada monovalente antimeningocócica C (MenC) (esquema 1+1+1 o 2+1+1). La pauta de administración recomendada es: 4 meses, 12 meses y 12 años. Según la vacuna utilizada, puede ser necesaria la primovacunación con dos dosis: 2 y 4 meses, o una sola dosis a los 4 meses. En la dosis del adolescente, una alternativa idónea y preferente es la antimeningocócica tetravalente (ACWY).

Meningococo C

La enfermedad frente al meningococo C (MenC) es actualmente en nuestro medio una situación clínica y epidemiológicamente bien controlada, aunque puntualmente han aparecido casos esporádicos de enfermedad invasora (EMI) en adolescentes incompletamente vacunados o con baja tasa de anticuerpos por haber sido vacunados en la primera infancia, como el brote ocurrido en Andalucía en 2011, que se controló eficazmente con las medidas de intervención sanitaria implementadas: identificación y vacunación frente al MenC de los contactos susceptibles.

La tasa de EMI por serogrupo C en España se reduce cada año y se sigue manteniendo muy baja (0,03 casos/100 000 habitantes y letalidad del 7,1 %) en la temporada 2015-2016, frente al 0,05/100 000 y 19 %, respectivamente en 2014-1015[70]. La efectividad de la vacuna conjugada monovalente frente al meningococo C ha sido ampliamente demostrada a lo largo de los años y ha sido fundamental para llegar a conseguir el control de la enfermedad por serogrupo C que actualmente tenemos[71].

En la temporada 2014-2015 se comunicaron 28 casos de EMI por otros serogrupos no B, no C (0,06 casos/100 000 habitantes) de los que 3 se debieron a serogrupo Y, 4 al W y el resto fueron otros serogrupos[72]. En los primeros 5 meses de 2016, se detectó un incremento de aislamientos de serogrupo W, el doble respecto a 2015, y que podría a final de año multiplicar por 5 el número de aislamientos de años previos[73].

Meningococos ACWY

A pesar de esta situación aparente de control de la EMI en nuestro medio, donde el meningococo B es el más frecuente y la presencia de EMI por serotipos no B no C se mantiene baja (inferior al 7 %), hay que tener presente que en los últimos años se han detectado en todo el mundo brotes de EMI por meningococos Y y W, que han demostrado su capacidad de generar brotes locales y también de diseminarse de unos países a otros.

Así, en EE. UU., se detectó a finales de los años 90 un incremento del serotipo Y, que pasó de un 2 % al 37 %, suponiendo actualmente el 41 % de las EMI[74]. Las cepas detectadas correspondieron a unos clones determinados (ST-23, ST-167), que se extendieron posteriormente a Canadá, demostrando que dichos clones tenían potencial epidémico y eran capaces de desplazarse por contigüidad de un país a otro[75]. Este mismo serogrupo se ha detectado posteriormente en Colombia y en algunos países del Caribe[76].

El serogrupo Y también se ha detectado de forma creciente dentro de la Unión Europea entre los años 2007-2011 en los países nórdicos[77,78], especialmente en Suecia, donde en el año 2011 llegó a suponer el 50 % de los casos de EMI, aunque relacionado fundamentalmente con formas clínicas de adultos[79].

Es de gran interés epidemiológico el comportamiento que ha tenido el meningococo W. Desde que en el año 2000 se produjera un brote epidémico en Hajj, en relación con la peregrinación anual a la Meca[80], se han descrito diversos brotes[81] y epidemias en varios países que demuestran un incremento progresivo del número de casos. Recientemente, se ha podido realizar el estudio genómico completo del meningococo W perteneciente al serotipo ST-11CC[82], que ha demostrado que hay, al menos, dos linajes diferentes, uno de ellos el causante del brote del año 2000 en Hajj, que en el año 2002 se extendió a África causando la gran epidemia de Burkina Faso[83] y un segundo linaje que se ha extendido al Cono Sur (Latinoámerica) y Reino Unido.

La experiencia en Reino Unido ha demostrado que pese a un descenso mantenido desde 1999 de la EMI por meningococo C, a partir de 2011 se ha producido un incremento progresivo del meningococo W, que se ha extendido por todo el país afectando a adolescentes y población pediátrica, causando muertes en niños menores de 2 años. Así, en febrero de 2015, el JCVI reconoce que la situación de incremento de meningococo W-ST11CC se considera un brote que afecta a Inglaterra y Gales. Esto les obligó establecer en julio-septiembre de 2015 un programa de vacunación antimeningocócica con vacuna tetravalente (MenACWY)[84], siendo el grupo diana de la vacunacion los estudiantes universitarios de 17-18 años, extendiéndolo posteriormente a la vacunación en calendario de los adolescentes y escolares de 9-10 años, en los que el refuerzo de Men C de adolescentes fue directamente sustituido por la vacuna MenACWY. El objetivo ha sido conseguir una rápida y extensa vacunación de adolescentes para protegerles directamente frente a los serogrupos A, C, W e Y y prevenir el estado de portador, lo que generará inmunidad de grupo en grupos de edad no vacunados.

En el Reino Unido, las autoridades sanitarias tomaron la decisión de eliminar, a partir de julio de 2016, la dosis frente al meningococo C que recibían los lactantes a los 3 meses de edad, manteniendo la vacunación a los 12 meses y 14 años, en esta edad con la vacuna MenACWY. Esta decisión está fundamentada en el éxito de la campaña de vacunación infantil frente al meningococo C introducida en 1999, que ha llevado a la casi desaparición de los casos infantiles de EMI por este serogrupo. Asumen que se mantiene la protección indirecta de los lactantes con la vacunación universal a partir de los 12 meses, la vacunación de adolescentes (ya iniciada en 2012-2013) con vacunas inicialmente monovalentes (y actualmente tetravalentes) y con la introducción en el calendario infantil de la vacuna antimeningocócica B, que podría añadir algún grado de protección frente a algunos casos de EMI por serogrupo C[85].

