



Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2020

RESUMEN

El CAV-AEP publica anualmente el calendario de vacunaciones que estima idóneo para los niños residentes en España, teniendo en cuenta la evidencia científica disponible.

- Se mantiene el esquema 2+1 (2, 4 y 11 meses) con vacunas hexavalentes (DTPa-VPI-Hib-HB) y con antineumocócica conjugada 13-valente.
- Se aconseja un refuerzo a los 6 años, preferentemente con DTPa (si está disponible), junto a una dosis de polio para aquellos que recibieron esquemas 2+1, así como vacunación con Tdpa en adolescentes y en cada embarazo, preferentemente entre las 27 y 32 semanas.
- La vacuna del rotavirus debería ser sistemática para todos los lactantes.
- Se sigue proponiendo la incorporación en el calendario de la vacuna antimeningocócica B, con esquema 2+1 en lactantes.
- Además de la inclusión de la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) a los 12 años con rescate hasta los 18 años, inclusive, el CAV-AEP recomienda que esta vacuna sea introducida también a los 12 meses de edad, sustituyendo a MenC. Igualmente, se recomienda en los mayores de 6 semanas de edad con factores de riesgo o que viajen a países de elevada incidencia de estos serogrupos.
- Se emplearán esquemas de dos dosis para triple vírica (12 meses y 3-4 años) y varicela (15 meses y 3-4 años). La segunda dosis se podría aplicar como vacuna tetravírica.
- Se recomienda la vacunación sistemática universal frente al VPH, tanto a chicas como a chicos, preferentemente a los 12 años, debiéndose realizar un mayor esfuerzo para mejorar las coberturas. La de 9 genotipos amplía la protección directa para ambos sexos.

(Publicado bajo la licencia [Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/))

Cómo citar este documento

CAV-AEP. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2020. [Internet]. Madrid: AEP; 2020 [Consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2020-razones-y-bases_v.1.3.pdf

Autoría y conflictos de intereses

Ver documento publicado en *Anales de Pediatría*: Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, García Sánchez N, Garrote Llanos E, *et al*, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2020. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92(1):52.e1-52.e10. También disponible desde <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.10.007>.

Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2020 recommendations

ABSTRACT

The CAV-AEP annually publishes the immunisation schedule considered optimal for all children resident in Spain, taking into account the available evidence.

- The 2 + 1 schedule is recommended (2, 4, and 11 months) with hexavalent vaccines (DTPa-VPI-Hib-HB) and with 13-valent pneumococcal conjugate.
- A 6-year booster is recommended, preferably with DTPa (if available), with a dose of polio for those who received 2 + 1 schemes, as well as vaccination with Tdpa in adolescents and in each pregnancy, preferably between 27 and 32 weeks.
- Rotavirus vaccine should be systematic for all infants.
- Meningococcal B vaccine, with a 2+1 schedule, should be included in routine calendar.
- In addition to the inclusion of the conjugated tetravalent meningococcal vaccine (MenACWY) at 12 years of age with catch up to 18 years, inclusive, the CAV recommends this vaccine to be also included at 12 months of age, replacing MenC. Likewise, it is recommended in those over 6 weeks of age with risk factors or who travel to countries with a high incidence of these serogroups.
- Two-dose schedules for triple viral (12 months and 3-4 years) and varicella (15 months and 3-4 years) will be used. The second dose could be applied as a tetraviral vaccine.
- Universal systematic vaccination against HPV is recommended, both for girls and boys, preferably at 12 years, and greater effort should be made to improve coverage. The 9 genotype extends direct protection for both genders.

CONTENIDO

<ul style="list-style-type: none"> • Introducción • Calendario de vacunaciones de la AEP 2020 Figura 1. Calendario de vacunaciones de la AEP 2020 Tabla 1. Vacunas recomendadas por el CAV-AEP comercializadas en España • Vacunación frente a la hepatitis B Figura 2. Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B • Vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b • Vacunación frente al neumococo Tabla 2. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia Tabla 3. Recomendaciones de vacunación antineumocócica • Vacunación frente al rotavirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna frente al meningococo B Tabla 4. Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B • Vacunación frente a los meningococos C y ACWY Tabla 5. Vacunas antimeningocócicas tetravalentes disponibles en España Tabla 6. Pautas de vacunación con MenACWY • Vacunación frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis • Vacunación frente a la varicela • Vacunación frente al papilomavirus humano (VPH) Tabla 7. Eficacia clínica de las vacunas frente al VPH en los ensayos clínicos frente a enfermedad relacionada con VPH en mujeres vacunadas por protocolo Tabla 8. Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones Tabla 9. Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9
--	---

INTRODUCCIÓN

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) actualiza sus recomendaciones de vacunación en la infancia y la adolescencia con respecto al año anterior¹, con la publicación de su calendario de vacunaciones para 2020 ([Figura 1](#)) en su web² y en la revista Anales de Pediatría³. Estas recomendaciones tienen en cuenta la evidencia disponible sobre la efectividad, la eficiencia y la seguridad de las vacunas, así como la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles en España.

Las recomendaciones específicas para situaciones especiales y grupos de riesgo, así como las particularidades de cada vacuna ([Tabla 1](#)), pueden consultarse en el [Manual de Vacunas en línea de la AEP](#), cuyo contenido es actualizado de forma continua conforme se van publicando nuevas evidencias en vacunología.

Las recomendaciones van dirigidas a pediatras, médicos de familia, profesionales de enfermería, obstetras, matronas, familiares de los niños y, en general, a todos aquellos interesados en una información actualizada sobre la vacunación en la edad pediátrica.

En este documento se exponen con detalle las razones que sustentan las recomendaciones para el año 2020.

Los objetivos de las recomendaciones del CAV-AEP son:

- Promover el cumplimiento de los programas de vacunación oficiales (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [MSCBS] y las comunidades autónomas [CC. AA.]).
- Proponer a los profesionales sanitarios que atienden a niños y adolescentes, opciones para actualizar las eventuales vacunaciones demoradas o incompletas y optimizar su protección mediante las vacunas no incluidas en los calendarios oficiales, basándose en criterios científicos y después de ofrecer la información oportuna a las familias y a los propios adolescentes.
- Proponer a las autoridades, profesionales y familias un debate abierto sobre diversos aspectos relacionados con las vacunaciones en nuestro entorno, donde el fin último sea la protección del estado de salud de niños y adolescentes.

Todo ello en el marco del escenario epidemiológico concreto de nuestro entorno y con la seguridad de la población como elemento clave del sistema.

El CAV-AEP se reafirma en su objetivo de promover la consecución de un calendario de vacunaciones único, de forma que se mantenga el principio de igualdad en la prevención de la enfermedad y en la oferta de salud a la población de todas las CC. AA. En este sentido valoramos con interés la propuesta del MSCBS de “Calendario de vacunaciones para toda la vida”⁴.

Los calendarios de las comunidades autónomas⁵, aunque bastante similares en aspectos generales, contienen aún discordancias con el propuesto por el MSCBS y entre las propias comunidades⁶. Esto es fuente de inequidad, confusión y cuestiona la confianza en el conjunto del sistema de vacunaciones.

Los calendarios de vacunaciones del MSCBS y de las CC. AA. recogen las vacunaciones disponibles más importantes, entre las que se encuentran las propuestas hechas por el CAV-AEP en años anteriores. Pero, proponemos que se estudien los requisitos necesarios para la incorporación de nuevas vacunaciones, como:

1. Vacunación antirrotavirus en lactantes.
2. Vacunación frente al meningococo B en lactantes.
3. Vacunación antimeningocócica con vacuna tetravalente (MenACWY) a los 12 meses (y completar el rescate de adolescentes hasta los 18 años lo antes posible y de forma homogénea en las diferentes CC. AA.).
4. Vacunación frente al papilomavirus humano en varones de 12 años.
5. Vacunación de la tosferina (TdpA) en los adolescentes.

Además, proponemos que se articulen sistemas de debate amplio y abierto para avanzar en algunos otros importantes aspectos:

- Siendo como es la Atención Primaria la puerta de entrada al SNS y el nivel donde se llevan a cabo las vacunaciones, es necesario intentar aprovechar la oportunidad que existe en estos equipos para que la vacunación sea llevada con éxito en todas las situaciones que puedan acontecer, se asegure su capacidad

para atender las necesidades de todos los ciudadanos independientemente de su estatus administrativo y se atiendan las necesidades de medios y formación de los médicos, enfermeras y demás profesionales.

- Para evitar la reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles es necesario continuar realizando esfuerzos para mantener coberturas altas, abordar las brechas de las coberturas de vacunación en algunas edades, poblaciones y lugares, y hacer un abordaje integral y colaborativo multiprofesional para que los padres y profesionales que dudan o rechazan la vacunación asuman el gran valor que tienen y las demanden como una herramienta fundamental en la protección de la salud de toda la población.
- El diseño y desarrollo de nuevas estructuras de estudio y decisión de las recomendaciones vacunales, en las que, además del liderazgo del Consejo Interterritorial del SNS (CISNS), se sumen las aportaciones directas de las sociedades científicas y las familias. Por eso, al igual que en otros países, es necesario promover una nueva estructura técnica y científica de estudio y decisión de recomendaciones vacunales de ámbito nacional, siguiendo las recomendaciones de la OMS, lo que permitiría la sincronización de los diversos enfoques científicos, sociales y de gestión sanitaria implicados.
- Valorar fórmulas de cofinanciación del SNS (copago, como ocurre con otros fármacos) de las vacunas no incluidas en los calendarios oficiales.
- Analizar y trabajar la necesidad de instaurar un sistema de compensación de los raros e imprevisibles, aunque posibles, daños ocasionados por las vacunas.
- Desarrollar una plataforma de información global sobre vacunaciones, que reuniera en un solo sitio web todas las iniciativas de las CC. AA., ahorrando así recursos, con fuerte presencia en las redes sociales y con capacidad para responder a las necesidades de la población y los profesionales en el campo de la información y formación sobre las vacunas, y contrarrestar, en tiempo y forma, el efecto de las informaciones falsas y los bulos.

El CAV-AEP está abierto y dispuesto para participar y colaborar con el MSCBS, las CC. AA. y demás partes involucradas en todas las tareas y procesos de mejora de las vacunaciones.



Bibliografía

1. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, *et al.* Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2019. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:56.e1-9.
2. CAV-AEP. [Calendario de vacunaciones de la AEP 2020](#). CAV-AEP noticias, 2 de enero de 2020 [Internet]. [Consultado el 2 de enero de 2020].
3. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, Garrote Llanos E, *et al.*, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2020. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92:52.e1-10.
4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Calendario de vacunaciones para toda la vida](#). [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].
5. Merino Moína M. [Calendarios españoles](#). AEPap [Internet]. [Actualizado el 6 de diciembre de 2019]. [Consultado 30 diciembre 2019].
6. CAV-AEP. [Pautas y vacunas antigripales diferentes según la comunidad autónoma de residencia](#). CAV-AEP noticias, 31 de octubre de 2018 [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].



CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2020

Este calendario de vacunaciones ([Figura 1](#)), diseñado para la infancia y la adolescencia, indica las edades en las que se administrarían 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.

En caso de no llevarse a cabo la vacunación en las edades establecidas, deben aplicarse las recomendaciones de vacunación con las pautas aceleradas o de rescate. Se recomienda consultar el calendario de vacunación de la propia comunidad o ciudad autónoma. Las reacciones adversas se deben notificar a las autoridades sanitarias.



FIGURA 1. Calendario de vacunaciones sistemáticas de la Asociación Española de Pediatría 2020.

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2020											
Comité Asesor de Vacunas											
VACUNA	Edad en meses						Edad en años				
	2	3	4	11	12	15	3-4	6	12	14	15-18
Hepatitis B ¹	HB		HB	HB							
Difteria, tétanos y tosferina ²	DTPa		DTPa	DTPa				DTPa / Tdpa	Tdpa		
Poliomielitis ³	VPI		VPI	VPI				VPI			
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ⁴	Hib		Hib	Hib							
Neumococo ⁵	VNC		VNC	VNC							
Rotavirus ⁶	RV	RV	(RV)								
Meningococo B ⁷	MenB		MenB		MenB						
Meningococos C y ACWY ⁸			MenC		Men ACWY				Men ACWY		
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁹					SRP			SRP			
Varicela ¹⁰						Var		SRP Var / SRPV			
Virus del papiloma humano ¹¹									VPH 2 dosis		



(1) Vacuna antihepatitis B (HB).- Tres dosis, en forma de vacuna hexavalente, a los 2, 4 y 11 meses de edad. Los hijos de madres HBsAg positivas o de serología desconocida recibirán además, al nacimiento, una dosis de vacuna HB monocomponente, junto con 0,5 ml de inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) si se confirma que el HBsAg materno es positivo. Los lactantes vacunados al nacimiento seguirán el

calendario habitual del primer año, por lo que recibirán 4 dosis de HB. A los niños y adolescentes no vacunados se les administrarán 3 dosis de vacuna monocomponente según la pauta 0, 1 y 6 meses.

(2) Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (DTPa/Tdpa).- Cinco dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, de vacuna DTPa (hexavalente); refuerzo a los 11 meses (3ª dosis) con DTPa

(hexavalente); a los 6 años (4ª 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 (5ª dosis) con Tdpa.

(3) Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI).- Cuatro dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, y refuerzos a los 11 meses (con hexavalentes) y a los 6 años (con DTPa-VPI o Tdpa-VPI).

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

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

(6) Vacuna frente al rotavirus (RV).- Dos o tres dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2 y 3-4 meses con la vacuna monovalente o a los 2, 3 y 4 meses o 2, 4 y 5-6 meses con la pentavalente. La pauta ha de iniciarse entre las 6 y las 12 semanas de vida (es muy importante para minimizar riesgos) y debe completarse antes de las 24 semanas en la monovalente y de las 32 en la pentavalente. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Ambas vacunas se pueden coadministrar con cualquier otra.

(7) Vacuna frente al meningococo B (MenB).- 4CMenB. Tres dosis: se iniciará a los 2 meses de edad, con 2 dosis separadas por 2 meses y un refuerzo a partir de los 12 meses, siempre que hayan pasado, al menos, 6 meses de la última dosis de primoinmunización. Se puede coadministrar con las otras vacunas del calendario, aunque podría producir más fiebre; por lo que también se podría aplicar con una separación de 1 o 2 semanas con las otras vacunas inactivadas inyectables, hasta los 12 meses, para minimizar su posible reactogenicidad. No es necesaria la separación de 1 o 2 semanas con las vacunas MenACWY, triple vírica, de la varicela y del rotavirus.

(8) Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC) y vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY).- Una dosis de vacuna conjugada MenC-TT a los 4 meses de edad. A los 12 meses y a los 12-14 años se recomienda una dosis de la vacuna MenACWY, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 18 años de edad. En el caso de que los padres decidan no administrar MenACWY a los 12 meses, deberá

aplicarse la MenC-TT financiada por la comunidad. También se sigue recomendando especialmente MenACWY para niños y adolescentes que vayan a residir en países en los que la vacuna se indique a esa edad (EE. UU., Canadá, Argentina, Reino Unido, Austria, Grecia, Holanda, Italia y Suiza) y para los que tengan factores de riesgo de EMI: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab, receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección por VIH, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y en el contexto de un brote epidémico. Los viajeros a La Meca por razones religiosas y al llamado cinturón de la meningitis africano durante la estación seca deben recibir también MenACWY.

(9) Vacuna frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (SRP).- Dos dosis de vacuna sarampión, rubeola, y parotiditis (triple vírica). La 1ª a los 12 meses y la 2ª a los 3-4 años de edad. La 2ª dosis se podría aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis de SRP con un intervalo de, al menos, un mes.

(10) Vacuna frente a la varicela (Var).- Dos dosis: la 1ª a los 15 meses (también es aceptable a los 12 meses de edad) y la 2ª a los 3-4 años de edad. La 2ª dosis se podría aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis de vacuna monocomponente con un intervalo de, al menos, un mes.

(11) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH).- Vacunación sistemática universal frente al VPH, tanto de chicas como de chicos, a los 12 años, para prevenir los cánceres relacionados con este virus. Las 3 vacunas están autorizadas en varones, aunque con VPH2 es aún escasa la experiencia en ellos. Administrar 2 dosis a los 12 años. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: para la vacuna tetravalente, pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 13 años, y pauta de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) en ≥ 14 años; la bivalente y la nonavalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 14 años y pauta de 3 dosis [0, 1-2 (según preparado vacunal) y 6 meses] para ≥ 15 años. Es posible su coadministración con las vacunas MenC, MenACWY, las de hepatitis A y B, y con Tdpa. No hay datos de coadministración con la vacuna de la varicela, aunque no debería plantear problemas.



**TABLA 1**

Siglas, nombres genéricos y comerciales de las vacunas sistemáticas recomendadas por el CAV-AEP disponibles actualmente en España

Sigla / tipo de vacuna		Nombre genérico	Nombre comercial (fabricante)
DTPa-VPI-Hib-HB		Hexavalente (difteria de carga estándar, tétanos, tosferina acelular de carga estándar, polio inactivada, Hib y hepatitis B)	Hexyon (Sanofi Pasteur), Infanrix Hexa (GSK) y Vaxelis (MSD)
Tdpa		Tétanos, difteria de carga reducida y tosferina acelular de carga reducida	Boostrix (GSK) y Triaxis (Sanofi Pasteur)
Tdpa-VPI		Tétanos, difteria de carga reducida, tosferina acelular de carga reducida y polio inactivada	Boostrix Polio (GSK)
VNC13		Neumococo conjugado de 13 serotipos	Prevenar 13 (Pfizer)
MenC-TT		Meningococo C conjugado con toxoide tetánico	NeisVac-C (Pfizer)
MenACWY		Meningococos A, C, W e Y conjugados con CRM	Menveo (GSK)
		Meningococos A, C, W e Y conjugados con toxoide tetánico	Nimenrix (Pfizer)
MenB	4CmenB	Meningococo B	Bexsero (GSK)
	MenB-fHbp	Meningococo B	Trumenba (Pfizer)
SRP		Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis)	MMR-VaxPro (MSD) y Priorix (GSK)
SRPV		Tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)	ProQuad (MSD)
Var		Varicela	Varilrix (GSK) y Varivax (MSD)
VPH	VPH2	Virus del papiloma humano de 2 genotipos	Cervarix (GSK)
	VPH4	Virus del papiloma humano de 4 genotipos	Gardasil (MSD)
	VPH9	Virus del papiloma humano de 9 genotipos	Gardasil 9 (MSD)

RV	RV1	Rotavirus monovalente	Rotarix (GSK)
	RV5	Rotavirus pentavalente	RotaTeq (MSD)



VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

Recomendación 2020

Se recomienda vacunar a los lactantes con 3 dosis en forma de vacuna hexavalente, con pauta 2, 4 y 11 meses de edad. En niños mayores y adolescentes no vacunados se aplicarán 3 dosis de la vacuna monocomponente, con pauta 0, 1 y 6 meses.



En España, la tasa de incidencia anual de hepatitis B se mantiene por debajo de 2 casos/100 000 habitantes. En 2016 se notificaron 530 casos, lo que supuso una incidencia de 1,14 casos/100 000⁷. En Europa, casi todos los países muestran tasas de incidencia de hepatitis B aguda por debajo de 1, siendo la media, en 2017, de 0,6 casos por 100 000 habitantes⁸. En nuestro país, los casos se detectan en adultos jóvenes y de edades medias, habitualmente inmigrantes, y ha desaparecido la transmisión vertical del virus⁹.

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

En 2018, el 97 % de los países del mundo (189) incluían la inmunización universal frente a la hepatitis B en sus programas de vacunación y con excelentes resultados¹⁰⁻¹². La vacuna se introdujo en España, como parte de la inmunización sistemática de los adolescentes, entre 1991 y 1996, según la comunidad autónoma de residencia y, por tanto, la primera cohorte de españoles incluidos en la vacunación universal sobrepasa ya la treintena. En España, siguiendo el calendario sistemático infantil, se vacuna contra esta enfermedad en el primer año de vida.

La vacunación frente a la hepatitis B requiere de, al menos, 3 dosis, aunque se admiten 4 cuando se vacuna al recién nacido y también, en otras edades, al emplear pautas aceleradas¹³.

El intervalo mínimo recomendado entre la 1ª y la 2ª dosis es de 4 semanas, y entre la 2ª y la 3ª, 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 1ª dosis. Las dosis administradas que no respeten estos intervalos mínimos recomendados deben considerarse no válidas. Los estudios demuestran que retrasar la administración de la dosis final de la serie a los 11-12 meses de edad se asocia con una mayor

inmunogenicidad y por lo tanto mayor persistencia de los títulos de anticuerpos protectores¹⁴, además de poder contrarrestar el efecto inhibitorio de los anticuerpos maternos, en el caso de madres con títulos altos de anti-HBs durante la gestación¹⁵. Estos datos, añadidos a la drástica disminución de la transmisión vertical del virus, aconsejaron la aplicación de los nuevos esquemas de vacunación en nuestro país, ya vigentes en otras regiones de Europa, manteniendo, al mismo tiempo, un adecuado control de la infección perinatal^{13,16,17}.

Pautas de vacunación

Desde 2018, ya se inicia la serie vacunal de la hepatitis B a los 2 meses de edad en todas las comunidades autónomas españolas, como consecuencia del asumido buen control serológico de las gestantes respecto a la infección por el virus de la hepatitis B^{18,19}.

La pauta vacunal seguida es de 3 dosis, incluidas en las vacunas hexavalentes que se reciben a los 2, 4 y 11 meses de edad.

La vacunación precoz del recién nacido sigue siendo preceptiva en hijos de madres HBsAg positivas o con serología desconocida, independientemente del peso al nacimiento, y siempre se realizará con vacuna monocomponente. Estos neonatos deberán recibir, además, inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) por vía intramuscular, en el vasto externo contralateral al de la vacunación, dentro de las primeras 12 horas de vida. En el caso de recién nacidos hijos de madres con serología desconocida podría demorarse la administración de IGHB como máximo una semana, a la espera del resultado del HBsAg materno, aunque es preferible aplicarla antes de pasadas 72 horas.

En caso de vacunación neonatal, el esquema de vacunación completo incluirá 4 dosis de vacuna, la primera con preparado monocomponente y el resto formando parte de la vacuna combinada hexavalente, siguiendo la pauta habitual del calendario infantil español.

La vacunación frente a la hepatitis B en niños mayores

y adolescentes no vacunados con anterioridad se realizará con vacuna monocomponente según la pauta 0, 1 y 6 meses. Para este fin también puede utilizarse la vacuna combinada con el componente de la hepatitis A.

No hay recomendación vacunal diferenciada para los adolescentes obesos, pese a la constatación de inferior respuesta a la vacunación frente a la hepatitis B en población adulta con índice de masa corporal elevado²⁰.

Los datos disponibles en población general sobre la duración de la inmunidad inducida por la primovacuna en el primer año desaconsejan, por el momento, la administración de dosis de refuerzo posteriores, si bien todavía es motivo de controversia²¹⁻²³.

Control serológico posvacunal

En sujetos no incluidos en grupos de riesgo no se debe llevar a cabo un control serológico de respuesta posvacunación (anticuerpos anti-HBs), tras completar la serie vacunal frente a la hepatitis B²³; y si este se realizara y mostrara valores por debajo de 10 mUI/ml, no sería preciso tomar ninguna medida. Por otro lado,

en todas las personas de riesgo elevado ([Figura 2](#)), que es en quienes está indicada esta determinación analítica, solo será valorable un resultado negativo si la determinación se efectúa entre 1 y 2 meses después de la dosis final de la pauta vacunal. Junto con la determinación de anticuerpos también se solicitará investigación del antígeno HBsAg. Si la determinación de anti-HBs se realizara posteriormente a estos 2 meses y resultara negativa, no implicaría 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 protegidas por la memoria inmunológica inducida por esta vacuna, si bien no se han diseñado, por el momento, estudios específicos para demostrarlo²⁴. En la [Figura 2](#) se expone un algoritmo de actuación posvacunal en función del riesgo.

Aun no perteneciendo a grupos de riesgo, diversos autores recomiendan el control serológico posvacunal de la hepatitis B en los pacientes celíacos, debido a su frecuente hiporrespuesta específica a esta vacuna, de origen aún no aclarado. La revacunación, si fuera necesaria, deberá llevarse a cabo cuando haya transcurrido, al menos, un año siguiendo dieta exenta de gluten^{25,26}.



Bibliografía

7. Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. [Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2016](#). Madrid, 2018. Pág. 99. [Consultado 30 diciembre 2019].
8. European Centre for Disease Prevention and Control. [Hepatitis B](#). In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. [consultado 30 diciembre 2019].
9. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. [Revisión del Calendario de Vacunación](#). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. [Consultado 30 diciembre 2019].
10. Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS, Nedelec Y, Sodha SS, Wallace AS. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:937-42.
11. Ni YH, Chang MH, Jan CF, Hsu HY, Chen HL, Wu JF, *et al*. Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1324-30.
12. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, Wasitthanasem 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.
13. 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.
14. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV, *et al*. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:307-13.
15. Chen X, Gui X, Zhang L, Huang F, Zhong H, Pang Z, *et al*. Maternal anti-HBVs suppress the immune

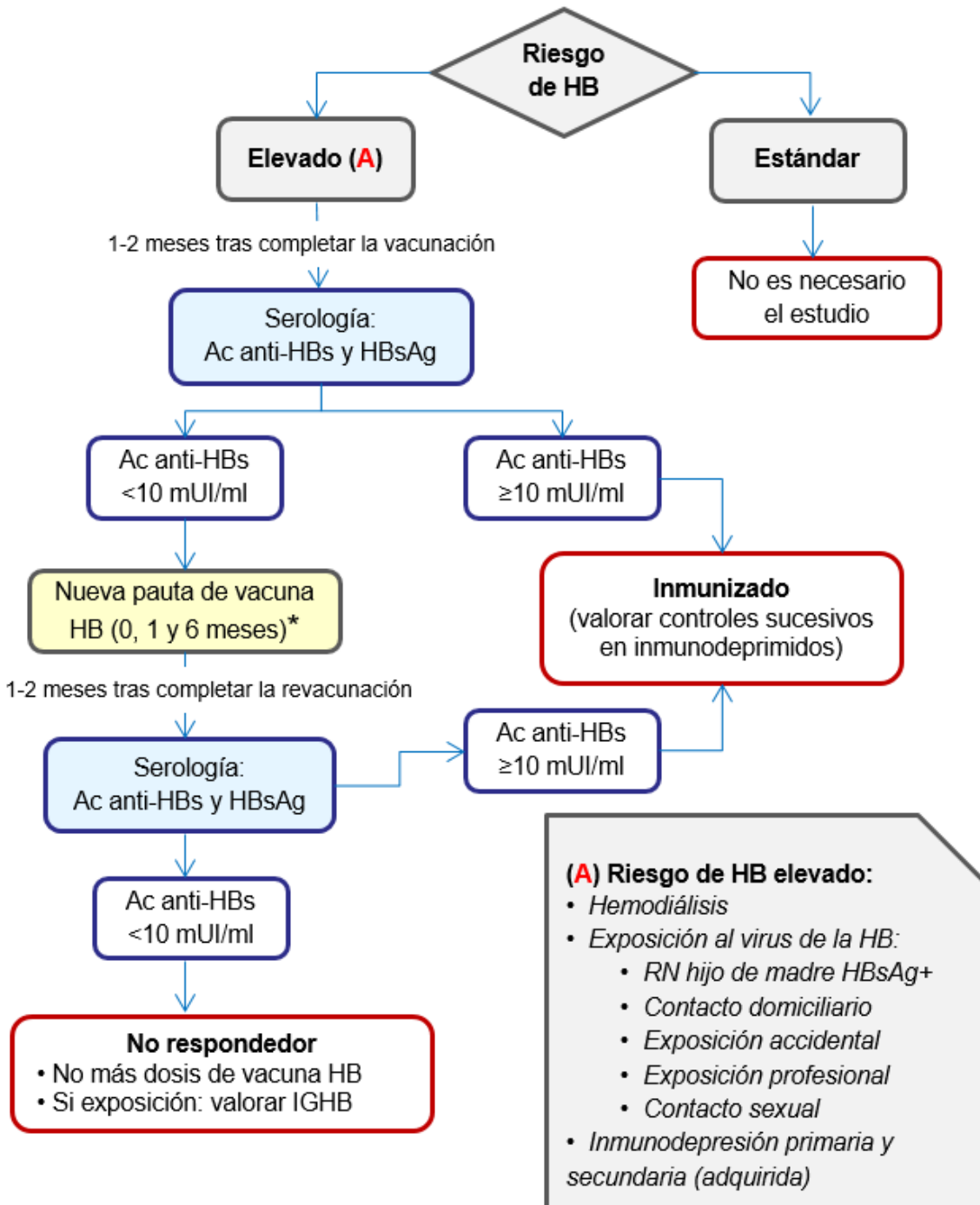
- response of infants to hepatitis B vaccine. *J Viral Hepat.* 2016;23:955-60.
16. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Josep Marés Bermúdez J, Martínón Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:113-8.
 17. Navarro-Alonso JA, Taboada-Rodríguez JA, Limia-Sánchez A; Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015. Nuevo calendario de vacunación para España, 2016. (Parte 2). *Rev Esp Salud Pública.* 2016;90:e1-e9.
 18. AAP Committee on Infectious Diseases y AAP Committee on Fetus and Newborn. Elimination of perinatal hepatitis B: Providing the first vaccine dose within 24 hours of birth. *Pediatrics.* 2017;140:e20171870.
 19. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - Recommendations. *Vaccine.* 2019;37:223-5.
 20. Fan W, Chen XF, Shen C, Guo ZR, Dong C. Hepatitis B vaccine response in obesity: A meta-analysis. *Vaccine.* 2016;34:4835-41.
 21. Lao TT. Immune persistence after hepatitis B vaccination in infancy – Fact or fancy? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1172–6.
 22. Poorolajal J, Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD008256.
 23. Simons BC, Spradling PR, Bruden DJ, Zanis C, Case S, Choromanski TL, *et al.* A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen. *J Infect Dis.* 2016;214:273-80.
 24. Bagheri-Jamebozorgi M, Keshavarz J, Nemati M, Mohammadi-Hossainabad S, Rezayati MT, Nejad-Ghaderi M, *et al.* The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3731-6.
 25. Anania C, Olivero F, Spagnolo A, Chiesa C, Pacifico L. Immune response to vaccines in children with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3205-13.
 26. Xu B, Zhu D, Bi Y, Wang Y, Hu Y, Zhou YH. Minimal association of alleles of human leukocyte antigen class II gene and long-term antibody response to hepatitis B vaccine vaccinated during infancy. *Vaccine.* 2017;35:2457-62.





FIGURA 2

Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B.



* En el caso de que se realice la determinación de Ac. anti-HBs más allá de 2 meses después de la finalización de la pauta vacunal, se puede optar por administrar una única dosis de vacuna y repetir la analítica pasados 1-2 meses, y si esta persistiera por debajo de las cifras protectoras, completar entonces la serie con pauta 0, 5 meses, y nueva serología 1-2 meses después.



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

Recomendación 2020

Se recomienda el esquema 2+1 con hexavalentes a los 2, 4 y 11 meses. Los niños que hayan recibido esta pauta 2+1, deben recibir DTPa-VPI, preferiblemente, o Tdpa-VPI a los 6 años y Tdpa a los 12-14 años. Se recomienda vacunar con Tdpa a las embarazadas en cada embarazo entre las 27-32 semanas de gestación, lo más precozmente posible en este rango. Si se sospecha posibilidad de prematuridad se podría vacunar a partir de las 16 semanas.



La incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, tanto en países en vías de desarrollo como en los desarrollados²⁷. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2008 se produjeron 89 000 muertes por tosferina en el mundo²⁸. En ese mismo año se calculó que la vacunación frente a la tosferina había evitado 670 000 muertes²⁹. A pesar de disponer de vacunas con una efectividad aceptable y de haber alcanzado elevadas coberturas vacunales, cada 2-5 años, de forma cíclica, se producen brotes en países industrializados. Entre 2010 y 2012 se llegó a tal número de casos que se produjo la incidencia más elevada de los últimos 50 años. Como ejemplo, California que experimentó una epidemia importante en 2010 y aún fue mayor en 2014³⁰.

Estos brotes de tosferina afectan a todos los grupos de edad, niños escolares, adolescentes, y adultos, siendo estos últimos, adolescentes y adultos, los que actúan como fuente de transmisión de la enfermedad. Pero lo más lamentable de esta situación es que la mayor morbi-mortalidad se produce en lactantes pequeños ya que estos sufren las formas más graves y letales de la enfermedad. Entre ellos se produce el mayor número de ingresos hospitalarios y fallecimientos, en especial en los menores de 2 meses, niños que todavía no han recibido su primera dosis de vacuna por su corta edad. Los dos primeros meses de vida es el periodo en que los lactantes tienen mayor riesgo de desarrollar la infección por tosferina y las complicaciones graves como neumonía, convulsiones, daño cerebral, etc.; situaciones que pueden conducir a la muerte del lactante. Los programas de vacunación han sido altamente efectivos en reducir la incidencia de enfermedad, así como la incidencia de hospitalización, pero esta no ha sido de forma uniforme en todos los grupos de edad. Los niños de 1-2 meses presentan los índices de reducción menor, cuando se compara con la época prevacunacional³¹. Es por lo que se ha determinado que son el grupo más vulnerable y al que se debe proteger especialmente.

Vacunación en el embarazo

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

La vacunación del neonato no se considera la mejor opción para proteger al lactante porque, clásicamente, se piensa que el sistema inmunitario del recién nacido no puede producir anticuerpos de forma adecuada y la vacuna no les protegería de forma inmediata. Además, no existen vacunas disponibles para ser administradas a esta edad. Sin embargo, existen estudios, uno de ellos reciente, un ensayo clínico aleatorizado, en que la administración de una vacuna de tosferina acelular, monocomponente, sin difteria o tétanos, en los primeros 5 días de vida es segura y eficaz. En caso de desarrollarse su producción y estar disponible, podría ser adecuada como vacunación de recién nacidos cuyas madres no pudieran vacunarse durante el embarazo³².

El objetivo prioritario de la vacunación frente a la tosferina es la protección de los lactantes menores de 2-3 meses mediante la vacunación maternal durante el embarazo. Esta medida no sólo ofrece protección a la madre, sino que proporciona inmunidad pasiva al recién nacido, por vía transplacentaria por el paso de anticuerpos maternos. La vacunación de la tosferina de la mujer embarazada, se considera la medida más exitosa y efectiva para prevenir las formas graves y amenazantes para la vida que experimentan los lactantes³³.

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

Las autoridades sanitarias se animaron a tomar esta decisión debido a la mortalidad en lactantes pequeños

y basados en el hecho de la seguridad, inmunogenicidad y protección de los niños frente a tétanos neonatal cuando la madre se había vacunado en el embarazo³⁴. En 2011 el ACIP de los CDC recomendó la vacuna combinada con toxoide tetánico, toxoide diftérico de baja carga y tosferina acelular de baja carga (Tdpa), preferiblemente en el tercer trimestre de la gestación, o en la fase final del segundo trimestre, a partir de las 20 semanas, a las mujeres que no lo habían recibido anteriormente³⁵. Esta recomendación se modificó en 2012 para incluir la vacunación de todas las mujeres embarazadas, independientemente de haber recibido Tdpa con anterioridad, y para ser vacunadas en cada embarazo, por la evidencia de pérdida de inmunidad vacunal, recomendando un periodo óptimo de administración entre las 27 y 36 semanas de embarazo³⁶. En el Reino Unido (RU), tras el brote de 2012, se estableció un programa de vacunación temporal en septiembre de 2012, ofreciendo la vacuna Tdpa a las mujeres embarazadas entre la 28 y la 32 semana de gestación³⁷; esta recomendación temporal se reafirmó en el año 2014. En abril de 2016 se modificó el momento de la vacunación, ampliándose la ventana de vacunación a las 20-32 semanas, basado en un estudio suizo que encontró mejores niveles de anticuerpos en los recién nacidos vacunados en el segundo trimestre de la gestación^{38,39}, además de proporcionar protección al recién nacido en caso de parto prematuro antes de la semana 28. En EE. UU., teniendo en consideración estudios de efectividad y no los de inmunogenicidad, mantienen la recomendación de recibir la vacuna entre las 27 y 36 semanas de embarazo.