Respecto a España, desde el grupo de Vázquez y cols, del Laboratorio Nacional de Referencia del meningococo, del Instituto de Salud Carlos III, llaman la atención sobre la importancia que tiene la vigilancia epidemiológica en España de este serotipo W, ST-11CC[73]. Los autores ya detectaron que mientras durante el periodo 2010-2015, el aislamiento de W era esporádico (5-8 casos al año), en los primeros 5 meses de 2016 se duplicaron los casos. Dada la relación de España con Latinoamérica y, muy especialmente, con Reino Unido, donde son muy frecuentes los viajes de estudios entre adolescentes, hacen muy probable que sigan aumentando los casos en nuestro medio. Esto podría llevar, según los autores, a que España pasara a ser el segundo país de Europa, después de Reino Unido, con una situación de endemia para el serogrupo W.

En el momento actual disponemos de dos

vacunas conjugadas tetravalentes (Nimenrix® y Menveo®), que amplían la protección frente a la EMI, cubriendo los serogrupos A, C, W e Y, que como ha quedado referido son de interés clinico y epidemiológico crecientes en nuestro medio. Estas vacunas pueden utilizarse a cualquier edad (Nimenrix®: a partir de las 6 semanas de edad; Menveo®: a partir de los 2 años), y se administran en una dosis única[86]. Se ha acumulado información sobre la buena eficacia y seguridad de estas vacunas[87]. Aunque, en un principio, su indicación se reservaba para la vacunación de viajeros a zonas endémicas y, especialmente, en pacientes inmunodeprimidos con riesgo elevado de EMI (déficit del complemento, asplenia congénita o funcional), en los que los CDC recomiendan revacunación cada 5 años[88], estas vacunas constituyen una alternativa idónea y preferente para ser utilizadas como dosis de refuerzo en los adolescentes, sustituyendo a la actual dosis de vacuna monovalente MenC.

Recomendaciones

En resumen, tanto en el calendario de 2016[20] como este de 2017, el CAV-AEP recomienda que la primovacunación y el refuerzo de los 12 meses se realice con MenC y el refuerzo en adolescentes se realice preferentemente con vacuna MenACWY, dada la situación epidemiológica de los paises vecinos y porque los adolescentes son la población con mayor exposición, por sus hábitos, y con la mayor posibilidad de infección por estos serotipos emergentes.

La vacunación antimeningócocica ha demostrado ser una estrategia dinámica, por lo que la vigilancia epidemiológica es imprescindible para conseguir que cada país adapte sus calendarios de vacunación (tipos de vacunas y edad óptima de vacunación) a sus circunstancias y necesidades[89].

BIBLIOGRAFÍA

70. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín epidemiológico semanal. Información de la enfermedad meningocócica. Semanas 41/2015 a 40/2016. Datos provisionales. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2016/IS-161011-WEB.pdf

71. 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 Sept 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf

72. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Enfermedad meningocócica. Actualización temporada 2014-2015. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2015/IS-151013-WEB.pdf

73. Abad R, Vázquez JA. Early evidence of expanding W ST11CC meningococcal incidence in Spain. J Infect. 2016;73:296-7. (Medline)

74. Pelton SI. The global evolution of meningococcal epidemiology following the introduction of meningococcal vaccines. J Adolesc Health. 2016;59(2 Suppl):S3-S11. (Medline)

75. Tsang RS, Henderson AM, Cameron ML, Tyler SD, Tyson S, Law DK, *et al*. Genetic and antigenic analysis of invasive serogroup Y Neisseria meningitidis isolates collected from 1999 to 2003 in Canada. J Clin Microbiol. 2007;45:1753-8. (Medline)

76. Abad R, Agudelo CL, Brandileone MC, Chanto G, Gabastou JM, Hormazabal JC, *et al*. Molecular characterization of invasive serogroup Y Neisseria meningitidis strains isolated in the Latin America región. J Infect. 2009;59:104-14. (Medline)

77. Bröker M, Jacobsson S, Kuusi M, Pace D, Simões MJ, Skoczynska A, *et al*. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: Update 2011. Hum Vaccin Immunother. 2012;8:1907-11. (Medline)

78. Bröker M, Bukovski S, Culic D, Jacobsson S,

Koliou M, Kuusi M, *et al*. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: High importance in some European regions in 2012. Hum Vaccin Immunother. 2014;10:1-4. (Medline)

79. Hedberg St, Törös B, Fredlund H, Olcen P, Mölling P. Genetic characterisation of the emerging invasive Neisseria meningitidis serogroup Y in Sweden, 2000 to 2010. Euro Surveill. 2011;16, pii:19885. (Medline)

80. Taha MK, Achtman M, Alonso JM, Greenwood B, Ramsay M, Fox A, *et al*. Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. Lancet. 2000;356:2159. (Medline)

81. Abad R, López EL, Debbag R, Vázquez JA, Serogroup W meningococcal disease: global spread and current affect on the Southern Cone in Latin America. Epidemiol Infect. 2014;142:2461-70. (Medline)

82. Lucidarme J, Hill Dm, Bratcher HB, Gray SJ, du Plessis M, Tsang RS, *et al*. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. J Infect. 2015;71:544-52. (Medline)

83. Koumaré B, Ouedraogo-Traoré R, Sanou I, Yada AA, Sow I, Lusamba PS, *et al*. The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135 Burkina Faso, 2002. Vaccine. 2007;25 (Suppl. 1):A37-41. (Medline)

84. Public Health England/NHS England. Meningoccoccal ACWY conjugate Vaccination (MenACWY) 22 June 2015. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/menacwy-vaccine-introduction

85. Public Health England. MenC vaccination schedule: planned changes from July 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/menc-vaccination-schedule-planned-changes-from-july-2016

86. Fichas técnicas de vacunas. Página web del CAV-AEP. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas

87. Ladhani SN, Ramsay M, Borrow R, Riordan A, Watson JM, Pollard AJ. Enter B and W: two new meningococcal vaccine programmes launched. Arch Dis Child. 2016;101:91-5. (Medline)

88. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics (AAP). Updated recommendations on the use of meningococcal vaccines. Pediatrics. 2014;134:400-3. (Medline)

89. Abad R, Vázquez JA. Vacunas multivalentes frente a enfermedad meningocócica: ¿dentro o fuera de nuestras agendas?. An Pediatr (Barc.). 2014;81:329.e1-7. (Medline)

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

Recomendación 2017

Administración sistemática de la 1.ª dosis de SRP a los 12 meses de vida y la 2.ª 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.