Además de EE. UU. y RU, otros países iniciaron la vacunación prenatal de tosferina. En España el CAV-AEP inició esta recomendación en el año 2013⁴⁰. Pero no se implementó de forma homogénea hasta la recomendación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud a finales de 2015⁴¹.

Diversos trabajos han demostrado la seguridad y efectividad de la vacunación prenatal de tosferina^{42,43}. En una revisión sistemática, no se ha observado exceso de efectos adversos, analizándose datos de 138 277 mujeres vacunadas durante el embarazo, tanto para la madre y la gestación, como para el feto y el recién nacido. Así mismo se ha podido documentar la seguridad incluso cuando la vacunación con Tdpa ha sido administrada repetidamente, en cada embarazo. La efectividad vacunal comunicada en el RU en 2012 fue del 90 % para evitar la tosferina en menores de 3 meses, utilizando el método de cribado⁴². Una efectividad similar, e incluso superior, 93 %, se

demonstró mediante un estudio de casos y controles en menores de 8 semanas, en el mismo país⁴³.

Los datos aportados por el NHS del RU sustentan la continuidad de la vacunación maternal. Tras la introducción de la vacuna, en octubre de 2012, por haber fallecido 14 lactantes de tosferina, se han comunicado resultados muy satisfactorios. Desde la introducción de la vacuna fallecieron 18 lactantes, 16 de ellos sus madres no habían recibido la vacuna y en 2 lo hicieron demasiado próximo al parto. Durante el año 2017 y en 2018 no se ha comunicado ningún fallecimiento por tosferina en lactantes en Inglaterra, pero entre abril y junio de 2019 se ha producido el fallecimiento de un lactante⁴⁴. A pesar de mantenerse un nivel elevado de circulación de tosferina, en todos los grupos de edad, se observa una relativa baja incidencia en lactantes, grupo diana a beneficiarse del programa de vacunación⁴⁵. En Australia un estudio de casos-controles ha comunicado la efectividad de la vacunación maternal para evitar la tosferina grave en lactantes, pero describe una menor eficacia para evitar la enfermedad que no requiera hospitalización. Es decir, es menos efectiva para evitar la infección o la enfermedad leve⁴⁶. También en EE. UU. se ha estudiado este efecto a través de un estudio retrospectivo. Los hijos de mujeres vacunadas en la gestación tienen menos probabilidad de hospitalización y de ingreso en UCI⁴⁷.

Varios estudios han demostrado la inmunogenicidad de las vacunas de tosferina durante el embarazo, también se han demostrado niveles altos de anticuerpos en el recién nacido por la transferencia placentaria. Estos anticuerpos protegen al lactante durante las primeras semanas de vida, momento en que todavía no ha podido recibir la primera dosis de vacuna. Además de ser muy importantes los niveles de anticuerpos en el lactante, interesan factores como la funcionalidad de estos anticuerpos. Un estudio suizo, el único en este sentido, ha demostrado mayores niveles de anticuerpos en sangre de cordón cuando la vacunación se realiza en el segundo trimestre frente al tercero, entre las 13 y las 25 semanas. Sin embargo, en otro estudio, aunque con ciertas limitaciones metodológicas, se apunta la posibilidad de que la vacunación tan precoz podría incrementar el número de casos de tosferina en menores de 2 meses⁴⁷. Respecto a la funcionalidad de los anticuerpos en sangre de cordón, estudiado por el índice de avidéz relativa de la inmunoglobulina G en cordón umbilical, frente a toxina pertúsica y frente a hemaglutinina filamentosa, estas son mayores en mujeres vacunadas entre las 27-30 (+6) semanas de gestación frente a las

vacunadas a las 31-36 y >36⁴⁸. También otros estudios apuntan las 30 semanas como momento óptimo para la vacunación. Healy encuentra que la media geométrica de anticuerpos tanto en cordón como en lactantes de 2 meses de edad es mayor cuando la mujer se vacuna entre las 27-30 semanas, con un pico máximo a las 30, frente a las vacunadas más allá de las 36 semanas de gestación⁴⁹. Otro factor a tener en cuenta es el tiempo entre la vacunación y el parto, que debe ser de un mínimo de 2 semanas para que pueda haber una adecuada transferencia de anticuerpos.

Existe la duda de si este elevado nivel de anticuerpos previos a la vacunación pueda tener un efecto de bloqueo de la respuesta o “*blunting*”. En el grupo de niños del RU, cuyas madres se vacunaron en el embarazo, se detectaron niveles elevados de anticuerpos a los 2 meses de vida, previamente a la vacunación. A los 5 meses, es decir posprimovacuna, todos los anticuerpos frente a la tosferina eran significativamente más bajos en los hijos de estas mujeres vacunadas. También se observó interferencia entre los anticuerpos maternos frente a la difteria y las vacunas conjugadas con un transportador como la proteína CRM⁵⁰. Existen varias publicaciones en esta materia, pero con resultados heterogéneos en el sentido de qué tipo de anticuerpo frente a la tosferina pueda verse afectado por el fenómeno del bloqueo^{51,52}. Puede afirmarse que, si bien inicialmente puede haber una menor respuesta de anticuerpos en hijos de mujeres vacunadas, un mes después de la dosis de refuerzo la concentración de anticuerpos frente a todos los antígenos de la tosferina no fue significativamente inferior en los grupos de hijos de vacunadas que en los de no vacunadas^{53,54}. Aunque estudios más recientes encuentran una disminución homogénea de todos los anticuerpos frente a la tosferina estudiados, tanto a los 6 y 7 meses como en el pre y posrefuerzo⁵⁵, en un trabajo novedoso se comunican resultados de la cohorte más amplia estudiada, en ella se demuestra, un mes después de las dosis de primovacuna, una interferencia en los anticuerpos anti pertactina, antitoxina pertúsica y antihemaglutinina filamentosa, en términos de media geométrica de concentración de anticuerpos e índice de respuesta vacunal, pero no en lo que se refiere a seroprotección. Este estudio no comunica los niveles en el momento de la dosis de refuerzo, ni antes ni después⁵⁶. Por ello debemos destacar la importancia de no omitir la dosis de refuerzo, en ningún caso, en hijos de mujeres vacunadas en el embarazo. Hasta la fecha no se ha detectado ningún riesgo incrementado de enfermedad en los hijos de mujeres vacunadas, ni

ningún cambio epidemiológico en cuanto a desplazamiento de la tosferina a otros grupos de edad, como podría ser la segunda mitad del primer año de vida⁵⁷.

Es muy importante el seguimiento de las consecuencias epidemiológicas de la vacunación maternal de tosferina, ya que hay estudios con hallazgos inconsistentes en cuanto a qué anticuerpos puedan mostrar niveles inferiores en hijos de mujeres vacunadas frente a las no vacunadas, pero además como tampoco existe un correlato de protección serológica frente a esta enfermedad, es fundamental comprobar que la vacunación maternal no tiene efectos negativos en la epidemiología, como ya se está comprobando en el RU y EE. UU. Algunos autores postulan el retrasar la primera dosis de vacuna en hijos de mujeres vacunadas, para obviar el efecto de bloqueo de anticuerpos⁵⁸.

Una de las cuestiones todavía no resueltas, es precisar cuál es el momento óptimo de la vacunación en el embarazo. La vacunación en el segundo trimestre de la gestación produce mayores niveles de anticuerpos en los lactantes e incrementa las oportunidades de vacunación³⁸, así, países como RU a partir de abril de 2016 han modificado el momento de la vacunación y recomiendan su administración a partir de la semana 20. Otros países que se han inclinado a una vacunación en el segundo trimestre son Argentina, Austria, Bélgica, Brasil, Eslovenia, Holanda, Irlanda, Liechtenstein, Luxemburgo, Portugal, San Marino o Suiza. Pero otros estudios encuentran que el mejor momento para la vacunación es el tercer trimestre, entre las 27 y 31 semanas del embarazo. El CAV-AEP a la vista de todos estos estudios recomienda vacunar con Tdpa a las embarazadas en cada embarazo entre las 27-32 semanas de gestación, lo más precozmente posible en este rango. Si se sospecha que el parto pueda ser prematuro se podrá vacunar a partir de las 16 semanas, mejor las 20 semanas tras la realización de la ecografía programada en el embarazo para esta semana 20.

Vacunación en otras edades

El esquema 2+1 es utilizado en muchos países europeos y fue recomendado por el CISNS para 2017 y está aún en vigor en 2020⁵⁹. Esta pauta, segura e inmunógena, supone optimizar las dosis disponibles.

Para el refuerzo de los 6 años se prefieren los preparados DTPa frente a los de baja carga antigénica (Tdpa), porque confieren una protección más duradera. Los lactantes que sigan esquema de

primovacunación 2+1 con hexavalentes deberán recibir un refuerzo antipolio a los 6 años, preferiblemente con DTPa-VPI, si para esa época estuviera comercializada.

Para actuar sobre los agentes transmisores, como los adolescentes (aunque como protección individual ya que las actuales vacunas acelulares tienen menos efecto sobre la colonización y la transmisión de la *Bordetella* por lo que no parece que influyan sobre el estado de portador) se debe vacunar a los 12-14 años, con preparados Tdpa, aun siendo conscientes de la pérdida de la inmunidad en los jóvenes que en todas las series han recibido vacunas con preparados acelulares. En una reciente revisión sistemática se documenta una efectividad vacunal del 88,89 % en la administración de la dosis de recuerdo a adolescentes y adultos⁶⁰.

Poliomielitis

Respecto a la poliomielitis debemos recordar la importancia de que los niños vacunados con el esquema 2+1 reciban una vacuna que contenga polio inactivada a los 6 años. Así como los viajeros a destinos de países endémicos o con riesgo de transmisión de polio⁶¹.

Prematuros

Los niños nacidos de forma prematura son un colectivo importante, existe preocupación por su respuesta inmunitaria y mayor vulnerabilidad a enfermedades inmunoprevenibles. Hay que hacer notar que desde hace varios años muchos países utilizan la pauta 2+1 incluso en prematuros, sin resultados en salud negativos. La decisión de mantener el esquema 2+1 se basa en la recomendación general de que los prematuros sean vacunados de igual forma que los nacidos a término, lo que, por otra parte, mejora la adherencia. Los prematuros pueden comenzar su calendario vacunal de forma retrasada, por diversas circunstancias, entre ellas la hospitalización, el desconocimiento y el temor a la administración de vacunas en estos niños, el resultado sería una desprotección temporal y una baja cobertura vacunal. Por ello el CAV-AEP recomienda para las vacunas hexavalentes seguir el mismo esquema que los nacidos a término, es decir 2+1^{62,63}. Esta misma recomendación la contempla el documento sobre “Vacunación en prematuros” del Ministerio de Sanidad de España⁶⁴.



Bibliografía

27. Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin S A, Heininger U, Hozbor D, *et al*. Pertussis across the globe. Recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:222-32.
28. WHO. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. [Pertussis](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
29. WHO. Vaccines and diseases. [Pertussis](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
30. California Department of Public Health. [Pertussis summary reports](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
31. Desai S, Schanzer DL, Silva A, Rotondo J, Squires SG. Trends in Canadian infant pertussis hospitalizations in the pre- and post-acellular vaccine era, 1981-2016. *Vaccine*. 2018;36:7568-73.
32. Wood N, Nolan T, Marshall H, Richmond P, Gibbs E, Perrett K, *et al*. Immunogenicity and Safety of Monovalent Acellular Pertussis Vaccine at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:1045-52.
33. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child*. 2013;98:552-5.
34. WHO. Initiative for Vaccine Research (IVR). Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), Family, Women’s and Children’s Health (FWC) Cluster. [Maternal immunization research and implementation portfolio](#). Geneva: World Health Organization; 2015. [Consultado 30 diciembre 2019].
35. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR*. 2011;60:1424-6.
36. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2013. *MMWR*. 2012;62:131-5.
37. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). [Temporary programme of pertussis \(whooping cough\)](#). Vaccination of pregnant women, September 27th, 2012

- [Consultado 30 diciembre 2019].
38. 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.
 39. NHS. [Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, April to June 2017](#). Health Protection Report Volume 11 Number 34. [Consultado 30 diciembre 2019].
 40. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, *et al.* Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, España. *An Pediatr (Barc).* 2013;78:59.e1-27.
 41. Grupo de Trabajo tos ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tos ferina en España: vacunación en el embarazo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.
 42. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet.* 2014;384:1521-8.
 43. 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.
 44. Public Health England. [Laboratory confirmed cases of pertussis \(England\): April to June 2019](#). Health Protection Report Volume 13 Number 34. [Consultado 30 diciembre 2019].
 45. Public Health England. [Laboratory confirmed cases of pertussis \(England\): annual report for 2017](#). Health Protection Report Volume 12 Number 15. [Consultado 30 diciembre 2019].
 46. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine.* 2018;36:1887-92.
 47. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2017;64:9-14.
 48. Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine.* 2015;33:1948-52.
 49. Healy CM, Rench MA, Swaim LS, Smith EO, Sangi-Haghpeykar H, Mathis MH, *et al.* Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA.* 2018;320:1464-70.
 50. 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.
 51. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, *et al.* The influence of maternally derived antibody and infant age at vaccination on infant vaccine responses: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171:637-46.
 52. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine* 2016;34:142-50.
 53. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, *et al.* Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1760-9.
 54. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Greenberg DP, Kirkland KB, Talbot EA, *et al.* Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1257-60.
 55. Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsherif M, Allen VM, *et al.* A randomized controlled trial of the safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine immunization during pregnancy and subsequent infant immune response. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1063-71.
 56. Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, Carmona Martínez A, Martínón-Torres F, García-Sicilia J, *et al.* Impact of tetanus-diphtheria-acellular pertussis

- immunization during pregnancy on subsequent infant immunization seroresponses: follow-up from a large randomized placebo-controlled trial. [Vaccine. 2019. pii: S0264-410X\(19\)31506-3.](#)
57. 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(suppl 4):S236-43.
 58. Bento AI, King AA, Rohani P. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. *Euro Surveill.* 2017;22(15):pii=30510.
 59. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. [Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado 2017.](#) [Consultado 30 noviembre 2019].
 60. Xu J, Liu S, Liu Q, Rong R, Tang W, Wang Q, Kuang S, Zhou C. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15281.
 61. World Health Organization. [Statement on the 13th IHR Emergency Committee meeting regarding the international spread of wild poliovirus.](#) WHO statement. May 2017. [Consultado 30 diciembre 2019].
 62. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2556-63.
 63. Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, Licari A, Pagni L, Mosca FA, Marseglia GL. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy / effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:523-45.
 64. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Grupo de trabajo vacunación en prematuros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Vacunación en prematuros.](#) Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, noviembre 2019. [Consultado 30 diciembre 2019].



VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

Recomendación 2020

Se mantiene la recomendación de 2019 de vacunar frente al neumococo a todos los menores de 5 años, así como a todos los niños con enfermedades de riesgo de cualquier edad. Para la vacunación sistemática del lactante se recomienda el esquema 2+1 (2, 4 y 11 meses). Considerando la epidemiología de las infecciones neumocócicas en España, el CAV sigue recomendando la utilización de la vacuna neumocócica conjugada tridecavalente (VNC13).



Enfermedad neumocócica invasora

Sigue acumulándose la evidencia de que ambas vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) de valencia ampliada (decaivalente [VNC10] y tridecavalente [VNC13]) reducen la carga global de enfermedad neumocócica invasora (ENI) y no invasora (neumonía y otitis media aguda) por los serotipos vacunales, tanto en los países desarrollados como en los de baja renta.

El impacto poblacional de las diferentes VNC depende, por tanto, de su capacidad de protección en las personas vacunadas, en las no vacunadas (inmunidad de grupo), de la emergencia de nuevos serotipos y de la prevalencia de los serotipos neumocócicos en un área determinada.

En general, la utilización sistemática de las VNC se acompaña de un incremento de ENI, por los serotipos no vacunales, que hasta ahora ha disminuido, pero no anulado el efecto neto de las VNC al disminuir la ENI causada por los serotipos vacunales. La VNC10 es muy efectiva frente a la ENI causada por los serotipos que contiene, pero, en general, en los países donde se ha utilizado se acompaña de un incremento de ENI por serotipos 6, 3 y, sobre todo, 19A en las personas no vacunadas^{65,66}. Esto se debe a la falta de efecto de esta vacuna sobre la colonización nasofaríngea por estos serotipos y la consiguiente falta de inmunidad de grupo frente a los mismos⁶⁶. Con todo, un estudio reciente llevado a cabo en Suecia ha demostrado un impacto similar en las regiones que utilizan una u otra VNC de valencia ampliada⁶⁷.

La falta de efectividad de la VNC10 frente al serotipo 19A ha sido un hecho constante en todos los países que, como Holanda^{68,69}, Finlandia^{70,71} y Brasil^{72,73} han introducido esta vacuna. Esta falta de efectividad se ha traducido, además en un aumento de ENI por el 19A, y en menor grado del 3, en las personas no vacunadas, sobre todo en los mayores de 65 años.

En los países de baja renta, la VNC10 también ha demostrado su alta efectividad. La vacunación sistemática de niños menores de 5 años más una

campaña de rescate en Kenia redujo un 81,6 % la incidencia de ENI por cualquier serotipo y un 92 % la ENI por los serotipos vacunales. En niños no vacunados, la incidencia de ENI por serotipos vacunales también disminuyó de forma marcada⁷⁴. Además, no se produjo incremento de ENI por los serotipos no vacunales, a pesar del aumento en la colonización nasofaríngea por los mismos, incluido el 19A.

En los países donde se ha utilizado la VNC13 las cosas han sido diferentes, ya que, en general, se ha producido una disminución de los serotipos vacunales, incluyendo el 19A en todas las edades⁶⁵. También se ha producido un aumento, aunque de diferente magnitud de unos países a otros, de algunos de los serotipos no vacunales⁷⁵. En Madrid, 6 años después de la introducción de la VNC13, en los niños menores de 15 años la incidencia de ENI por cualquier serotipo disminuyó un 70 %, debido a una reducción del 91 % de los serotipos vacunales. La incidencia de ENI por el serotipo 19A disminuyó un 98 %, con la consiguiente disminución de las resistencias asociadas a este serotipo. Durante este periodo no se ha producido un incremento significativo de los casos de ENI por serotipos no vacunales. Entre estos, solo los siguientes han representado ≥ 5 % del total de los serotipos no vacunales: 15B (8,6 %), 24F (6,8 %); 23B (6,1 %); 22F (5,7 %) y 10A (5,0 %)⁷⁶. Estos datos contrastan con lo sucedido en los EE. UU. donde los serotipos 3, 19A y 19F todavía representan un cuarto de las ENI en niños de 4-5 años de edad⁷⁷.

Las VNC son muy efectivas frente a las meningitis neumocócicas causadas por los serotipos vacunales^{72,76,78,79} con reducciones que oscilan entre el 70 % y el 80 %, aunque en algunos países de baja renta han sido notablemente más bajas⁸⁰.

Como en otras formas de ENI, el efecto neto final de las VNC de valencia ampliada en la meningitis neumocócica depende de la emergencia de casos producidos por los serotipos no vacunales. El efecto es, por lo general, menor que en las formas pulmonares de ENI, ya que en la meningitis la diversidad de los

serotipos causales es mayor.

En Madrid, la incidencia de meningitis neumocócica disminuyó un 62 %, debido sobre todo a una reducción del 83 % de los casos producidos por el 19A, sin que se produjera un aumento de casos por los serotipos no vacunales⁸¹.

En Francia la introducción de la VNC13 se siguió de una reducción de los casos, merced a un descenso de los serotipos vacunales. Sin embargo, en 2015-2016 se produjo un fuerte incremento de los casos producidos por los serotipos no vacunales, fundamentalmente el 24F, que anuló el efecto de la vacuna⁸².

Aunque la VNC13 ha demostrado una efectividad de entre el 63 % y el 72 % frente a la ENI causada por el serotipo 3⁸³, el impacto poblacional ha sido mucho más bajo e incluso nulo. Este hecho podría deberse a que la inmunidad de grupo inducida por la VNC13 sea muy baja o nula, ya que los títulos de anticuerpos frente a este serotipo tras la vacunación pueden no ser lo suficientemente elevados como para disminuir la colonización nasofaríngea e inducir inmunidad de grupo. Para la protección frente a ENI por serotipo 3 se necesitan títulos mucho más altos de anticuerpos que para el resto de los serotipos⁸⁴. Por otra parte, los títulos necesarios para reducir la colonización nasofaríngea son, para cualquier serotipo, varias veces más altos que los títulos protectores frente a ENI⁸⁵. A la luz de estos hechos, no es de extrañar que el impacto de la VNC13 en la colonización nasofaríngea por el serotipo 3 y, por ende, en la inmunidad de grupo sea escaso.

Al igual que en otros países^{65,86}, la inmunidad de grupo de la VNC13 frente a ENI, incluso en mayores de 65 años, ha sido también demostrada en España⁸⁷.

Enfermedad neumocócica no invasora

El impacto de las VNC de valencia ampliada ha sido mayor del esperado en la enfermedad neumocócica no invasora. En la neumonía no invasora, dependiendo de los criterios diagnósticos y de la cobertura vacunal, se han encontrado reducciones que varían desde el 20 % a más del 50 % en los niños vacunados, aunque en general se encuentran en torno al 20-40 %⁸⁸⁻⁹⁹.

El impacto, como sucede con la ENI, depende de los serotipos circulantes y de la capacidad de las VNC para inducir inmunidad de grupo. La variabilidad también está influenciada por el criterio empleado para la definición de neumonía, de forma que el impacto es más marcado cuanto más específica de neumonía neumocócica sea la definición. En general, la evidencia

disponible demuestra un mayor impacto de la VNC13 que de la VNC10, aunque la variabilidad metodológica de los estudios no permite una comparación directa. El efecto es mayor en los niños vacunados que en los niños y adultos no vacunados, pero ambas VNC han mostrado inducir inmunidad de grupo. Por ejemplo, en un seguimiento llevado a cabo por los CDC, las hospitalizaciones por neumonía han disminuido un 35 % después de varios años de uso de la VNC13 en la vacunación infantil⁹⁹.

El impacto de las VNC en la neumonía no sólo se ha demostrado en los países desarrollados, sino también en los que son de baja renta, donde el efecto vacunal parece ser mayor en las formas más graves¹⁰⁰. Dada la elevada incidencia y mortalidad de las neumonías en los países más pobres¹⁰¹, la protección de las VNC frente a neumonía en estos países es incluso más importante que la protección frente a ENI.

El mayor impacto del esperado de las VNC en la neumonía con respecto a los estudios de eficacia y efectividad parece deberse a la inmunidad de grupo y a la protección indirecta de los no vacunados. Pero además puede haber otros factores. Hasta en un 25-30 % de las neumonías de los niños se encuentra una coinfección por varios microorganismos, que posiblemente se potencian en su poder patógeno. Es factible que las VNC, al impedir la infección por neumococo, puedan también evitar la infección por otras bacterias y virus. Esta misma podría ser la razón por la que algunos estudios han demostrado que las VNC protegen frente a las neumonías víricas y a la bronquiolitis^{98,100}.

La protección indirecta de las personas no vacunadas es otro de los factores que contribuyen a que el efecto de las VNC frente a la neumonía sea mayor del esperado. De nuevo, este efecto es variable de unos estudios a otros, dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, de los serotipos circulantes y de las coberturas vacunales.

El impacto de ambas VNC en la otitis media aguda (OMA) ha sido también mayor al predicho por los estudios de eficacia. Como siempre, el impacto final depende de los factores enumerados anteriormente. En Israel, la introducción de la VNC7 seguida por la VNC13 redujo un 60 % la incidencia de todas las otitis, merced a una casi eliminación de las otitis producidas por los serotipos vacunales. Al mismo tiempo, se produjo un aumento de las OMA por los serotipos no vacunales¹⁰².

En otro estudio llevado a cabo en varios países

latinoamericanos, la VNC13 redujo un 33 % las otitis confirmadas por cultivo y un 90 % las OMA producidas por serotipos vacunales. Desde entonces, todos los estudios que han ido surgiendo han seguido confirmando el elevado impacto de las VNC en la OMA, en la otitis recurrente y en la necesidad de tubos de drenaje timpánicos¹⁰³⁻¹⁰⁵. Un hallazgo sorprendente a primera vista es que las VNC reducen de forma muy marcada las otitis causadas por otras bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, y las otitis complejas con cultivo negativo¹⁰⁶. Este hecho ha sido explicado porque la protección de las VNC frente a un primer episodio de otitis neumocócica impide las alteraciones secundarias del oído medio que predisponen a padecer otras formas de otitis más complejas¹⁰⁷. Este hecho parece crucial para que el efecto de estas vacunas en la otitis sea mayor del esperado.

Inmunidad de grupo

La heterogeneidad de los diferentes estudios hace difícil evaluar la protección indirecta de las VNC en los adultos, que en gran medida depende de las coberturas vacunales y del tiempo desde la introducción de las VNC¹⁰⁸. Aunque algunos estudios (generalmente llevados a cabo en países con coberturas vacunales insuficientes) demuestran un efecto insignificante en la inmunidad de grupo, en la mayoría de los países con altas coberturas vacunales infantiles se han producido en los adultos disminuciones significativas tanto de la ENI por los serotipos vacunales como de la neumonía. La reducción ha tenido lugar incluso en los mayores de 65 años, que es la población con mayor mortalidad y tasas de complicaciones asociadas a las infecciones neumocócicas^{65,72,75,94,95,108}.

Un metaanálisis reciente ha demostrado que la VNC13 reduce un 14 % la incidencia de ENI en personas mayores de 18 años, incluyendo los mayores de 65. Esta disminución se debió a una reducción del 40 % de la ENI causada por los serotipos vacunales. Sin embargo, se produjo un incremento del 10 % de los serotipos no vacunales, que fue mayor (20 %) en los mayores de 65 años. En la misma revisión, la mortalidad en las personas hospitalizadas por neumonía se redujo un 33 %⁸⁶.

Otra revisión reciente ha demostrado una reducción de la ENI en todas las edades, incluidas las personas mayores de 65 años, en comunidades de alto y medio nivel económico, que llevan a cabo la vacunación sistemática infantil frente a neumococo. Esta reducción

fue debida a la disminución de los serotipos vacunales, con la excepción del serotipo 3 en el que la inmunidad de grupo fue prácticamente inexistente. Tampoco hubo inmunidad de grupo para el serotipo 19A en los países que utilizan la VNC7 o la VNC10. Un dato interesante es la estimación de que para reducir el 90 % la carga de ENI en una comunidad por los serotipos contenidos en las VNC se necesita alrededor de una década de vacunación infantil sistemática¹⁰⁹.

Un estudio español de adultos hospitalizados por ENI ha encontrado una reducción de la misma del 34 %, fundamentalmente debido a una disminución de los serotipos de la VNC13, con la única excepción del serotipo 3 que ha permanecido estable. La disminución ha ocurrido en todas las edades, incluidas las personas mayores de 65 años de edad, en las que ha sido mayor del 20 %. Durante este periodo la ENI por serotipos no vacunales no ha aumentado significativamente¹¹⁰.

En Madrid, se ha producido una reducción del 73 % en la incidencia de ENI en niños menores de 3 meses¹¹¹. La protección de esta vulnerable población es particularmente importante, ya que en ellos la meningitis, como forma de ENI, es más frecuente que en cualquier otra edad¹¹².

Serotipos emergentes

Dada la excelente efectividad de la VNC10 y la VNC13 frente a los serotipos que contienen, no es de extrañar que en la actualidad la mayoría de los casos de ENI en los países en los que se utilizan estas vacunas esté producida por serotipos no vacunales.

Actualmente los serotipos no vacunales que con más frecuencia causan ENI, son 10A, 12F, 15B, 15C, 22F, 23B, 24F y 33F, representando cada uno de ellos entre un 3,4 % y un 5,3 % de todos los casos de ENI en niños. Sin embargo, hay importantes diferencias regionales que deben ser tenidas en cuenta a la hora de diseñar nuevas vacunas. Así, mientras en Europa los más frecuentes fueron el 24F (6,7 %), 10A (6,7 %), 15C (5,9 %), 12F (5,6 %) y 22F (5,2%); en Norteamérica los más frecuentes fueron 22F (6,9 %), 38 (5 %), 33F (4,9 %), 35B (4,5 %) y 15B (4,2 %), sin que haya ninguna presencia del 24F y en Latinoamérica el más frecuente fue el 12F (4 %) mientras que ningún serotipo restante superó el 2,5 % de todos los casos de ENI¹¹³.

Sin embargo, no solo la proporción de serotipos no vacunales ha aumentado en la ENI, sino también su incidencia en la mayoría de los países (enfermedad por reemplazo)^{65,68,75,109,114}, pero no en todos. Por ejemplo, en los EE. UU, no se ha constatado incremento de estos serotipos en ningún grupo de edad. En España,

los datos difieren de unos estudios a otros. En Madrid, tras 6 años de vacunación con VNC13 no se ha detectado aumento de estos serotipos en niños menores de 15 años con ENI⁷⁶. Tampoco se ha visto ningún aumento en otro estudio realizado en adultos (>18 años) con ENI en Madrid¹¹⁰. En Cataluña, sin embargo, los serotipos no vacunales aumentaron un 36 % en las personas mayores de 65 años⁸⁷. La variabilidad en los diferentes países no es fácil de explicar, pero puede obedecer a la diversidad de los serotipos circulantes en las distintas áreas geográficas o a fluctuaciones temporales¹¹⁵ o al diferente uso de los antibióticos. Más difícil puede ser explicar las discrepancias entre los estudios españoles, aunque la diferencia esencial es que estudian poblaciones diferentes. No es de extrañar que en el estudio catalán, que se centra en mayores de 65 años, se encuentre un claro aumento de los serotipos no vacunales, ya que este grupo de edad es el más afectado por el fenómeno de reemplazo en todos los países, reflejando quizás una mayor vulnerabilidad por inmunosenescencia o por la presencia de comorbilidades^{70,75,80,114,116}. En la mayoría de los países europeos en los que se ha producido un incremento de los serotipos no vacunales, no ha existido un claro predominio de ninguno de ellos¹¹⁴, con la excepción del Reino Unido donde ha ocurrido una fuerte expansión de los serotipos 8, 9N y 12F, que han llegado a causar el 40 % de todos los casos de ENI en 2016-2017. Este aumento ha afectado, sobre todo, a las personas mayores de 65 años y ha reducido significativamente el impacto total sobre la carga de ENI después de la introducción de la VNC13. Con todo, se ha estimado que desde de la introducción de la VNC7 se han evitado más de 38 000 casos de ENI en este país¹¹⁶. En cualquier caso, será necesaria una estrecha vigilancia sobre los serotipos emergentes, no solo para calcular el impacto final de las VNC, sino para determinar qué serotipos deben incluir las nuevas vacunas neumocócicas.

El futuro de la vacunación neumocócica

En un futuro cercano aparecerán las nuevas VNC, 15-valente (incluye los serotipos de la 13-valente más el 22F y 33F) y 20-valente (incluye los serotipos de la 13-

valente más los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F), que ayudarán al control de las infecciones neumocócicas causadas por los serotipos no incluidos en las VNC de valencia ampliada actuales. Sin embargo, dada la amplia variedad de los serotipos no vacunales que causan actualmente en las infecciones neumocócicas, así como su diferente distribución en los distintos países, no es esperable que las nuevas VNC tengan un impacto tan elevado como la VNC10 y la VNC13.

El futuro de la vacunación antineumocócica pasa, también, por valorar nuevos esquemas de vacunación sistemática. Un estudio de inmunogenicidad ha demostrado que los títulos de anticuerpos para los distintos serotipos de la VNC13, después de la dosis de refuerzo son similares, independientemente de si en la primovacuna se han empleado una (esquema 1+1) o dos dosis de vacuna (esquema 2+1)¹¹⁷. Un modelo matemático reciente ha demostrado que en países que llevan varios años con programas que incluyen las VNC en la vacunación infantil y con buenas coberturas, la introducción del esquema 1+1 (administrando la primera dosis a los 3 meses) de vacunación antineumocócica causaría un incremento prácticamente despreciable de ENI y neumonía¹¹⁸. Basándose en estos hechos, el RU introdujo un esquema 1+1 en octubre de 2017, sin que hasta el momento actual se haya detectado un incremento de los casos de ENI. El CAV-AEP estima que es necesario disponer de información a más largo plazo sobre la evolución de las infecciones neumocócicas en el RU para conocer las posibles ventajas de esta pauta.

Grupos de riesgo y recomendaciones de la vacunación antineumocócica

Los grupos de riesgo y las recomendaciones de vacunación antineumocócica se muestran en la [Tabla 2](#) y en la [Tabla 3](#). Este año se ha cambiado la pauta para los prematuros menores de 32 semanas o de menos de 1700 gramos pasando de la pauta 3+1 a la 2+1 de todos los niños sanos menores de 5 años, dada la inmunidad de grupo generada por la introducción de la VNC13 en el calendario sistemático infantil financiado⁶⁴.



Bibliografía

65. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, *et al.* Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries:

Implications for adult vaccination. *Thorax*. 2019;74:473-82.

66. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert RR, Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A:

- worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1007-27.
67. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1780-9.
 68. The National Immunization programme in the Netherlands. [Surveillance and developments in 2015-2016](#). [Consultado 30 noviembre 2019].
 69. Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlaminckx BJ, de Melker HE, van der Ende A, Knol MJ. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2019;37:6558-65.
 70. National Institute for Health and Welfare. [Infectious Diseases in Finland 2016. Report 11/2017](#). [Consultado 30 noviembre 2019].
 71. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, Siira L, *et al*. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine*. 2018;36:1934-40.
 72. Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade A. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018;36:2559-66.
 73. Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MCC. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PLoS One*. 2018;13:e0208211.
 74. Hammitt LL, Etyang AO, Morpeth SC, Ojal J, Mutuku A, Mturi N, *et al*. Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. *Lancet*. 2019;393:2146-54.
 75. Weinberger M, Warren L, Dalby T, Shapiro ED, Valentiner-Branth Palle, Slotved H, *et al*. Differences in the impact of pneumococcal serotype replacement in individuals with and without underlying medical conditions. *Clin Infect Dis*. 2019;69:100-6.
 76. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Herna T. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. *Vaccine*. 2019;37:2200-7.
 77. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, *et al*. Invasive pneumococcal disease in Children' s Hospitals: 2014–2017. *Pediatrics*. 2019;144:2014-7.
 78. Pérez MC, Mota MI, Giachetto G, Sánchez Varela M, Galazka J, Gutierrez S, *et al*. Pneumococcal meningitis before and after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13, impact on pediatric hospitalization in public and nonpublic institutions, in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:1000-1.
 79. Oligbu G, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Fry NK, Andrews NJ, *et al*. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000-June 30, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:1708-18.
 80. Kambiré D, Soeters HM, Ouédraogo-Traoré R, Medah I, Sangaré L, Yaméogo I, *et al*. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis—Burkina Faso, 2014–2015. *J Infect*. 2018;76:270-9.
 81. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, *et al*. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017;35:4646-51.
 82. Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Béchet S, Cohen R, *et al*. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:983-91.
 83. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, *et al*. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by serotype 3 in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis*. 2019;68:2135-43.
 84. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, *et al*. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the

- 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:839-46.
85. Voysey M, Fanshawe TR, Kelly DF, O'Brien KL, Kandasamy R, Shrestha S, *et al.* Serotype-Specific Correlates of Protection for Pneumococcal Carriage: An Analysis of Immunity in 19 Countries. *Clin Infect Dis.* 2018;66:913-20.
86. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019;69:34-49.
87. Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Pallarés R, Muñoz-Almagro C, Hernández S, *et al.*; Catalan Working Group on Invasive Pneumococcal Disease. Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. *Int J Infect Dis.* 2019;86:122-30.
88. Luca DL, Kwong JC, Chu A, Sander B, O'Reilly R, McGeer AJ, *et al.* Impact of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia Hospitalizations and Related Costs in Ontario: A Population-Based Ecological Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66:541-7.
89. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:995-8.
90. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póslleman 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.
91. 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.
92. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Alencar AP, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. *Vaccine.* 2016;34:4738-43.
93. Palmu AA, Rinta-kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Kilpi TM, Jokinen J. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One.* 2017;12:e0172690.
94. Warren JL, Shioda K, Kürüm E, Schuck-Paim C, Lustig R, Taylor RJ, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia hospitalizations in high- and low-income subpopulations in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1813-8.
95. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, *et al.* Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0184204.
96. van Deursen AMM, Schurink-Van't Klooster TM, Man WH, van de Kasstele J, van Gageldonk-Lafeber AB, Bruijning-Verhagen PCJL, *et al.* Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. *Vaccine.* 2017;35:7107-13.
97. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, *et al.* The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017;35:5776-85.
98. Fathima P, Blyth CC, Lehmann D, Lim FJ, Abdalla T, De Klerk N, *et al.* The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian children: record linkage cohort study of 469 589 births, 1996–2012. *Clin Infect Dis* 2018;66:1075-85.
99. Wiese AD, Griffin MR, Grijalva CG. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on hospitalizations for pneumonia in the United States. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:327-41.
100. Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, Jeffries DJ, Hossain I, Bottomley C, *et al.* Articles Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in the Gambia : population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis.* 2017;3099:1-9.
101. Wahl B, Brien KLO, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, *et al.* Articles burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of

- conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e744-57.
102. 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.
 103. Lau WC, Murray M, El-Turki A, Saxena S, Ladhani S, Long P, *et al*. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine*. 2015;33:5072-9.
 104. Sigurdsson S, Eythorsson E, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Reduction in all-cause acute otitis media in children <3 years of age in primary care following vaccination with 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine: a whole-population study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1213-9.
 105. Wiese AD, Huang X, Yu C, Mitchel EF, Kyaw MH, Griffin MR, *et al*. Changes in otitis media episodes and pressure equalization tube insertions among young children following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a birth cohort-based study. *Clin Infect Dis*. 2019;69:2162-9.
 106. 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.
 107. 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.
 108. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017;35:2882-91.
 109. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, *et al*. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e51-9.
 110. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, *et al*. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PLoS One*. 2017;12:e0175224.
 111. Ruiz-Contreras J, Del Amo M, Picazo J. Effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants aged 0 to 90 days in Madrid, Spain. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7:175-6.
 112. Kent A, Makwana A, Sheppard CL, Collins S, Fry NK, Heath PT, *et al*. Invasive pneumococcal disease in UK children under 1 year of age in the post-PCV13 era: what are the risks now? *Clin Infect Dis*. 2019;69:84-90.
 113. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0177113
 114. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, *et al*. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:648-56.
 115. Pilishvili T, Whitney CG. Use of data to drive pneumococcal conjugate vaccine policy. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:366-8.
 116. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, *et al*. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:441-51.
 117. Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, Burbidge P, Partington J, Roalfe L, *et al*. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:171-9.
 118. Choi YH, Andrews N, Id EM. Estimated impact of revising the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine schedule from 2 + 1 to 1 + 1 in England and Wales: A modelling study. *PLoS Med*. 2019;16:e1002845.



TABLA 2

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

Grupo de riesgo	Enfermedad o situación	
Niños inmunocompetentes	<p>Antecedente de enfermedad neumocócica invasora</p> <p>Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de alfa1-antitripsina, bronquiectasias</p> <p>Enfermedad cardiaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardiaca o alteraciones hemodinámicas</p> <p>Síndrome de Down (solo en el caso de documentación de alguna inmunodeficiencia de alto riesgo para ENI, seguir las recomendaciones para los niños inmunodeprimidos)</p> <p>Personas con alteraciones neurológicas que impliquen riesgo de broncoaspiración de líquidos o secreciones, como parálisis cerebral o crisis convulsivas recurrentes</p> <p>Diabetes mellitus tipo 1</p> <p>Hepatopatías crónicas</p> <p>Fístulas del espacio subaracnoideo, excluyendo las válvulas de derivación ventrículo-peritoneales</p> <p>Niños con implante coclear</p>	
Niños con asplenia (anatómica o funcional) (pacientes de alto riesgo: ver Tabla 3)	<p>Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías graves</p> <p>Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica</p>	
Niños inmunodeprimidos (pacientes de alto riesgo: ver Tabla 3)	<p>Infección por VIH</p> <p>Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático)</p> <p>Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico activo o bien en remisión que esté recibiendo tratamiento</p> <p>Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas, leucemias, linfomas, trasplantes de médula ósea o de órgano sólido)</p>	
<p>Prematuros menores de 32 semanas o de 1700 gramos de peso al nacer [nuevo]</p> <p>Los niños prematuros (<32 semanas o <1700 g) tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por <i>Streptococcus pneumoniae</i> que los recién nacidos a término, pero dado que hay inmunidad de grupo por la introducción de la vacuna en el calendario sistemático deben recibir la VNC13 como los demás niños con una pauta 2+1, sin VNP23 posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo.</p>		<p>Este grupo de riesgo precisa solo VNC13 (2+1) sin VNP23</p>

**TABLA 3**

Recomendaciones de vacunación antineumocócica

1. **Todos los niños españoles menores de 5 años deben ser vacunados frente al neumococo**, siendo la **VNC13** la que mejor cobertura proporciona actualmente frente a los serotipos circulantes en España y la que mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad neumocócica. Por suerte ya está incluida en todos los calendarios de España
2. Si no hubiera vacunación universal frente al neumococo, deberán utilizarse **pautas de vacunación 3+1** (tres dosis de primovacuna, más un refuerzo en el 2º 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 2º año de vida. Afortunadamente en España ya no se plantea
3. El CAV-AEP hace énfasis en la necesidad de vacunar a los pacientes inmunodeprimidos y con riesgo elevado de padecer infecciones neumocócicas graves ([Tabla 2](#)), 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 de 5 años o menos inmunodeprimidos o con asplenia orgánica o funcional:**
 - 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 5 años o menos de riesgo no inmunodeprimidos ni asplénicos, pero con riesgo de padecer infecciones neumocócicas más frecuentes o graves** ([Tabla 2](#)) debe optarse por la pauta de los niños inmunodeprimidos, que es lo que se recomienda actualmente y se practica por las CC. AA., completándose la inmunización, cuando alcancen los 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 6-18 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 2ª y última dosis de VNP23, 5 años después de la 1ª 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, pero dado que hay inmunidad de grupo por la introducción de la vacuna en el calendario sistemático deben recibir la VNC13 como los demás niños con una **pauta 2+1, sin VNP23 posterior**, salvo que asocien otros factores de riesgo [**nuevo**]



VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

Recomendación 2020

La vacuna frente al rotavirus debería ser una vacuna de calendario sistemático para todos los lactantes.



Efectividad

En diciembre de 2019, y tras la comercialización de las vacunas frente al rotavirus (RV) en 2006, 109 países tienen esta vacuna en sus calendarios oficiales y los beneficios sobre la salud han sido inmensos, con un descenso importante de la morbimortalidad debida a gastroenteritis por RV en lactantes y niños pequeños, tanto en los países de baja renta como en los industrializados¹¹⁹.

En países de nuestro entorno que incluyen esta vacunación en el calendario sistemático (actualmente 18 estados de Europa tienen introducida la vacuna en calendario) se ha observado un descenso marcado en la circulación del RV, como se comprueba en el Reino Unido tras su introducción en julio de 2013, apreciándose una disminución importante y mantenida de la actividad del RV de hasta un 77 %, en relación con las temporadas anteriores¹²⁰. Se ha calculado que se ha producido un ahorro de costes de 12,5 millones de libras esterlinas por temporada por la disminución de visitas ambulatorias, a urgencias e ingresos hospitalarios, tanto en niños como en adultos¹²¹.

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 %) tras 4 años del inicio de la vacunación sistemática¹²². En Alemania la efectividad frente a la hospitalización por RV en niños menores de 5 años ha sido del 86 %. En nuestro país, en la Comunidad Valenciana, el impacto de la vacunación, aun con coberturas medias de entre el 40 y el 42 %, ha ocasionado un descenso de los ingresos hospitalarios por gastroenteritis por RV del 67-71 %, dependiendo de la edad, lo que supuso un ahorro de 6 millones de euros/100 000 niños en 7 años, por las estancias evitadas¹²³. Un reciente estudio refrenda la importante carga de la enfermedad en España y la efectividad de las vacunas disponibles a través de una revisión sistemática de los estudios realizados en nuestro país, apoyando por tanto la inclusión de la vacunación en el calendario sistemático¹²⁴.

En un estudio realizado en Bélgica, en 2016, se

comprobó una notable disminución de la infección nosocomial asociada a la enfermedad por rotavirus tras el inicio de la vacunación universal en 2006 y en el que, comparando la tasa de infección nosocomial pre y posvacunal, se apreció una reducción del 85 % en la misma y una disminución promedio de 2 días en la estancia hospitalaria media¹²⁵.

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 convivientes¹²⁶ o en niños de otras edades no vacunados, son muy claros aun cuando estos efectos son más evidentes en los países de alto nivel socioeconómico, comparado con los países de baja renta, y están relacionados con las coberturas vacunales¹²⁷. Por otra parte, existen evidencias de la diseminación extraintestinal del RV con la infección natural y su implicación en manifestaciones extradigestivas, como convulsiones^{128,129} si bien estos hallazgos no han sido encontrados en otros estudios¹³⁰.

Seguridad

Los beneficios de la vacunación siguen siendo muy superiores a los hipotéticos riesgos de invaginación intestinal, único efecto adverso grave 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)¹³¹. Aplicada esta estimación a 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 a estas vacunas frente al RV, informando a los padres de los niños que van a ser vacunados de los beneficios y riesgos de estas, incluyendo y explicando claramente los signos de alarma de invaginación, para poder actuar con rapidez y evitar las complicaciones de un retraso en el diagnóstico de este cuadro obstructivo^{132,133}.

Recientemente, una revisión sistemática de los eventos adversos asociados con la vacunación frente al RV, en concreto la tasa de invaginación intestinal, no mostró diferencias, tras dos años de seguimiento, entre los niños vacunados, comparados con los que recibieron placebo¹³⁴.

Recomendaciones

Hay disponibles en las farmacias españolas dos vacunas frente al RV, la pentavalente, RotaTeq, y la monovalente, Rotarix.

Se mantiene la recomendación de la vacunación universal frente al RV por parte de las sociedades científicas y de la OMS, especialmente en aquellos países donde la diarrea supone más del 10 % de la mortalidad en niños menores de 5 años^{135,136}. Desde el año 2008, el CAV-AEP viene considerando recomendable la vacunación sistemática frente al RV para todos los lactantes españoles.

En el caso de los recién nacidos prematuros, en los cuales la enfermedad puede ser muy grave¹³⁷, se recomienda la vacunación, que ha mostrado resultados de eficacia y seguridad similares a los comunicados en niños a término. Recientemente se han publicado las recomendaciones para la vacunación de los recién nacidos prematuros por parte de la Sociedad Española de Neonatología y del Comité Asesor de Vacunas de la

AEP (RotaPREM)¹³⁸, Los datos existentes sugieren un riesgo bajo de diseminación nosocomial cuando la vacunación se realiza durante la hospitalización, observando las necesarias medidas de precaución¹³⁹. Un porcentaje estimable de niños prematuros permanecen ingresados más allá de las 12 semanas de vida y en estos casos, siempre que su condición clínica lo permita, deberían recibir la vacunación frente al RV sin retrasos, incluso durante la hospitalización, como ya se viene haciendo en algunos hospitales españoles. En el País Vasco la vacunación está financiada en niños prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y recientemente el Ministerio la ha recomendado para todo el territorio nacional⁶⁴.

RotaTeq se administra en 3 dosis y Rotarix en 2, por vía oral. Ambas vacunas no son intercambiables entre sí (aunque si por error se administra una dosis de cada preparado, estos niños recibirán siempre una 3ª dosis de vacuna), pero se pueden coadministrar con las vacunas del calendario, debiéndose iniciar la vacunación a partir de las 6 semanas de edad (preferentemente no más tarde de las 12 semanas, lo que es importante para reducir el riesgo de invaginación [aunque la ficha técnica de Rotarix admitiría su administración hasta la 20 semana]), con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas, debiendo completarse la pauta de 2 dosis antes de las 24 semanas y la de 3 dosis antes de las 32 semanas¹⁴⁰.



Bibliografía

119. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis.* 2017;215:1666-72.
120. Walker JL, Andrews NJ, Atchison CJ, Collins S, Allen DJ, Ramsay ME, *et al.* Effectiveness of oral rotavirus vaccination in England against rotavirus-confirmed and all-cause acute gastroenteritis. *Vaccine X.* 2019;1:100005.
121. 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.* 2017;35:680-6.
122. Hemming-Harlow 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;35:1304-8.
123. Orrico-Sanchez A, López-Lacort M, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J. Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis.* 2017;17:267.
124. Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Giménez-Sánchez F, Colomina-Rodríguez J, Martínón-Torres F. ¿Qué hemos aprendido sobre rotavirus en España en los últimos 10 años? *An Pediatr (Barc).* 2019;91:166-79.
125. Standaert B, Strens D, Li X. The sustained rotavirus vaccination impact on nosocomial infection, duration of hospital stays and age: The RotaBIS Study (2005-2012). *Infect Dis Ther.* 2016; 5:509-24.
126. Cortese M, Dahl R, Cums A, Parashar UD. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. *J Infect Dis.* 2015;211:558-62.

127. Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, Khalil I, Troeger C, *et al.* Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98:1197-201.
128. Salas A, Pardo-Seco J, Cebey-López M, Martín-Martínez JM, Gómez-Rial J, Currás-Tualá MJ, *et al.* Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations for seizures: Heterologous or unforeseen direct vaccine effects? *Vaccine.* 2019;37:3362-8.
129. Pringle KD, Burke RM, Steiner CA, Parashar UD, Tate JE. Trends in rate of seizure-associated hospitalizations among children <5 years old before and after rotavirus vaccine introduction in the United States, 2000–2013. *J Infect Dis.* 2018;217:581-8.
130. Biggart R, Finn A, Marlow R. Lack of impact of rotavirus vaccination on childhood seizure hospitalizations in England - An interrupted time series analysis. *Vaccine.* 2018;36:4589-92.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. World Health Organization (WHO). Information Sheet. [Observed rate of vaccine reactions rotavirus vaccine](#). June 2018. [Consultado 30 diciembre 2019].
135. World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88:49-64.
136. 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.
137. Dahl RM, Curns AT, Tate JE, Parashar UD. Effect of rotavirus vaccination on acute diarrheal hospitalizations among low and very low birth weight US Infants, 2001–2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:817-22.
138. Álvarez-Aldeán J, Ares-Segura S, Díaz-González C, Montesdeoca-Melián A, García-Sánchez R, Boix-Alonso H, *et al.* Recomendaciones para la vacunación frente a ROTAVIRUS de los recién nacidos PREMATUROS (RotaPREM). *An Pediatr (Barc).* 2019;91:205.e1-7.
139. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e1555-60.
140. Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP). [Rotavirus](#). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; dic/2018. [Consultado 30 diciembre 2019].



VACUNACIÓN FRENTE AL MENINGOCOCO B

Recomendación 2020

Se recomienda su introducción de forma sistemática en lactantes a partir de los 2 meses de edad con una pauta 2+1. Para el resto de las edades pediátricas, incluyendo la adolescencia, la recomendación que hace el CAV-AEP es de tipo individual con cualquiera de las 2 vacunas.



Afortunadamente, la enfermedad meningocócica invasora (EMI) por meningococo B (MenB) es una enfermedad muy poco frecuente en nuestro país¹⁴¹. Algo similar ocurre en la mayoría de los países del mundo, lo que dificulta sobremanera la obtención de datos fiables sobre eficacia vacunal si se utilizaran los métodos de investigación habituales (ensayos clínicos aleatorizados). Como consecuencia de ello, la eficacia vacunal debe ser extrapolada de estudios realizados in vitro (inmunogenicidad y actividad bactericida del suero en presencia de complemento), los cuales pudieran no reflejar de forma del todo fidedigna el comportamiento de los preparados vacunales en individuos que se enfrenten con el patógeno en su medio natural. Es aquí donde los datos procedentes de países en los que se instaure una vacunación sistemática con vacunas de MenB adquieren suma importancia, siendo la única fuente de conocimiento posible con la que hacer una estimación sobre la efectividad a nivel poblacional de dichas vacunas. Una vez que se ha comentado esto, es fácil entender que las valoraciones convencionales de coste-utilidad (coste por años de vida ajustados a la calidad o AVAC) realizadas para vacunas de MenB por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Sistema Nacional de Salud resulten desfavorables, dificultando la inclusión de las mismas en el calendario vacunal sistemático infantil español. Ahora bien, no hay que olvidar que dichas valoraciones incluyen aspectos subjetivos que pueden ser medidos de forma variable y que son muy sensibles a las situaciones de incertidumbre.