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[90]. Entre julio de 2015 y junio de 2016, según los últimos datos del European Centre for Disease Prevention (ECDC), se notificaron 1818 casos, el 74 % confirmados por serología, detección del virus causal o su aislamiento. Se registraron un fallecimiento y un caso de encefalitis aguda. El 31 % de los casos se acumularon en Italia, también tienen tasas elevadas Alemania, Rumanía y el Reino Unido. Mientras que la tasa global de notificación más alta se dio en Lituania con 16,8 casos por millón de habitantes, en 19 países fue inferior al rango confirmativo de su eliminación (<1 caso endémico/millón). El 90 % del total de los afectados de cualquier edad y un 78 % de los niños de 1 a 4 años que disponían de registros de vacunación no estaban vacunados[91].

España, que cuenta con altas coberturas de vacunación[92], experimentó también un descenso en la notificación de casos durante el periodo descrito: 27, con una tasa de 0,6/millón de habitantes[91].

Sin embargo, durante el primer semestre de 2016 se produjeron importantes brotes de sarampión en Bélgica[93], Irlanda[94], Italia[95] y Reino Unido[96], mayoritariamente por el genotipo B3, transmitido en ámbitos domiciliario, comunitario, nosocomial, de transporte aéreo[94] y eventos multitudinarios[96]. La mayoría de enfermos declarados en el periodo comentado siguen siendo los menores de 1 año, aún no tributarios de la recepción de la 1.ª dosis de vacuna SRP (33,6 casos/millón de habitantes), seguidos por los de 1 a 4 años (20,1 casos/millón)[91]. 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 madres vacunadas respecto a las que padecieron la enfermedad natural[97,98], 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[99].

Fuera del contexto europeo, se desarrollaron ondas epidémicas en Pakistán, Malaysia, Egipto, Nepal, Camerún, Nigeria, Sudán del Sur, Guinea[100] y EE. UU.[101].

Parotiditis

La menor duración de los anticuerpos maternos frente a la parotiditis transmitidos por las madres vacunadas respecto a las que padecieron la enfermedad[99,102] es un factor contributivo a la persistencia de brotes epidémicos. Sim 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[103], cuando se empleó masivamente una vacuna SRP cuyo componente antiparotiditis, la cepa Rubini, ofrece una efectividad prácticamente nula en condiciones epidémicas[104]. La propia cepa Jeryl Lynn, incluida en las vacunas actuales, parece mostrar una menor efectividad con el tiempo y en estas situaciones[104,105]. Asimismo, la circulación mayoritaria del genotipo G1 puede contribuir a explicar la persistencia de circulación viral[103]. 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[106,107].

Rubeola

El número total de casos de rubeola declarados en la UE en 2015 fue de 2193, muy inferior al de años anteriores. El 1,3 % fueron confirmados por laboratorio. No se reconocieron brotes epidémicos. El 92,5 % de los casos se comunicaron en Polonia (53,4/millón de habitantes), correspondiendo sobre todo a niños de 1 a 4 y de 5 a 9 años. En 25 de 29 países se comunicaron incidencias por debajo de las aceptadas como definitorias de eliminación de la enfermedad (<1 caso endémico/millón de habitantes), entre ellos, España, con solo 2 casos declarados[100].

Vacuna triple vírica: 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[108]. 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 GlaxoSmithKline y MMRVaxpro®, de Sanofi Pasteur 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 %[107]. 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[92]. Secundariamente, evita potenciales gastos de recursos públicos a los que obliga una corrección de posibles incumplimientos[109].

En España no se dispone de vacunas monocomponentes frente a estas enfermedades, por lo que en todos los casos la inmunización activa deberá realizarse o completarse con SRP.

El CAV-AEP se reafirma en la exigencia de alcanzar y sostener 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 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.

BIBLIOGRAFÍA

90. WHO. Global measles and rubella strategic plan, 2012-2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396_eng.pdf

91. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Measles and rubella monitoring, July 2016-Disease surveillance data: 1 July 2015-30 June 2016. Stockholm: ECDC; 2016. (Medline)

92. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de Vacunación. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm

93. Grammens T, Maes V, Hutse V, Laisnez V, Schirvel C, Trémérie JM, *et al*. Different measles ootbreaks in Belgium, January to June 2016 – a challenge for public health. Euro Surveill. 2016 Aug 11;21(32). (Medline)

94. Barrett P, Chaintarli K, Ryan F, Cotter S, Cronin A, Carlton L, *et al*. An ongoing measles outbreak linked to a suspecterd imported case, Ireland, April to June 2016. Euro Surveill. 2016 Jul 7;21(27). (Medline)

95. Filia A, Amendola A, Faccini M, Del Manso M, Senatore S, Bianchi S, *et al*. Outbreak of a new measles B3 variant in the Roma / Sinti population with tranmission in the nosocomial setting, Italy, November 2015 to April 2016. Euro Surveill. 2016 May 19;21(20). (Medline)

96. le Polain de Waroux O, Saliba V, Cottrell S, Young N, Perry M, Bukasa A, *et al*. Summer music and arts festivals as hot spots for measles transmission: experience from England and Wales, June to October 2016. Euro Surveill. 2016 Nov 3;21(44). pii: 30390. (Medline)

97. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Leven M, Aerts M, van Damme P. Early waining of maternal antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. BMJ. 2010;340:c1626. (Medline)

98. Leuridan E, Sabbeb M, van Damme P. Measles outbreak in Europe: Susceptibility of infants too young to be immunized. Vaccine. 2012;30:5905-59. (Medline)

99. Leuridan E, Maertens K, Wautier M, Hutse V, Theeten H. Susceptibility to measles, mumps, and rubella in 5-year-old children in Flanders, Belgium. Eur J Pediatr. 2015;174:925-32. (Medline)

100. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Measles and rubella monitoring, January 2016 – Reporting on January 2015–December 2015 surveillance data and epidemic intelligence data until 31 January 2016. Stockholm: ECDC; 2016. (Medline)

101. Fill MM, Sweat D, Morrow E, Haushalter A, Martin JC, Zerwellk T, *et al*. Measles Outbreak of Unknown Source –Shelby County, Tennessee, April-May 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:1039-40. (Medline)

102. Leuridan E, Goeyvaerts N, Hens N, Hutse V, Van Damme P. Maternal mumps antibodies in a cohort of children up to the age of 1 year. Eur J Pediatr. 2012;171:1167-73. (Medline)

103. 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.

104. Peltola H, Kulkarmi PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhaf SS, Dhere R. Mumps outbreaks in Canada and the United States. Time for new thinking on mumps vaccines. Clin Infect Dis. 2007;45:459-66. (Medline)

105. Ladbury G, Ostendorf S, Waegemaekers T, van Binnendijk R, Boot H, Hahné S. 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. (Medline)

106. Albertson JP, Clegg WJ, Reid HD, Arbise BS, Pryde J, Vaid A, *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. (Medline)

107. 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. (Medline)

108. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine Schedule. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx

109. Suijkerbuijk AW, Woudenberg T, Hahné SJ, Nic Lochlainn L, de Melker HE, Ruijs WL, *et al*. Economic costs of measles outbreak in the Netherlands, 2013-2014. Emerg Infect Dis. 2015;21:2067-9. (Medline)

VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

Recomendación 2017

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. Se recomienda, además, realizar vacunación de rescate, con dos dosis, a todos los niños y adolescentes que no hayan padecido la enfermedad y no hayan sido vacunados (completando la pauta si hubieran recibido una sola dosis previamente).

En 2016, todas las CC. AA. españolas incorporaron la vacunación antivaricela con una pauta de 2 dosis (a los 15 meses y a los 3-4 años) [1,110]. Además, las dos vacunas (Varilrix® y Varivax®)[86] vuelven a estar disponibles en la farmacias comunitarias[111].

Efectividad

Las vacunas de la varicela muestran una elevada efectividad (96,8 % en Navarra[112], 92 % en EE. UU.[113]) para reducir los casos de varicela y sus complicaciones, tanto en población vacunada como en la no vacunada, con un perfil de seguridad excelente[114]. Ambas vacunas presentan un perfil de inmunogenicidad y seguridad similar[113]. La efectividad frente a las formas graves de varicela alcanza el 97,9 %[115]. En Alemania, donde hay vacunación universal desde 2004, se ha hallado una efectividad del 97,3 % tras la incorporación de la segunda dosis en 2009[116].

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[115] y no se ha constatado desplazamiento de la edad de presentación de varicela ni cambios en la incidencia global del herpes zóster (HZ)[117]. En vacunados menores de 10 años de edad, la incidencia del HZ se ha reducido un 69 %[118].

En Europa, 9 países (Alemania, Austria, Chequia, Chipre, Grecia, Italia, Letonia y Luxemburgo, además de España) ofrecen la vacunación universal con 2 dosis (salvo Letonia, con 1 dosis), además del rescate en adolescentes y grupos de riesgo; 12 países más se limitan a vacunar a los adolescentes y grupos de riesgo, mientras que 6 no hacen ninguna recomendación explícita[114,119]. Otros países (Bélgica[120], Noruega[121] y Suecia[122] están explorando el impacto de la enfermedad como paso previo a la toma en consideración de la oportunidad de la vacunación infantil.

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 que no ha encontrado pruebas de tal impacto y en otros países[123]. 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[114]. 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 como Castilla y León.

Pautas

La pauta de vacunación comprende 2 dosis, en niños a partir de los 12 meses de edad. La 2.ª dosis incrementa significativamente la efectividad vacunal[113,116,124]. Si bien se ha

comprobado que en los vacunados hay una disminución de los anticuerpos circulantes en los años siguientes a la vacunación[125], no se conoce la duración de la protección real de la vacunación 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[114]. Intervalos cortos (1-3 meses) o largos (varios años) hasta el momento se han mostrado con eficacia similar. Las fichas técnicas de las vacunas disponibles señalan un intervalo recomendado entre 4 y 8 semanas, con un mínimo de 4 semanas entre las dosis.

La vigilancia epidemiológica de los casos de varicela (el escaso n.º 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

110. AEPap. Calendarios de vacunación en España: todos en una tabla. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.aepap.org/vacunas/calendarios-espanoles

111. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. La vacuna de la varicela vuelve a las farmacias. Web del CAV-AEP, 23 de enero de 2016. [Internet] [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacuna-varicela-vuelve-a-farmacias

112. García-Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, *et al*. Impact of universal two dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. Euro Surveill. 2013;18,pii=20552. (Medline)

113. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. Pediatrics. 2016;137:e20153741. (Medline)

114. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Varicella vaccination in the EU. Stockholm: ECDC; 2015. (Medline)

115. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program – US, 2005-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:902-90. (Medline)

116. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong additional effect of a second varicella vaccine dose in children in Germany, 2009-2014. J Pediatr. 2016;173:202-6.e2. (Medline)

117. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. Ann Intern Med. 2013;159:739-45. (Medline)

118. Civen E, Marin M, Zhang J, Abraham A, Harpaz R, Mascola L, *et al*. Update on incidence of herpes zoster among children and adelescents after implementation of varicella vaccination Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. Pediatric Infect Dis J. 2016;35:1132-6. (Medline)

119. Bechini A, Boccalini S, Baldo V, Cocchio S, Castiglia P, Gallo T, *et al*. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2015;11:63-71. (Medline)

120. Blumental S, Sabbe M, Lepage P. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. Arch Dis Child. 2016;101:16-22. (Medline)

121. Rimseliene G, Vainio K, Gibory M, Valcarcel B, Flem E. Varicella-zoster virus susceptibility and primary healthcare consultations in Norway. BMC Infect Dis. 2016;16:254. (Medline)

122. Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. BMC Infect Dis. 2016;16:666. (Medline)

123. Gil-Prieto R, Walter S, Gonzalez-Escalada A, Garcia-Garcia L, Marín-García P, Gil-de-Miguel A. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. Vaccine. 2014;32:277-83. (Medline)

124. Perella D, Wang C, Civen R, Viner K, Kuguru K, Daskalaki I, *et al*. Varicella vaccine effectiveness in preventing community transmission in the 2-dose era. Pediatrics. 2016;137.pii: e20152802. (Medline)

125. Suo L, Lu L, Chen M, Pang X. 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. (Medline)

VACUNACIÓN FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

Recomendación 2017

Vacunación sistemática frente al VPH de todas las niñas, 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 valorar la recomendación de la vacuna tetravalente en varones.