Si bien desde el punto de vista de los médicos especialistas en Salud Pública y Medicina Preventiva en la actualidad no resulta coste-efectiva la implantación de un programa vacunal contra MenB en España, la cuestión cambia cuando nos ponemos en el papel del paciente que sufre la enfermedad, de su familia y del pediatra que debe proporcionar el mejor consejo posible para salvaguardar la protección individual del menor. La EMI es una enfermedad devastadora (10 % de letalidad media y en torno a un 30 % de secuelas graves permanentes) que, en muchas ocasiones, se

presenta clínicamente de forma inespecífica, genera pánico en la población y en el personal sanitario, porque puede matar en horas a individuos sanos (en muchas ocasiones, niños), provoca múltiples visitas de posibles contactos con un caso, favorece el sobreuso de antibióticos en forma de quimioprofilaxis o tratamiento empírico innecesario y, finalmente, aunque se actúe con premura y siguiendo protocolos actualizados, los modernos cuidados intensivos pediátricos actuales no consiguen la supervivencia de todos los casos. Estos son aspectos que la propia OMS reconoce como importantes a la hora de decidir si introducir o no una vacuna en calendario sistemático¹⁴². En definitiva, los profesionales sanitarios de diferentes ámbitos que trabajamos con vacunas, deberíamos aunar todos nuestros esfuerzos para reducir la incidencia de la EMI al máximo, empleando para ello el mejor instrumento posible a nuestro alcance para luchar contra esta devastadora enfermedad: la vacunación.

Como se detallará más adelante, el CAV-AEP considera que, tras la publicación de los datos de Reino Unido a nivel internacional¹⁴³ donde, tras tres años de iniciado el programa vacunal sistemático con vacuna multicomponente de MenB (4CMenB), se ha observado un notable descenso en la incidencia de la EMI por este serogrupo en las cohortes vacunadas, sin detectarse problemas de seguridad, dicha vacuna ha de convertirse en un preparado de uso sistemático para los niños menores de dos años en España, el grupo de edad con mayor tasa de incidencia de EMI en nuestro país¹⁴⁴. La recomendación específica de la vacuna 4CMenB se debe a que la experiencia poblacional en Reino Unido ha sido obtenida con el uso de este preparado y a que, por el momento, es la única vacuna de MenB autorizada en nuestro país para su uso en esta franja de edad¹⁴⁵.

Vacunas contra MenB disponibles

Desde hace unos 40 años, distintos grupos de investigadores han intentado diseñar una vacuna eficaz y segura contra MenB basándose en el empleo del polisacárido capsular, imitando los procedimientos

empleados para fabricar vacunas contra otras bacterias encapsuladas (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b u otros serogrupos de meningococo). La escasa inmunogenicidad generada por el polisacárido del meningococo B, su similitud con la estructura de diversos ácidos polisálicos de la membrana de las neuronas humanas y la gran variabilidad dentro del mismo serogrupo, hizo fracasar dicha estrategia¹⁴⁶. Las vacunas de MenB que están actualmente en uso (4CMenB y MenB-fHbp) están basadas en proteínas subcapsulares de membrana externa, y han significado el descubrimiento de un campo innovador dentro de la Vacunología¹⁴⁷. Así, haciendo uso de tecnologías diferentes, se han desarrollado dos vacunas frente al MenB que están actualmente disponibles en nuestro país:

- Vacuna bicomponente MenB-fHbp (Trumenba). Es una vacuna constituida por variantes lipidadas (la lipidación funciona como un adyuvante más) de la proteína subcapsular fHbp, la cual resulta esencial para que la bacteria evada al sistema inmune (lugar de unión del factor H, evitando la acción del complejo de ataque a la membrana del complemento) y es capaz de generar respuesta de actividad bactericida del suero en humanos. Se conocen dos subfamilias inmunológicamente distintas de fHbp: la A y la B, y la vacuna MenB-fHbp contiene una variante de cada una de ellas¹⁴⁸. Se estima que más del 96 % de los meningococos B aislados en Europa expresan en su superficie variantes de fHbp de cualquiera de las dos subfamilias. Al no poder determinarse la eficacia de la vacuna en ensayos clínicos, dada la baja incidencia de la EMI, se desarrolló un ensayo in vitro bautizado con el nombre de MEASURE, un método de citometría de flujo que utiliza un anticuerpo monoclonal específico para un epítipo común a las variantes de fHbp de ambas subfamilias, facilitando así una evaluación fenotípica de la expresión de fHbp en la superficie bacteriana y su cuantificación. Esta técnica permite hacer una estimación de la eficacia teórica de la vacuna, considerando la cantidad de fHbp que expresen las cepas estudiadas. A la luz de los resultados de los ensayos clínicos, la vacuna fue autorizada por la FDA para su uso en personas de 10 a 25 años con una pauta inicialmente de 3 dosis (0, 2 y 6 meses). En abril de 2016 se autorizó la pauta de 2 dosis: 0 y 6 meses y se añade, en la pauta de 3 dosis, la posibilidad de

que la 2ª se administre al mes de la 1ª, es decir: 0, 1-2 y 6 meses¹⁴⁸. En la ficha técnica se recogen las dos opciones (2 o 3 dosis), pero el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda usar la pauta de 2 dosis en adolescentes sanos y la de 3 dosis en aquellos con factores de riesgo. MenB-fHbp fue autorizada por la EMA en 2017¹⁴⁹ y por la AEMPS en marzo de 2018, habiéndose probado su compatibilidad con las siguientes vacunas: Tdpa, Tdpa-VPI, vacuna tetravalente frente al VPH y vacuna conjugada tetravalente frente a los meningococos ACWY.

- Vacuna multicomponente 4CMenB (Bexsero). Constituida por 3 proteínas subcapsulares (fHbp, NadA, NHBA) unidas a una vesícula de membrana externa (PorA P1.4). Esta vacuna fue autorizada por la EMA en enero de 2013 para la prevención de la EMI a partir de los 2 meses de edad. Se ha confirmado que las pautas 2+1 con 4CMenB son suficientemente inmunógenas¹⁵⁰, por lo que la EMA autorizó en 2018 un cambio en su FT admitiéndose desde los 3 meses de edad esta pauta y en mayo de 2020 esta pauta se puede aplicar desde los 2 meses de edad basado en la efectividad de la pauta del Reino Unido¹⁵¹. La nueva pauta posológica se refleja en la [Tabla 4](#). La vacuna 4CMenB ha demostrado en los ensayos clínicos que es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica^{152,153}. La duración de los anticuerpos protectores y, por tanto, la necesidad o no de dosis de refuerzo no ha sido establecida de forma definitiva¹⁵⁴.

Como ya se ha comentado, la demostración de la eficacia de la vacuna en la prevención de una enfermedad poco frecuente, como la EMI por MenB, es complicada. Para realizar una aproximación, se emplea el sistema MATS (Meningococcal Antigen Typing System), que expresa la proporción de cepas circulantes de meningococo B que podrían ser teóricamente eliminadas con los anticuerpos protectores generados como respuesta a la vacunación. Este porcentaje depende de la expresión en superficie de las proteínas incluidas como antígenos vacunales por parte de las cepas circulantes de meningococo B. En la temporada 2007/2008, la eficacia estimada de la vacuna en Europa mediante el MATS era del 78 %¹⁵⁵. Un estudio realizado en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte compara el MATS de la temporada 2007/2008 con el de la temporada

2014/2015, antes de la inclusión de la vacuna en el calendario sistemático. Los resultados indican un descenso en la cobertura del MATS de un 73 % a un 66 %, así como una disminución del porcentaje de cepas cubiertas por más de un antígeno, que pasó de un 50 % a un 35 %¹⁵⁶. Consideran los autores que este descenso se debe sobre todo a una disminución del complejo clonal ST-269, y señalan la importancia de continuar empleando el MATS como una herramienta para la vigilancia epidemiológica y el impacto de la vacunación en condiciones de cobertura variable por la vacuna. Este mismo artículo describe que, entre los lactantes menores de 1 año que desarrollaron EMI, una tercera parte de los casos fue causada por cepas no cubiertas por la vacuna y un 37 % fueron cepas cubiertas por un solo antígeno vacunal. Señalan igualmente que las cepas de meningococo B positivas para MATS, es decir, potencialmente cubiertas por la vacuna, se asocian a una evolución más grave de la enfermedad, dato esperable ya que los antígenos empleados en la vacuna son factores de virulencia importantes. Por ello, consideran que los niños vacunados podrían desarrollar formas más leves de enfermedad en caso de desarrollar una EMI. Recientemente se ha cuestionado, sin embargo, la capacidad del MATS para predecir la eficacia vacunal (porcentaje de cepas teóricamente sensibles a la acción del suero de individuos vacunados), teniendo en cuenta lo dinámico y cambiante de cepas de MenB que circulan en una población. Parece que será necesario mantener actualizadas las cepas usadas como referencia en el ensayo, pero no se sabe a ciencia cierta la cadencia con la que debe hacerse, para lo cual se han desarrollado tecnologías como BAST (Bexsero Antigen Sequence Type), usada para realizar una vigilancia genotípica de las cepas circulantes de meningococo¹⁵⁷.

La vacuna puede administrarse de forma conjunta con prácticamente todas las vacunas de calendario, aunque puede incrementarse la reactogenicidad, sobre todo en niños pequeños con las vacunas inactivadas inyectables (menos frecuente en el caso de coadministrarla con vacunas vivas orales o parenterales).

Experiencia con 4CMenB en Reino Unido

El 1 de septiembre de 2015 Reino Unido incluyó en su calendario oficial la vacuna 4CMenB en lactantes nacidos a partir del 1 de julio de 2015, con un esquema reducido 2+1 (2, 4 y 12 meses)¹⁵⁸ y un pequeño rescate para los nacidos en los dos meses anteriores en pautas de 2+1 (3, 4 y 12 meses) y 1+1 (4 y 12 meses), todas

ellas fuera de las recomendaciones de la ficha técnica. La pauta 2+1 de inicio a los 2 meses se ha demostrado segura e inmunógena en, al menos, un ensayo clínico¹⁵⁹, contándose en la actualidad con los datos de Reino Unido tras más de 4 millones de dosis administradas.

Los resultados de los 10 primeros meses del programa mostraron, con una cobertura vacunal del 95,5 % para la primera dosis y del 88,6 % para la segunda, una efectividad del 83 % frente a cualquier cepa de MenB y de casi el 95 % frente a las cepas de MenB cubiertas por la vacuna. Los casos de EMI se redujeron en un 50 % en la población diana de la vacunación¹⁶⁰.

En la reunión anual de la European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID), celebrada en Eslovenia en mayo de 2019, el profesor Shamez Ladhani, responsable del programa de vacunación contra meningococos en el RU, comunicó los resultados de RU tras los 3 años de uso de 4CMenB de forma sistemática en lactantes¹⁴³.

Tras cerca de 4 millones de dosis administradas, se observó un claro impacto en las cohortes vacunadas, detectándose descensos variables en la incidencia de EMI por MenB en las 3 temporadas analizadas:

- En las cohortes de 18 a 52 semanas, habiendo recibido 2 dosis de vacuna (antes del refuerzo), se observó una reducción de la incidencia con respecto a la esperada del 28 % (IC 95 %: 1-48 %) en la temporada de 2015 a 2016 (incompleta, ya que la vacunación se inició en septiembre), del 77 % (IC 95 %: 62-86 %) en la de 2016 a 2017 y del 70 % (IC 95 %: 51-81 %) en la de 2017 a 2018.
- En las dos cohortes vacunadas de 12 a 23 meses, lactantes ya con pauta 2+1, el impacto se materializó en un 57 % (IC 95 %: 34-72 %) de disminución en la incidencia con respecto a la esperada en la temporada de 2016 a 2017 (incompleta) y de un 80 % (64-89 %) en la de 2017 a 2018.
- En la única cohorte de 2-3 años incluida en el seguimiento, la perteneciente a la temporada de 2017 a 2018 (recibieron 2+1 con inicio en septiembre de 2015, por lo que la cobertura fue parcial) todavía se hace muy patente el impacto, detectándose un descenso en la incidencia del 57 % (26-75 %) respecto a la esperada para esa edad.
- La efectividad estimada contra cepas teóricamente cubiertas por la vacuna es del 70,5 % y se calcula que se han evitado 277 casos

de EMI por MenB en los 3 años de iniciado el programa y, de forma destacable, sin detectarse problemas de seguridad (ni aumento en la incidencia de enfermedad de Kawasaki, ni convulsiones de ningún tipo).

Estos datos se resumen en el acta provisional de la reunión del JVCI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation), celebrada el 2 de octubre de 2019¹⁶¹.

La vacuna ha sido incluida también en los calendarios oficiales de Andorra, Austria, Irlanda, Italia, Lituania y San Marino en Europa y la región de Australia del Sur, siendo previsible que próximamente se pueda disponer de información de otros países, ayudando a resolver cuestiones sobre la vacuna que irán respondiéndose con el paso del tiempo¹⁶².

Vacunación frente al meningococo B en España

En España, el Ministerio de Sanidad estableció en abril de 2014 las indicaciones de financiación de las vacunas, modificadas en enero de 2015¹⁶³ y desde 2018, aplicables a ambas vacunas disponibles (con sus variaciones según edad):

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

Sin embargo, desoyendo los acuerdos tomados a nivel nacional, dos han sido las comunidades autónomas que han iniciado la vacunación sistemática con 4CMenB en lactantes con pautas 2+1: Castilla y León (inicio en junio de 2019)¹⁶⁴ y Canarias (comenzó en octubre de 2019)¹⁶⁵. Será interesante conocer la evolución de la EMI por MenB en estos territorios en los próximos años, lo cual esperamos que ayude a generalizar esta medida, con el fin de evitar terribles situaciones de inequidad a nivel nacional.

Incertidumbres en torno a la inclusión de vacunas meningocócicas de serogrupo B en calendarios oficiales

Al tratarse de preparados que han sido fabricados siguiendo una tecnología novedosa, existen aún algunos interrogantes en torno al uso de vacunas proteicas de MenB de forma sistemática, a saber:

- Se desconoce la efectividad real de ambas vacunas en distintos países, ya que influyen factores como los serotipos circulantes de MenB, factores sociales, demográficos o algunos relacionados con la predisposición genética a adquirir EMI. Los datos con los que contamos parten de ensayos in vitro (MATS, MEASURE) o procedentes de otros países (Reino Unido), los cuales, desde luego, son prometedores.
- No se conoce a ciencia cierta la perdurabilidad de la protección que generan, aunque existen estudios que han demostrado la persistencia de títulos de anticuerpos bactericidas 7,5 años después en adolescentes de 11 a 17 años vacunados con dos dosis de 4CMenB¹⁶⁶ y una respuesta robusta al refuerzo hasta 4 años después de dos dosis de fHbp¹⁶⁷.
- Los estudios realizados hasta ahora refuerzan la idea de que provocan un escaso impacto en la colonización nasofaríngea por MenB de los vacunados¹⁶⁸ (resultados aún no publicados), por lo que no es esperable la generación de protección indirecta o inmunidad de grupo que sí han demostrado otras vacunas meningocócicas (conjugadas). Aún así, hay grupos de investigación, como el de la Universidad de Bristol, liderado por el profesor Adam Finn, que están investigando la posibilidad de que un descenso en la densidad de la colonización nasofaríngea por MenB en individuos vacunados pudiera tener un impacto en la epidemiología a nivel poblacional.
- Su precio es elevado, lo cual, junto a su baja incidencia, provoca que los análisis de coste/utilidad arrojen un gasto por AVAC que la mayoría de las comunidades autónomas no están dispuestas a asumir. En un informe recientemente publicado en el portal del Grupo Evalmed, los autores hacen una evaluación de diversos estudios aproximándose a la metodología GRADE y estiman que para nuestro país, el NNV (número de individuos que habría que vacunar para evitar un caso de EMI por MenB) asciende a 19 729 (IC 95 %: 13 810 a

55 240)¹⁶⁹, aunque hay que decir que cometen errores metodológicos importantes y obvian información no publicada, tal y como se pone de manifiesto en un artículo de revisión publicado en Evidencias de Pediatría, donde se hace una valoración crítica de dicho informe¹⁷⁰.