La introducción en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes hace casi 10 años, supuso la segunda oportunidad de prevenir una patología oncológica mediante la prevención de 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. 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[126]. A los datos aportados por los estudios a largo plazo de los primeros ensayos clínicos, con experiencia de inmunogenicidad y eficacia mantenida tras 10-12 años desde la inmunización con ambas vacunas[127-129] (tabla 3), se van uniendo los datos de efectividad positivos comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento[130].

Protección cruzada

Se han comprobado, con ambas vacunas, 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 VPH-2 y del 70 % (IC 95 %: 32-88 %) con la VPH-4[86]. 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[86]. Actualmente, en la ficha técnica de la vacuna bivalente aparece la indicación frente a los tipos 31, 33 y 45, y en la tetravalente la indicación incluye al tipo 31[86].

Efectividad

En cuanto a efectividad, se ha demostrado que la vacunación sistemática en chicas adolescentes produce una reducción significativa de la infección persistente por VPH con ambas vacunas[126,132], incluso cierto grado de protección cruzada frente a los tipos 31, 33 y 45 con la VPH-2[132]. Con el mismo escenario, el preparado tetravalente 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[133]. Datos similares se han observado en otros países[134].

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[126]. 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 87 %

para las de alto grado con VPH-4[135]. La vacunación con VPH-2 también ha demostrado 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[136]. 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[137]. Es muy probable que, en unos años, contemos con datos reales de prevención del cáncer de cérvix y otros tipos de cánceres asociados al VPH[130].

VPH y varones

La carga de la enfermedad relacionada con el VPH en varones se va documentando cada vez mejor, obteniéndose más datos que confirman el importante papel del hombre. En primer lugar, el hombre actúa como el principal transmisor a las mujeres. En España, la incidencia en varones adultos jóvenes se situa en torno al 35 %, no observándose diferencias entre varones menores y mayores de 35 años[138]. 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 es más frecuente en el sexo masculino[139]. 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[140]. 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 poco. 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[139].

En algunos países, se ha observado precozmente un importante grado de protección del varón en la carga de la enfermedad por el VPH gracias a la vacunación sistemática de la mujer. Como se ha comentado previamente, en Australia, con el amplio programa de vacunación con VPH-4 en adolescentes y mujeres hasta 26 años, con una cobertura del 75 % con 3 dosis, se ha observado una reducción del 81 % de las verrugas genitales en varones menores de 30 años en el año 2011[133]. Sin embargo, en algunos países europeos no se ha podido demostrar este efecto rebaño en varones con la vacunación sistemática con VPH-4 de las mujeres[141]. 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[142]. La vacuna tetravalente, aprobada para varones, está incluida en el calendario de EE. UU. (desde 2010), Canadá (2012) y Australia (2013) y, más recientemente la han incorporado Austria, Suiza y algunas regiones italianas. Este comité estima que se debe informar y valorar la recomendación de la vacuna tetravalente en todos los varones, preferentemente a los 12 años, al igual que las chicas. Por extrapolación de datos con la tetravalente, la vacuna bivalente acaba de recibir la aprobación para varones en 2016 por la EMA, pero no por la FDA, dada la escasa experiencia actual con esta vacuna en chicos[86].

Seguridad

Estas vacunas, tras más de 200 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[143]. Los datos derivados de las revisiones de los ensayos clínicos concluyen que son vacunas seguras en ambos sexos[144]. 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 tetravalente[145]. 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 reumatoide[146]. Por otro lado, en un estudio reciente realizado en Dinamarca y Suecia, con más de 780 000 niñas y mujeres de entre 10 y 44 años, inmunizadas con la vacuna tetravalente, se demostró la falta de asociación entre el empleo de esta vacuna y el desarrollo de esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes[147]. 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 bivalente en mujeres entre 9 y 25 años[148].

En España, la cobertura media de vacunación frente al VPH en chicas adolescentes va subiendo muy despacio año a año, aunque seguimos sin superar la barrera del 80 % (79,2 % en 2015)[92]. Es imprescindible que todos los profesionales sanitarios refuercen los mensajes positivos sobre esta vacuna para mejorar su aceptación.

Pauta de vacunación

La edad óptima de vacunación, tanto para chicas como para chicos, es a los 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[143,149]. Así, su administración antes de las primeras relaciones sexuales proporciona el máximo beneficio potencial de esta vacunación. 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 4. En cuanto a la vacuna VPH-4, 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 vacuna 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.

Vacuna VPH nonavalente

La muy probable llegada durante 2017 de una vacuna frente al VPH de 9 tipos (VPH-9) (6/11/16/18/31/33/45/52/58), ya autorizada por la EMA y la FDA, ampliará la cobertura global de la enfermedad oncológica cervical por VPH del 70 al 90 %, así como la prevención potencial del 85 al 95 % de los cánceres vulvar, vaginal y anal relacionados con VPH[150]. La nueva vacuna VPH-9 ha demostrado en los estudios publicados que presenta un perfil de seguridad adecuado, similar a las vacunas de VPH actuales[151]. En la tabla 5, se expone la pauta aprobada para la nueva vacuna VPH-9.

En EE. UU., la vacuna VPH-9 va a ir desplazando progresivamente a las vacunas predecesoras en el calendario de chicas y chicos adolescentes[149]. En personas previamente vacunadas con VPH-2 o VPH-4 se puede plantear la revacunación con esta nueva vacuna[153], situación para la que ya

existen algunas recomendaciones de expertos[154].

BIBLIOGRAFÍA

126. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, *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. (Medline)

127. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, *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. (Medline)

128. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Munk C, Marshall B, Hansen BT, *et al*. Long-term effectiveness and safety of Gardasil™ in the nordic countries. EUROGIN 2015. Sevilla, España. 4-7 Febrero 2015. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.eurogin.com/2015/index.php/abstracts/abstracts

129. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, De Cicco C, Scaletta G, *et al*. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. Crit Rev Oncol/Hematol. 2016;102:65-72. (Medline)

130. Luckett 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. (Medline)

131. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus vaccination. Recommendations of the ACIP. MMWR 2014;63(RR-05):1-30. (Medline)

132. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, *et al*. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. Emerg Infect Dis. 2016;22:56-64. (Medline)

133. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, *et al*. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ. 2013;346:f2032. (Medline)

134. Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. Adv Ther. 2015;32:10-30. (Medline)

135. Brotherton JM, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. Cancer Causes Control. 2015;26:953-4. (Medline)

136. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, *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. (Medline)

137. Stanley M. Preventing cervical cancer and genital warts - How much protection is enough for HPV vaccines? J Infect. 2016;72 Suppl:S23-8. (Medline)

138. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, Boga JA, Villa L, Pérez-Castro S, *et al*. Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. PLoS One. 2013;8:e54375. (Medline)

139. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. 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. (Medline)

140. 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 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23. (Medline)

141. Olsen D, Gylling A, Olsen J, Richard P, Drury R. 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). (Medline)

142. Stanley M, O'Mahony C, Barton S. HPV vaccination. What about the boys? BMJ. 2014;349:g4783. (Medline)

143. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014;89:465-91. (Medline)

144. 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. (Medline)

145. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, *et al*. An Overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:983-91. (Medline)

146. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, *et al*. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 2012;271:193-203. (Medline)

147. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, *et al*. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA 2015;313:54-61. (Medline)

148. Willame C, Rosillon D, Zima J, Angelo MG, Stuurman AL, Vroling H, *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. (Medline)

149. 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. (Medline)

150. Pitisuttithum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. Expert Rev Vaccines. 2015;14:1405-19. (Medline)

151. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, *et al*. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. Pediatrics. 2016;138(2). pii: e20154387. (Medline)

152. Gardasil 9®. Ficha técnica EMA. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf

153. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, *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. (Medline)

154. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, *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. (Medline)

Tabla 3. Eficacia clínica de las vacunas frente al VPH en los ensayos clínicos frente a patología relacionada con VPH en mujeres vacunadas por protocolo[131]

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 bivalante (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 4. Posología de las vacunas VPH-2 y VPH-4[86]	
VPH-2 (Cervarix®)	**VPH-4** (Gardasil®)
Personas de 9 a 14 años (inclusive) • 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	**Personas de 9 a 13 años** (inclusive) Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis: • Dos dosis a los 0 y 6 meses. Si la segunda dosis se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses
Personas de 15 años en adelante • Tres dosis: 0, 1 y 6 meses	**Personas de 14 años en adelante**: • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses

Tabla 5. Posología de la vacuna VPH-9 (Gardasil 9®)[152].				
Edad de administración de la 1.ª dosis	**Mes 0**	**Mes 2**	**Mes 6**	**Comentarios**
Personas 9-14 años	VPH-9		VPH-9	La 2.ª dosis debe administrarse entre 5-13 meses después de la 1.ª; si se administra antes de 5 meses es preciso administrar una 3.ª dosis.
Personas ≥15 años	VPH-9	VPH-9	VPH-9	La 2.ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.ª y la 3.ª, al menos, 3 meses después de la 2.ª. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.

VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO B

Recomendación 2017

Esta vacuna presenta un perfil de vacuna sistemática para su administración a todos los niños desde los 2 meses de edad.

Desde los años 90 del pasado siglo están disponibles vacunas muy eficaces frente a bacterias encapsuladas como el *Haemophilus influenzae* tipo b, el neumococo y los meningococos A, C, W e Y. Estas vacunas contienen como antígeno vacunal el polisacárido capsular, conjugado con una proteína transportadora[155]. Sin embargo, en el caso del meningococo B, el polisacárido capsular no ha podido utilizarse como antígeno ya que es estructuralmente muy similar a componentes neuronales del ser humano, por lo que resulta ser poco inmunógeno y genera fenómenos de autoinmunidad[156].

Al comprobarse que no se podía emplear la cápsula como antígeno, las investigaciones se dirigieron a identificar qué proteínas subcapsulares de la membrana externa del meningococo B podían expresarse en superficie y generar respuesta inmune en los sujetos vacunados. Así se han desarrollado las dos vacunas actualmente disponibles frente al meningococo B:

1. Vacuna bivalente (Trumenba®). Es una vacuna constituida por la lipoproteina 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 bivalente de ambas[157]. 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 dos dosis (0, 6 meses) y también se modificó la de tres dosis, siendo ahora 0, 1-2 y 6 meses[158]. No está aún autorizada por la EMA.
2. Vacuna tetravalente (Bexsero®). Constituida por 3 proteinas subcapsulares (fHbp, NadA, NHBA), unidas a una vesícula de membrana externa (PorA P1.4) [159]. 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[160]. La pauta posológica se refleja en la tabla 6.

Desarrollo clínico

La única vacuna actualmente autorizada en Europa para la prevención de la EMI por serogrupo B (Bexsero®) ha demostrado en los ensayos clínicos que es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica[161,162]. La eficacia estimada de la vacuna sobre las cepas de meningococo B circulantes en Europa es del 78 % según el sistema MATS (Meningococcal Antigen Typying System)[163].

Los ensayos clínicos han demostrado la compatibilidad de la vacuna con el resto de vacunas de calendario, aunque puede incrementarse la reactogenicidad[164]. Recientemente se ha modificado la ficha técnica de Bexsero® para incluir los resultados obtenidos en un ensayo clínico, que muestran que no disminuye la respuesta inmune cuando se administran de forma conjunta las vacunas frente a MenC-CRM y 4CMenB[165].

El uso de paracetamol profiláctico disminuye la incidencia de efectos adversos

sin afectar a la capacidad inmunogénica de la vacuna ni tampoco a la del resto de vacunas de calendario administradas de forma simultánea[166].

Datos de seguridad y efectividad en programas masivos de vacunación

EE. UU.