Aspectos favorables para la inclusión de vacunas meningocócicas de serogrupo B en España

Sin embargo, a pesar de no poder negar las incertidumbres existentes en cuanto al uso sistemático de vacunas contra MenB, conviene hacer ver los aspectos favorables que llevan al CAV-AEP a recomendar el uso de 4CMenB a nivel poblacional para todos los lactantes desde los 3 meses:

- Como ya se ha comentado, a pesar del ascenso continuo en la incidencia de EMI por serogrupos W e Y en los últimos años, MenB sigue siendo el principal productor de EMI en la infancia, en especial en los menores de 1 año.
 - La única experiencia poblacional comunicada hasta ahora, la de Reino Unido, arroja resultados muy prometedores, habiéndose observado un importante impacto en la reducción de la incidencia de EMI por MenB en todas las cohortes vacunadas, como ya se ha comentado anteriormente en este documento¹⁴³. Por otro lado, en un estudio de casos y controles a nivel nacional que se está llevando a cabo en Portugal se han obtenido resultados similares a los de los ingleses, siendo inminente su publicación oficial.
 - En el seguimiento a 3 años del programa vacunal de Reino Unido, no hay evidencia de que haya habido un aumento en la frecuencia de aparición de efectos adversos graves como la enfermedad de Kawasaki o las convulsiones de cualquier tipo. El único aspecto relevante en torno a la seguridad de la vacuna 4CMenB y sus efectos adversos, tiene que ver con el aumento de las visitas a consultas de AP y a servicios de urgencias hospitalarios por causa de la fiebre generada tras la vacunación, hecho que ha sido valorado por los propios responsables del programa como “poco importante”, teniendo en cuenta que vacunan a más de 800 000 lactantes al año. Dicho efecto, además, se ha atenuado con el uso profiláctico de paracetamol por parte de la población. Sin embargo, la fiebre posvacunal no parece resultar un gran problema en nuestro medio, haciendo innecesario, incluso, el uso de dicho antipirético
- como profilaxis de forma masiva.
- Como la misma OMS reconoce, resulta de suma importancia la percepción de la enfermedad que tengan el individuo, la población general y los sanitarios encargados de tratar a los enfermos de EMI¹⁴². Se trata de una enfermedad que mata en horas a individuos (con frecuencia pequeños lactantes) previamente sanos, fácilmente transmisible y, en sus inicios, indistinguible de un cuadro vírico banal. Todo ello genera alarma en la sociedad y, cuando surge un caso en una población determinada, se multiplican las visitas a los servicios de urgencias o a las consultas de Pediatría de AP por miedo al contagio, al tiempo que se emplean antimicrobianos en régimen de profilaxis a todos los contactos, habitualmente en demasía y con un hipotético impacto (no medido, por cierto) en la aparición de resistencias bacterianas a los antibióticos.
 - Los pacientes con EMI frecuentemente debutan con un síndrome febril sin foco y buen estado general. Son pacientes que escapan a los protocolos de manejo del lactante febril sin foco, ya que, o bien no cumplirán criterios para solicitar pruebas complementarias, o empeorarán tan rápido que no habrá manera de detectarlos antes de que se desencadene la respuesta inflamatoria sistémica. Esto lo saben los profesionales dedicados a la Pediatría y es muy probable que, tras la aparición de un caso de EMI, se soliciten más pruebas complementarias a lactantes a los que no se les debería solicitar por protocolo, por temor a que se escape un nuevo caso de EMI. Este hecho tampoco se ha medido convenientemente en nuestro país, ni se incluye en los análisis de coste-utilidad efectuados por las autoridades sanitarias competentes.
 - Si bien es comprensible que el coste de financiar una vacuna de precio elevado para proteger de una enfermedad infrecuente pueda ser inasumible para el Sistema Nacional de Salud (SNS), también es inaceptable que el porcentaje del gasto sanitario público dedicado a vacunas sea tan despreciable (0,3 % en 2015)¹⁷¹. A los pediatras no nos gusta la inequidad y entendemos que, aparte de la financiación privada (personal de cada familia), existen otras opciones basadas en la renta que se utilizan a diario para la financiación parcial a cargo del SNS de otros medicamentos y que podrían ser también aplicables a vacunas como

la de MenB, buscando una mayor equidad según el poder adquisitivo del individuo.

- España, con sus altas coberturas vacunales, se antoja un escenario perfecto para arrojar conocimiento al mundo sobre el impacto en la prevención de EMI por MenB mediante el uso sistemático de vacunas. Tradicionalmente, en nuestro país siempre se ha tomado una actitud pasiva en este sentido, evitando estrategias que puedan generar conocimiento y casi siempre copiando modelos o experiencias de otros países, en lugar de liderar propuestas originales desde nuestro país.
- En pleno siglo XXI, la eliminación de nuestro territorio de una enfermedad tan terrible como la EMI debería ser una prioridad de Salud Pública.

Como conclusión, y asumiendo la existencia de algunas incertidumbres esperables en cualquier vacuna de reciente creación, el CAV-AEP considera que existen datos de impacto y seguridad suficientes como para considerar a 4CMenB como una vacuna recomendable para todos los lactantes, el grupo de edad con mayor tasa de EMI, siguiendo una pauta 2+1 con inicio a los 2 meses. El muy escaso número de casos de EMI por MenB en población adolescente española¹⁴⁴ y el que aún no se haya demostrado impacto de estas vacunas en la colonización nasofaríngea¹⁶⁸, motivo epidemiológico principal para vacunar a esta edad, hacen que la recomendación del CAV-AEP con respecto al uso de vacunas MenB en otras edades, incluida la adolescencia, se haga exclusivamente para mejorar la protección personal contra EMI y como recomendación individual.



Bibliografía

141. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Enfermedad meningocócica, finalización de la temporada 2017-2018.
142. Organización Mundial de la Salud. Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos. [Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización. De la decisión a la implementación y el monitoreo.](#) Abril 2014. [Consultado 30 diciembre 2019].
143. Ladhani S. Meningococcal protein vaccines – where next? In: Prevention of meningococcal disease – The way forward. ESPID Symposium, May 9. 37th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. 2019, May 6-11, Ljubljana, Slovenia.
144. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Informe semanal de vigilancia. [Enfermedad meningocócica, semana 46 de 2019.](#) [Consultado 30 diciembre 2019].
145. CAV-AEP. [Fichas técnicas de vacunas frente al meningococo B.](#) CAV-AEP [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].
146. Finne J, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet.* 1983;322:355-7.
147. 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;30(Suppl 2):B87-97.
148. Food and Drug Administration. [Trumenba.](#) [Consultado 30 diciembre 2019].
149. European Medicines Agency. [Trumenba.](#) [Consultado 30 diciembre 2019].
150. Martín-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, *et al.* Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *J Infect.* 2018;76:258-69.
151. European Medicines Agency. [Bexsero.](#) [Consultado 05 mayo 2020].
152. 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.
153. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant's vaccinations according to different

- immunization schedules. *JAMA*. 2012;307:573-82.
154. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, *et al*. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017;35:395-402.
 155. 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.
 156. Parikh SR, Newbold L, Slater S, Stella M, Moschioni M, Lucidarme J, *et al*. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:754-62.
 157. Abad R, Vázquez J. Should we continue to monitor 4CMenB coverage with MATS? *Lancet Infect Dis*. 2017;17:681-83.
 158. Public Health England (PHE). [Introduction of MenB immunisation for infants. Introduction from September 2015](#). 22 June 2015. [Consultado 30 diciembre 2019].
 159. Martín-Torres F, Safadi M, Martínez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY, *et al*. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017;35:3548-57.
 160. 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.
 161. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. [Minute of the meeting held on 02 October 2019](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
 162. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 5):S103-S112.
 163. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B. [Información para profesionales sanitarios](#). Grupo de Trabajo de MenB. 30 de marzo de 2016. [Consultado 30 diciembre 2019].
 164. Boletín Oficial de Castilla y León, [25 de abril de 2019, núm 78, pág 20762](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
 165. Boletín Oficial de Canarias, [3 de julio de 2019, núm 126, pág 3325](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
 166. Watson PS, Novy P, Bekkat-Berkani R, Strubbe F, Banzhoff A. Optimizing the timing of 4CMenB vaccination in adolescents and young adults based on immune persistence and booster response data. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(4):343-52.
 167. Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Maguire JD, Eiden JJ, *et al*. ESPID 2019. [Antibody persistence up to 26 months after booster dosing in adolescents 4 years following a 2- and 3-dose primary vaccination series of MenB-fHbp](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
 168. Marshall H. What has the South Australia Carriage Study taught us? En Prevention of meningococcal disease – The way forward ESPID Symposium, May 9. 37th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. 2019, May 6-11, Ljubljana, Slovenia.
 169. Cara Rodríguez M, Sánchez Robles GA. [Revisión GRADE de Ensayos Clínicos y Estudios de Cohortes que contienen resultados en salud con vacunas contra meningococo B, administradas a niños de 0 a 12 meses de edad](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
 170. Ochoa Sangrador C, Molina Arias M, Ortega Páez E. [La vacuna frente a meningococo serogrupo B parece reducir el riesgo de enfermedad invasiva aunque su impacto es pequeño](#). *Evid Pediatr*. 2019;15:32.
 171. Deloitte. [Las vacunas en España. Situación actual y perspectivas de futuro](#), noviembre 2017. [Consultado 30 diciembre 2019].



TABLA 4

Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B

Población	Edad	Dosis	Intervalos	Dosis de refuerzo	N.º total de dosis
Lactantes	2-5 meses	3 ^a	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12-15 meses de edad, al menos, 6 meses después de la última dosis de primovacunación ^{b,c}	4
		2	No menos de 2 meses		3
Lactantes y niños	6-11 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el 2º año de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la primovacunación y la dosis de refuerzo ^{b,c}	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 ^{b,c}	3
Niños, adolescentes y adultos	2-50 años ^d	2	No menos de 1 mes	No se ha establecido ^c	2

Fuente: Ficha técnica de Bexsero aprobada por la EMA

^a 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

^b En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad (pero siguiendo el axioma de que no hay intervalos máximos entre dosis de vacunas, se puede administrar en cualquier momento a partir de los 24 meses de edad)

^c La necesidad y el plazo de otras dosis de refuerzo no han sido determinados

^d No hay datos sobre adultos mayores de 50 años



VACUNACIÓN FRENTE A LOS MENINGOCOCOS C Y ACWY

Recomendación 2020

Se recomienda mantener la vacunación frente al meningococo C a los 4 meses. Dada la incidencia ascendente de los serogrupos W e Y en España, el CAV-AEP recomienda sustituir la dosis de vacuna MenC de los 12 meses por la vacuna tetravalente MenACWY. Es primordial que, en caso de no recibir esta vacuna, se asegure la dosis monovalente de MenC. Se mantiene la indicación de vacuna MenACWY a los adolescentes, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 18 años, así como a los mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo de enfermedad meningocócica invasora (EMI) o que viajen a países de elevada incidencia.



Meningococo C

La efectividad de la vacuna monovalente de MenC ha sido ampliamente demostrada a lo largo de los años¹⁷². En 2017, los ECDC notificaron un total de 485 casos de EMI por serogrupo C, lo que supone un 16 % del total de casos¹⁷³. En España, la elevada cobertura vacunal, 97,7 % en primovacunación y 89,7 % en el primer refuerzo a los 12 meses¹⁷⁴, es la principal causa del bajo nivel de incidencia de EMI por serogrupo C, aunque en las últimas dos temporadas se ha registrado un pequeño repunte de casos, especialmente en personas mayores de 45 años. Según los últimos datos disponibles en la red del Centro Nacional de Epidemiología (CNE)¹⁷⁵, la tasa de EMI por serogrupo C en España en la temporada 2018-2019 fue de 0,08 casos/100 000 habitantes¹⁷⁵, similar a la temporada previa, y con una letalidad del 13,9 %, porcentaje que ha de ser interpretado con cautela, dada la baja cifra de casos comunicados. El CAV-AEP recomienda mantener la vacuna MenC-TT a los 4 meses, y sustituir la dosis de los 12 meses por MenACWY.

Meningococos ACWY

A partir del año 2000, se ha producido un aumento notable en la incidencia de EMI por serogrupos W e Y en muchos países del mundo, especialmente por un complejo clonal del serogrupo W (ST-11cc)¹⁷⁶. Ante esta situación, un número creciente de países ha decidido modificar su pauta de vacunación antimeningocócica. En Holanda y Australia se ha sustituido la dosis de los 14 meses y se ha añadido la vacuna en adolescentes. En Suiza se han sustituido las dos dosis de MenC, a los 2 y a los 12 años. Se ha incluido también la vacuna MenACWY en países americanos como EE. UU., Canadá, Chile y Argentina¹⁷⁷. Reino Unido introdujo en el calendario financiado la vacuna tetravalente MenACWY en septiembre de 2015, en sustitución de la dosis de MenC de los 13-15 años. Ya en la temporada 2017-2018 observaron por vez primera un descenso generalizado de EMI por

serogrupo W, tras un progresivo incremento de casos especialmente desde 2009. Según los últimos datos publicados por el Public Health England sobre la EMI en la temporada 2018-2019, con una cobertura vacunal del 86,2 %, la incidencia de EMI por serogrupo W en Inglaterra ha descendido un 42 % y un 33 % la causada por serogrupo Y¹⁷⁸. Entre los menores de 15 años han registrado 185 casos de EMI, correspondiendo al serogrupo W el 12,4 % y al Y el 3,2 % de los casos. El PHE ha identificado un impacto evidente del programa de vacunación con 4CMenB sobre el descenso de casos de EMI por serogrupo W en niños pequeños¹⁷⁹.

En España empezó a detectarse desde 2015 un aumento en la incidencia de EMI por serogrupos W e Y¹⁸⁰. Según los datos más recientes publicados por el CNE (Instituto de Salud Carlos III)¹⁷⁵ sobre la enfermedad meningocócica, entre las semanas 41/2018 y 40/2019 se han registrado 83 casos de EMI por serogrupo W (tasa de incidencia 0,18/100 000) y 49 por Y (tasa 0,10/100 000). En la temporada previa hubo 56 casos por serogrupo W (tasa 0,12) y 37 por Y (tasa 0,08). En la distribución por edades, la mayor incidencia de EMI por serogrupos W e Y se registra en mayores de 55 años, y llama la atención los 5 casos de enfermedad por W en menores de 1 año (tasa 1,33), frente a 1 solo caso en la temporada anterior.

Con los datos aportados por el CNE, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud publicó en marzo de 2019 un documento con las recomendaciones de vacunación frente a la EMI. En relación con la vacunación MenACWY, teniendo en cuenta las características de la transmisión del meningococo, la situación epidemiológica de la EMI en los últimos años, el conocimiento actual sobre la efectividad de las vacunas conjugadas y la persistencia de la protección, la Comisión consideró prioritaria la vacunación de adolescentes y decidió sustituir la vacunación MenC de los 12 años por vacunas MenACWY. De esta manera esperan obtener impacto directo en este grupo de

edad y una duración de la protección, al menos, hasta los 17-18 años, cuando la transmisión del meningococo es mayor. Simultáneamente, se realizará una vacunación de rescate de todos los adolescentes de 13 a 18 años de edad, en todas las CC. AA., y a lo largo de 2-3 años, con la finalidad de tener impacto epidemiológico lo antes posible¹⁸¹. La Comisión de Salud Pública decidió no sustituir la dosis de MenC de los 12 meses por MenACWY al no observar una tendencia clara en la evolución de la EMI por estos serogrupos en la población infantil. Consideran, sin embargo, que la realidad epidemiológica puede cambiar y, si se detectara un cambio en la tendencia de la enfermedad en estas edades, antes de establecerse inmunidad de grupo, estaría justificado ese cambio. Por su parte, las comunidades de Castilla y León en 2019¹⁶⁴ y Andalucía en 2020¹⁸² han incluido la vacuna MenACWY en el calendario oficial de vacunación a los 12 meses y a los 12 años.

En España existen dos vacunas antimeningocócicas tetravalentes. La indicación de ambas vacunas es la inmunización activa en niños, adolescentes y adultos frente a EMI causada por *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W e Y. Difieren en la edad mínima de administración, que es de 6 semanas de vida para Nimenrix¹⁸³ y 2 años para Menveo¹⁸⁴. Las características de ambas vacunas se exponen en la [Tabla 5](#), y las pautas de vacunación de MenACWY en la [Tabla 6](#). En febrero de 2019, la EMA autorizó un cambio en la posología de la vacuna MenACWY-TT, aceptando el uso de una única dosis en primovacuna a partir de los 6 meses de edad¹⁸⁵. Esta modificación se basa en los resultados de un estudio que demuestra que la inmunogenicidad conseguida con esta pauta de primovacuna es similar a la obtenida con 3 dosis (2-4-6 meses)¹⁸⁶. Este cambio permite ampliar la protección individual de los lactantes frente a la EMI causada por estos serogrupos.

Existen estudios que demuestran persistencia de anticuerpos protectores a los 5 años de la vacunación con MenACWY-CRM¹⁸⁷. Con respecto a MenACWY-TT,

los últimos estudios muestran que a los 10 años de la vacunación persisten títulos protectores de anticuerpos¹⁸⁸. Ambas vacunas son compatibles con el resto de las vacunas de calendario.

El CAV-AEP apoya la sustitución de la vacuna MenC por MenACWY en la adolescencia, y recomienda sustituir también la dosis de MenC de los 12 meses, considerando la existencia de casos de EMI por estos serogrupos en niños menores de 5 años, tendencia que podría seguir incrementándose en los próximos años. Esta vacuna conferiría una protección individual adicional frente a la enfermedad meningocócica. Existe evidencia científica suficiente para considerar que la vacuna MenACWY es inmunógena cuando se administra en primovacuna a los 12 meses de edad, y genera una respuesta protectora potente¹⁸⁹. Diversos estudios han demostrado la no inferioridad de la protección conferida por esta vacuna frente al serogrupo C^{190,191}. Es primordial que, en el caso de no recibir la vacuna MenACWY, se asegure la dosis monovalente de MenC a esta edad.

Igualmente, el CAV-AEP¹⁹² recomienda la administración de MenACWY en los mayores de 6 semanas de edad con factores de riesgo o que viajen a países de elevada incidencia de estos serogrupos. Se consideran factores de riesgo aumentado de sufrir EMI:

- Asplenia anatómica o funcional.
- Déficit de factores del complemento.
- Tratamiento con eculizumab.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Infección por VIH.
- Episodio previo de EMI por cualquier serogrupo.
- Contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y.

Con carácter individual, los niños en edades menores de los 12 meses y entre 1 y 12 años pueden verse beneficiados también con esta vacuna, aumentando así su protección antimeningocócica.



Bibliografía

172. Grupo de trabajo MenC, 2012. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C](#). Enero de 2013. [Consultado 30 diciembre 2019].
173. European Centre for Disease Prevention and Control. [Invasive meningococcal disease-Annual Epidemiological Report for 2017](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
174. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. España 2008-2018](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
175. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

- Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. [Enfermedad meningocócica, finalización de la temporada 2018-2019](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
176. Krone M, Gray S, Abad R, Skoczynska A, Stefanelli P, van der Ende A, *et al.* Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill.* 2019;24:pii=1800245.
177. Borrow R, Alarcon P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, *et al.* The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:313-28.
178. Public Health England. [Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2018 to 2019](#). Health Protection Report. 2019;13:38. [Consultado 30 diciembre 2019].
179. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. [Minute of the meeting held on 02 October 2019](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
180. Abad R, Vázquez J. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect.* 2016;73:296-7.
181. Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva](#). Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. [Consultado 30 diciembre 2019].
182. Junta de Andalucía. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. [Nota informativa sobre la vacunación conjugada frente a meningococo ACWY en el calendario de vacunación sistemática infantil de Andalucía](#). Mayo de 2019. [Consultado 30 diciembre 2019].
183. Ficha técnica. [Nimenrix](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
184. Ficha técnica. [Menveo](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
185. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). [Final agenda for the meeting on 25-28 February 2019](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
186. Dbaibo G, Tinoco Favila JC, Traskine M, Jastorff A, Van der Wielen M. Immunogenicity and safety of MenACWY-TT, a meningococcal conjugate vaccine, co-administered with routine childhood vaccine in healthy infants: A phase III, randomized study. *Vaccine.* 2018;36:4102-11.
187. Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, Han L, Smolenov I. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1300-10.
188. Peyrani P, Webber C, Van Der Wielen M, Cheuvart B, De Schrevel N, Bianco V, *et al.* [Antibody persistence up to 10 years after MenACWY-TT vaccine administration and immunogenicity of a booster dose in adolescents and young adults](#). 37th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Eslovenia, 2019. [Consultado 30 diciembre 2019].
189. Presa J, Findlow J, Vojcic J, Williams S, Serra L. Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review. *Infect Dis Ther.* 2019;8:307-33.
190. Merino JM, Carmona A, Horn M, Pérez XM, Otero MD, Marés J, *et al.* Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:e98-107.
191. Findlow J, Knuf M. Immunogenicity and safety of meningococcal group A, C, W and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: review of clinical and real-world evidence. *Future Microbiol.* 2019;14:563-80.
192. Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP). [Meningococos](#). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; may/2019. [Consultado 30 diciembre 2019].





TABLA 5		
Vacunas antimeningocócicas tetravalentes disponibles en España		
Nombre comercial (laboratorio)	Principio activo	Proteína transportadora
Menveo (GSK)	10 µg oligosacárido capsular del grupo A 5 µg oligosacárido capsular de los grupos C, W e Y	16,7-33 µg CRM197 (A), 7,1-12,5 µg CRM197 (C), 3,3-8,3 µg CRM197 (W) y 5,6-10 µg CRM197 (Y)
Nimenrix (Pfizer)	5 µg polisacárido capsular de los grupos A, C, W e Y	44 µg toxoide tetánico



TABLA 6				
Pautas de vacunación con MenACWY				
Vacuna	Edad	N.º dosis	Primovacación	Dosis de refuerzo
Menveo	≥2 años	1	1 dosis	En <10 años aplicar 1 dosis seguida de otra después de los 10 años En >10 años una sola dosis
Nimenrix	6 semanas- 5 meses	3	2 dosis separadas 2 meses	1 refuerzo a los 12 meses
	6-11 meses	2	1 dosis	1 refuerzo a los 12 meses
	≥12 meses	1	1 dosis	En <10 años aplicar 1 dosis seguida de otra después de los 10 años En >10 años una sola dosis



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

Recomendación 2020

Se recomienda la administración sistemática de la 1ª dosis de SRP a los 12 meses de vida y la 2ª a los 3-4 años de edad para la corrección precoz de posibles fallos vacunales primarios. En caso necesario, un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas asegura una correcta inmunización. La segunda dosis puede administrarse en forma de tetravírica (SRPV).



Sarampión

Según los datos de vigilancia de sarampión en el mundo, publicados por la OMS en noviembre de 2019, en los primeros once meses de 2019 el número de casos (413 308) triplica la cifra del mismo periodo de 2018, el incremento acontece en las 6 regiones de la OMS¹⁹³.

La prevalencia de sarampión en la Región Europea de la OMS continúa aumentando, existe un incremento continuado desde 2017, alejando el objetivo marcado de conseguir la eliminación en esta región en 2020, objetivo que previamente se había marcado para 2015¹⁹⁴. Del 1 de octubre de 2018 al 30 de septiembre de 2019, 30 de los Estados miembros de la UE/EEE notificaron 13 331 casos de sarampión (25,7 casos/millón de habitantes), ningún país comunicó cero casos durante este período. Los países con mayor incidencia fueron Francia (2699), Italia (1811) y Polonia (1582) representando respectivamente, el 20 %, el 14 % y el 12 %, de todos los casos; las mayores tasas por millón corresponden a Lituania (305,1), Bulgaria (166,7) y Eslovaquia (77,7). El 28 % de los casos acontecieron en niños menores de 5 años, con mayor incidencia en menores de 1 año (276,8 casos por millón) y en niños de 1 a 4 años (104,1 casos por millón). Respecto al estado vacunal de los casos, el 71 % no estaban vacunados y el 18 % solo con una dosis¹⁹⁵.

En España, según cifras del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, durante 2019 hasta la semana 50 se han notificado 279 casos, número que supera al total del año previo, 220 casos, los casos son importados o relacionados con estos¹⁹⁶.

El sarampión continúa aumentando en Europa porque la cobertura vacunal en muchos países es subóptima. Se estima que, en el mundo, la cobertura global de la primera dosis de vacuna es del 86 % y para la segunda dosis del 69 %, aún lejos del umbral del 95 % propuesto como objetivo por la OMS para conseguir la erradicación, tan solo 5 países de la UE comunicaron, al menos, el 95 % de cobertura con dos dosis en 2018¹⁹⁵.

Contribuye también a esta situación la comprobada deficiente inmunidad frente al sarampión en niños europeos de 5 a 9 meses de edad, debido a la menor y menos duradera recepción de anticuerpos de las madres vacunadas, respecto a las que padecieron la enfermedad natural^{197,198}, así como la susceptibilidad a la misma de muchos preescolares que recibieron una única dosis a los 12 meses (también ocurre con parotiditis y rubeola)¹⁹⁹.

En España las coberturas de vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis (SRP) desde 2008 se mantienen por encima del 95 % para la 1ª dosis y ligeramente por debajo del 95 % para la 2ª dosis, en el 2018 la cobertura global de la triple vírica a los 12 meses fue del 97,1 %, con solo dos comunidades ligeramente por debajo, Cantabria (93,9 %) y Cataluña (94,1 %), mientras que para la segunda dosis fue del 94,1%, por lo que no debemos bajar la guardia sobre todo con esta 2ª dosis¹⁷⁴.

La tendencia descendente de la incidencia de la enfermedad tras la consolidación de la vacunación se vio interrumpida a partir de 2010, por la irrupción de brotes de la enfermedad en distintas CC. AA., algunos de ellos extensos. En todos los brotes se identificó transmisión nosocomial. Entre octubre de 2018 y septiembre de 2019, en España se han declarado a los ECDC (256) casos, de los que se confirmaron (236), con una incidencia de 5,5 casos/millón de habitantes¹⁹⁵.

En 2018 Reino Unido, Grecia, Albania y República Checa perdieron el estatus de “países libres de sarampión”. España pasó a formar parte de los países en los que se ha eliminado el sarampión autóctono en septiembre de 2017²⁰⁰ y esta situación se mantiene en 2019²⁰¹.

Fuera del contexto europeo, en 2019 se constata la existencia de ondas epidémicas y brotes en todas las regiones de la OMS, con un incremento del número de casos del 700 % en África, 100 % en el Mediterráneo este, 70 % en América y 40 % en Asia y Pacífico oeste¹⁹³.

Rubeola

En Europa los casos confirmados de rubeola van en descenso en la mayoría de los países, desde el 1 de octubre de 2018 al 30 de septiembre de 2019, se comunicaron 420 casos en 10 de los Estados miembros de la UE/EEE, 44 de los cuales, fueron confirmados por laboratorio. 18 países no informaron casos durante este período de 12 meses. El 76 % de casos se notificaron en Polonia (321) con una tasa de 8,4 casos por millón de habitantes, por encima del promedio de la UE/EEE 1,0 casos por millón de habitantes. La mayor carga fue en niños, con 91 (28 %) casos en niños de 1 a 4 años, 88 (27 %) casos en niños de 5 a 9 años y 47 (15 %) casos en bebés menores de un año. No se informaron muertes atribuibles a la rubeola durante el período de 12 meses¹⁹⁵.

En España, desde el año 2013 ha desaparecido el patrón estacional, los casos son esporádicos y del 1 de octubre de 2018 al 30 de septiembre de 2019, se han notificado 12 casos, 9 confirmados por laboratorio, lo que supone una tasa de 0,3 casos/millón de habitantes, no se ha notificado ningún brote, ni ningún caso de rubeola congénita^{195,196}.

Parotiditis

La menor persistencia de los anticuerpos maternos frente a la parotiditis transmitidos por las madres vacunadas, respecto a las que padecieron la enfermedad^{197,198} es un factor contributivo a la persistencia de brotes epidémicos. Sin embargo, en este caso suelen tener un valor más determinante la relajación en el cumplimiento de los calendarios de vacunaciones, la pérdida de la actividad vacunal con el tiempo y, ocasionalmente, las propias características de las cepas vacunales. En España, los brotes siguen ocurriendo sobre todo en adultos jóvenes vacunados entre 1993 y 1999²⁰², cuando se empleó masivamente una vacuna SRP cuyo componente antiparotiditis, la cepa Rubini, ofrecía una efectividad prácticamente nula en condiciones epidémicas²⁰³. La propia cepa Jeryl Lynn, incluida en las vacunas actuales, parece mostrar una menor efectividad con el tiempo y en estas situaciones^{204,205}. Asimismo, la circulación mayoritaria del genotipo G1 puede contribuir a explicar la persistencia de circulación viral²⁰². 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 enfermedad²⁰⁵.

Según fuentes del ECDC, en el año 2016 se declararon en la UE 14 795 casos de parotiditis²⁰⁶. En España ha

persistido la aparición de ondas de la enfermedad cada 3 a 5 años, significando que el virus causal sigue circulando en la comunidad, la mayor parte de los casos declarados en nuestro país corresponden a individuos de más de 15 años. A lo largo de 2019 los 10 079 casos notificados hasta la semana 47 superan claramente a los casos notificados durante todo el año 2018¹⁹⁶.

Vacuna triple vírica y tetravírica: recomendaciones

El CAV-AEP recomienda que la 1ª 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 centroeuropeos²⁰⁷. La vacuna SRP, compuesta por virus hiperatenuados frente a sarampión, rubeola y parotiditis, es altamente inmunógena. Actualmente, en España, se dispone de dos presentaciones: Priorix, de GSK, y MMRVaxpro, de MSD, indicadas a partir del año de vida, pero autorizadas a partir de los 9 meses para cuando se requiera una protección más temprana.

Tras la administración de una dosis a los 12 meses se alcanzan tasas de seroconversión de alrededor del 96 % para el sarampión, del 94 % para parotiditis y superiores al 95 % para la rubeola. Después de la administración de la 2ª dosis se aproximan al 100 %²⁰⁸. Esta 2ª 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 2ª dosis entre los 3 y 4 años 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 edad¹⁷⁴. Secundariamente, evita potenciales gastos de recursos públicos a los que obliga una corrección de posibles incumplimientos²⁰⁹.

Se puede valorar la edad de la administración de la segunda dosis a los 24 meses, para reducir el riesgo de contagio de niños no vacunados o incompletamente vacunados, logísticamente es un problema, pero puede que sea recomendable dada la situación epidemiológica actual.

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

fuentes de bolsas de personas susceptibles y al propio personal sanitario.

Cuando por motivos epidemiológicos sea preciso vacunar a lactantes menores de 12 meses, se puede administrar la vacuna SRP entre los 6 y los 11 meses de vida, pero en este caso es necesario aplicar posteriormente 2 dosis de vacuna a partir de los 12 meses de edad, con un intervalo mínimo de 4 semanas (como en condiciones estándar). La vacuna SRP se puede emplear como profilaxis posexposición del sarampión, siempre que se administre en un plazo inferior a las 72 horas desde el contacto²¹⁰.

Vacuna tetravérica (SRPV)

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

Aunque el uso de la vacuna tetravérica (SRPV) está

admitido desde los 12 meses de edad, dada la mayor frecuencia de convulsiones febriles cuando se administra por debajo de los 2 años, el ACIP recomienda administrar los dos preparados por separado (SRP y varicela) hasta dicha edad²¹¹.

La segunda dosis de la serie podría administrarse en forma de SRPV. Actualmente, Aragón, Baleares, Canarias, Castilla y León, Castilla la Mancha, Galicia, Murcia, La Rioja y Valencia ya aplican la 2ª dosis de los calendarios con vacuna tetravérica, y aunque aún es pronto para valorar el efecto sobre el aumento de las coberturas, todas las comunidades implicadas han mejorado sustancialmente sus cifras¹⁷⁴.

La SRPV no debe administrarse si hay alteraciones de la inmunidad, como ocurre con las vacunas que la componen por separado.

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



Bibliografía

193. World Health Organization (WHO). [EpiData de la OMS](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
194. WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. [Consultado 30 diciembre 2019]. Global measles and rubella. Strategic plan, 2012-2020
195. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [Monthly measles and rubella monitoring reports](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
196. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. [Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Semana 47/2019](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
197. Leuridan E, Sabbe M, Van Damme P. Measles outbreak in Europe: Susceptibility of infants too young to be immunized. *Vaccine*. 2012;30:5905-59.
198. Cilleruelo MJ, Fernández-García A, Villaverde S, Echevarría J, Marín MA, Sanz JC, *et al*. [Duration of immunity to measles, rubella and mumps during the first year of life](#). *Vaccine*. 2019;37:4164-71.
199. 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.
200. CAV-AEP. [España logra la “eliminación” del sarampión, según la OMS](#). CAV-AEP noticias, 29 de septiembre de 2017 [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].
201. CAV-AEP. [España mantiene el estatus de país que ha eliminado el sarampión, pero otros países europeos no](#). CAV-AEP noticias, 1 de septiembre de 2019 [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].
202. Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP). [Parotiditis](#). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2018. [Consultado 30 diciembre 2019].
203. Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM. Mumps outbreaks in Canada and the United States. Time for new thinking on mumps vaccines. *Clin Infect Dis*. 2007;45:459-66.
204. Ladbury G, Ostendorf S, Waegemaekers T, van Binnendijk R, Boot H, Hahne 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.
205. 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.
206. European Centre for Disease Prevention and Control. [Mumps. Annual epidemiological report for 2016](#). Stockholm: ECDC; 2018. [Consultado 30 diciembre 2019].
207. European Centre for Disease Prevention and Control. [Immunisation schedules by target disease](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
208. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; 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.
209. 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.
210. Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP). [Vacunación profiláctica posexposición](#). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ago/2018]. [Consultado 30 diciembre 2019].
211. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine](#): recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Edición actualizada: 15/8/2019 . [Consultado 30 diciembre 2019].



VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

Recomendación 2020

Se recomienda la vacunación frente a la varicela en todos los niños con 2 dosis, a los 15 meses y a los 3-4 años de edad (la segunda dosis, puede administrarse en forma de vacuna combinada tetravérica). Se recomienda, además, la vacunación de rescate, con dos dosis, a todos los niños y adolescentes que no hayan padecido la enfermedad (o completar la pauta de 2 dosis cuando sea necesario).



La vacunación antivariélica se encuentra incluida en todas las CC. AA. desde el año 2016, siendo la pauta de dos dosis (a los 15 meses y a los 3-4 años)⁵. El tipo de vacunas que se administran dependen de cada comunidad autónoma, pudiendo ser éstas monocomponentes (V) (Varilrix y Varivax) o combinadas con triple vírica (SRPV) (tetravérica: Priorix-Tetra y ProQuad, solo disponible en farmacias esta última). La vacunación con SRPV mejora la cobertura y la satisfacción del acto vacunal al evitar una inyección. En España, La Rioja fue la primera comunidad en incorporar la vacuna tetravérica en el calendario vacunal en 2017²¹², siendo nueve CC. AA. las que la incorporan como segunda dosis en el año 2019²¹³.

Las vacunas SRPV tienen un perfil de efectividad y seguridad equiparables a la vacunación simultánea con las vacunas triple vírica y varicela por separado²¹⁴. Inicialmente se constató un riesgo mayor de convulsiones febriles en la primera dosis durante los días 7-10 tras la vacunación con SRPV 1,98 (IC 95 %: 1,43-2,73), es por ello que la primera dosis administrada al año de edad se hace con vacuna monocomponente de varicela y triple vírica²¹⁵. La vacunación con SRPV administradas en la dosis de refuerzo del segundo año de vida, presentan un leve incremento no significativo del riesgo de convulsión febril, siendo ésta más frecuente en población con factores de riesgo²¹⁶⁻²¹⁸.

La vacunación frente a la varicela ha demostrado una elevada efectividad, inmunogenicidad y seguridad²¹⁹. Tras su implementación en los calendarios sistemáticos infantiles en los distintos países, se ha objetivado una disminución de la carga de enfermedad. En nuestro país, la comunidad autónoma que la incorporó por primera vez fue Navarra en 2006²²⁰, obteniendo una efectividad del 96,8 % [IC 95 %: 96,3-97,2]. En Madrid tras la incorporación en calendario en 1 sola dosis, la efectividad fue del 99 % en los menores de 15 meses en el periodo de estudio 2007-2009²²¹. Esto mismo se observa en otros países europeos como Alemania²²², en la que siendo universal la vacunación desde 2004 e incorporándose una dosis de refuerzo en 2009, obtiene

una efectividad del 97,3 %^{222,223}. En Italia (Puglia) la efectividad frente a cualquier forma de enfermedad fue del 98,8 %, siendo de un 99 % para prevenir la enfermedad grave²²⁴. En EE. UU. donde existe una experiencia de más de 20 años, formando parte de los programas de inmunización desde 1996 con una dosis, y desde 2007 con dos dosis, se ha demostrado una