En 2013 se produjeron dos brotes de EMI en dos universidades americanas (Princeton y Santa Bárbara). Los CDC, tras comprobar que la cepa de meningococo B causante de los brotes estaba cubierta por Bexsero®, importaron la vacuna y la administraron a más de 15 000 estudiantes. No hubo ningún caso más de EMI y no se describieron efectos adversos asociados a la vacuna[167].

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de inmunogenicidad de la vacuna realizado en un grupo de casi 500 estudiantes de la Universidad de Princeton que habían recibido dos dosis de Bexsero®. Sorprendentemente, solo el 66 % mostró anticuerpos a título protector frente a la cepa de meningococo B causante del brote[168]. A pesar de ello, la efectividad fue muy elevada, ya que no hubo ningún caso de EMI tras la campaña de vacunación.

Canadá

En 2014 se llevó a cabo un programa masivo de vacunación en Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec), donde la incidencia de EMI era 7 veces superior al resto de la región de Quebec. Se vacunó a más de 45 000 personas con edades comprendidas entre 2 meses y 20 años con gran aceptación por parte de las familias[169]. Hasta enero de 2016, no ha habido nuevos casos de enfermedad por meningococo B. La cobertura para la primera dosis de vacuna fue del 83 % y del 76 % para la segunda. No se registraron efectos adversos graves. Se notificó 1 caso de enfermedad de Kawasaki en un niño de 4 años, 100 días después de haber recibido la segunda dosis de vacuna (además había recibido 30 días antes una dosis de Boostrix-Polio® y de Flumist®), por lo que no se estableció relación causal con la misma. El seguimiento que se está realizando sugiere que la vacuna tiene un efecto protector directo, sin evidencia por el momento de inmunidad de grupo en adultos[170].

Reino Unido

El 1 de septiembre de 2015 Reino Unido incluyó en su calendario oficial la vacuna frente al meningococo B en lactantes nacidos a partir del 1 de julio de 2015; además realizó un rescate (*catch-up*) a los nacidos entre el 1 de mayo y el 30 de junio de ese mismo año. Se adoptó un esquema reducido 2+1 (2, 4 y 12-13 meses)[171].

Recientemente se han publicado los resultados de los 10 primeros meses del programa de vacunación[172]:

- Cobertura vacunal elevada: 95,5 % para la primera dosis, 88,6 % para la segunda dosis.
- Efectividad, con 2 dosis, del 83 % frente a todos los casos de enfermedad por meningococo B, equivalente a una efectividad del 94,6 % frente a la EMI por cepas cubiertas por la vacuna.
- Reducción de un 50 % de la incidencia de EMI en la cohorte diana de la vacunación (37 casos *versus* 74 de media en los 4 años previos).

Entre los 37 casos de EMI diagnosticados en estos 10 meses en lactantes población diana de la vacunación, 6 no habían recibido ninguna dosis de vacuna, 22 habían recibido una dosis, 9 niños 2 dosis y ninguno había recibido la pauta completa de vacunación. Veintisiete de los casos han sido diagnosticados solo por PCR, y no se ha completado todavía el análisis genómico que permita establecer si alguno de los casos se debe a un fallo vacunal o si, por el

contrario, han sido producidos por cepas no cubiertas por la vacuna. Los ingresos hospitalarios en los niños que recibieron 2 dosis fue muy breve y en 24 horas fueron dados de alta dada la levedad de la enfermedad[173].

Cobertura potencial de la vacuna tetravalente

Los antígenos principales de la vacuna no son exclusivos del serogrupo B, ya que los genes que codifican estos antígenos pueden estar presentes y expresarse en los otros serogrupos, pudiendo llegar a establecerse una protección cruzada con serogrupos no B[174].

Se ha demostrado también que el suero de sujetos vacunados con Bexsero® es capaz de inducir una respuesta bactericida frente a cepas de meningococo C, W e Y[175].

Por otra parte, el Joint Committee on Vaccination (JCVI) del Reino Unido decidió en julio de 2016 retirar la dosis de vacuna antimeningococo C correspondiente a los 3 meses, asumiendo entre otros factores un posible efecto de protección cruzada con la vacuna frente al meningococo B[85].

Quedan logicamente cuestiones que irán respondiéndose con el paso del tiempo[176]:

- Cobertura real de la vacuna. Posible reemplazo de cepas[177].
- Persistencia de anticuerpos bactericidas[178,179].
- Influencia de la vacunación en el estado de portador[180,181].

Vacuna antimeningococo B en España

La vacuna frente al meningococo B no está incluida en el calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. El Ministerio de Sanidad recomienda y financia la vacunación en personas con riesgo elevado de padecer EMI, entre las cuales están todos los sujetos que han padecido un episodio de EMI por cualquiera de los serogrupos[182].

En base a los datos actualmente disponibles, el CAV-AEP recomienda[183]:

1. Administrar la vacuna 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[165] y podría administrarse el mismo día en miembros distintos.

BIBLIOGRAFÍA

155. Vipond C, Care R, Feavers IM. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. Vaccine. 2012;30S:B10-7. (Medline)

156. Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines – an unfinished story. Lancet Infect Dis. 2010;10:112-24. (Medline)

157. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J,Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, *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. 2106;34:1465-71. (Medline)

158. Food and Drug Administration. Trumemba®. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm421020.htm

159. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine

against meningococcal serogroup B, 4CMenB: Immunological, functional and structural characterization of the antigens. Vaccine. 2012;30S:B87-97. (Medline)

160. EMA. Autorización Bexsero®. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

161. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, *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. (Medline)

162. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bonna G, Esposito S, *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infants vaccinations according to different immunization schedules. JAMA. 2012;307:573-82. (Medline)

163. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, *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. (Medline)

164. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Yoma E, Kohl I, Toneatto D, *et al*. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomized trials. Lancet. 2013;381:825-35. (Medline)

165. European Medicines Agency. Bexsero® when administered alone o concomitantly with meningococcal group C-CRM conjugate. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002333/WC500159204.pdf

166. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, *et al*. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). Hum Vaccin Immunother. 2014;10:1993-2004. (Medline)

167. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, *et al.* First use of a serogroup B meningococcal vaccine in the US in response to a university outbreak. Pediatrics. 2015;135:798-804. (Medline)

168. Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, Ploss A, Heller BL, Hanna S, *et al.* Immunogenicity of a meningococcal B vaccine during a university outbreak. N Engl J Med. 2106;375:220-8. (Medline)

169. Dubé E, Gagnon D, Hamel D, Belley S, Gagné H, Boulianne N, *et al*. Parents' and adolescents' willingness to be vaccinated against serogroup B meningococcal disease during a mass vaccination in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec). Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26:163-7. (Medline)

170. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Summary Report February 24, 2016. Results of a mass immunization campaign with 4CMenB. Vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Quebec, Canadá. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2016-02.pdf

171. Public Health England (PHE). Introduction of MenB immunisation for infants. Introduction from September 2015. 22th June 2015. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/menb-vaccination-introduction-from-1-september-2015

172. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, *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. (Medline)

173. Public Health England (PHE). Progress report on Bexsero® vaccine coverage and effectiveness in England. 6 month report 01 September-29 February 2016.

174. Bianchi A, Fantoni S, Prugnola A. Meningococcal B vaccine and the vision of a meningitis free world. J Prev Med Hyg. 2015;56:E140-3. (Medline)

175. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza MG, Beebeejaun K, Lucidarme J, *et al*. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. Emerg Infect Dis. 2016;22:309-11. (Medline)

176. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? Clin Microbiol Infect. 2016 Apr 26. pii: S1198-743X(16)30021-0. [Epub ahead of print]. (Medline)

177. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S, *et al*. Predicted strain coverage of a new Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: analysis of the differences with other European countries. PLoSOne. 2016;11:e0150721. (Medline)

178. Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. Vaccine. 2015;33:3850-8. (Medline)

179. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, *et al*. Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:e113-23. (Medline)

180. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. Lancet. 2014;384:2123-31. (Medline)

181. Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, *et al*. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university studentswith a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. Vaccine. 2017;35:427-34. [Epub ahead of print]. (Medline)

182. 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 4CMenBen situaciones especiales». [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adenda_MenB_situacEspeciales.pdf

183. Comité Asesor de Vacunas. Meningococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2015 [actualizado en oct/2016; consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30#12.8

Tabla 6. Esquema de vacunación de la vacuna frente al meningococo B

Población	Edad	Dosis	Intervalos	Dosis de refuerzo	N.º total de dosis
Lactantes	2-5 meses	3[1]	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12-15 meses[2]	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[2]	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[2]	3
Niños	2-10 años	2	No menos de 2 meses	No se ha establecido	2
Adolescentes y adultos	11-50 años[3]	2	No menos de 1 mes	No se ha establecido	2

Fuente: Ficha técnica de Bexsero® aprobada por la EMA[160]

[1] 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.

[2] La necesidad y el plazo de otras dosis de refuerzo no han sido determinados.

[3] No hay datos sobre adultos mayores de 50 años.

VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

Recomendación 2017

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

Efectividad

En 2016, se cumplieron diez años desde la introducción de las vacunas frente al rotavirus (RV). En mayo de 2016, ochenta y un países ya habían introducido 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 países en vías de desarrollo como industrializados[184].

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 87 % en relación con las temporadas de rotavirus de los diez años anteriores[185]. 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 ambualtorias, a urgencias e ingresos hospitalarios[186].

En un estudio de reciente publicación, realizado 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[187].

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[188] o en niños de otras edades no vacunados[189] son muy claros. Por otra parte**,** cada vez existen más evidencias de la diseminación extraintestinal del RV con la infeccion natural y su implicación en enfermedades sistémicas, por lo que la vacunación puede ser una herramienta útil de protección frente a otras enfermedades extradigestivas[190].

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) [191,192]**.** 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 la misma[193].

Recomendaciones

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) levantó en junio de 2016 la suspensión de la comercialización de la vacuna Rotarix®, que venía manteniéndose en España desde el año 2010, por lo que ya están disponibles de nuevo en las farmacias españolas las dos vacunas frente al RV, RotaTeq® y Rotarix®[194].

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 <5 años[195,196]. Desde el año 2008, el CAV-AEP viene considerando recomendable la vacunación frente al RV para todos los lactantes españoles.

RotaTeq® se administra en 3 dosis y Rotarix® en 2 dosis, por vía oral. Ambas vacunas se pueden coadministrar con las vacunas del calendario, pudiéndose 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), 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[197].

BIBLIOGRAFÍA

184. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. Global, regional and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000-2013. Clin Infect Dis. 2016;62:S96-105. (Medline)

185. PHE. National norovirus and rotavirus. Report Summary of surveillance of norovirus and rotavirus 23 November 2016 – data to week 45. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/571623/Norovirus_update_2016_week_45.pdf

186. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, Atkins KE, Elliot AJ, Hughes HE, *et al.* Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. Vaccine. 2016 Dec 19. pii: S0264-410X(16)31119-7. [Epub ahead of print] (Medline)

187. Hemming-Harlo M, Vesikari T, M Uhari M, Renko M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, *et al*. Sustained high effectiveness of RotaTeq on hospitalizations attributable to Rotavirus- associated gastroenteritis during 4 years in Finland. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016 Oct 19. pii: piw061. [Epub ahead of print]. (Medline)

188. Cortese M, Dahl R, Cums A, Parashar U. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. J Infect Dis. 2015;211:558-62. (Medline)

189. Pijnacker R, Mughini-Gras L, Vennema H, Duizer E, Pelt Wv. Marked decrease in rotavirus detections among preschool children unvaccinated for rotavirus in the Netherlands, 2014. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:809-11. (Medline)

190. Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Martinón-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. J Infect. 2016;72:S98-105. (Medline)

191. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR,Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:763-8. (Medline)

192. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, *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. (Medline)

193. 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. (Medline)

194. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Rotarix® de nuevo en las farmacias españolas. Web del CAV-AEP, 13 de junio de 2016. [Internet] [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/rotarix-de-nuevo-en-espa%C3%B1a

195. World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88:49-64. (Medline)

196. 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. (Medline)

197. Comité Asesor de Vacunas. Rotavirus. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2015 [actualizado en jun/2016; consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35

30 de diciembre de 2016

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría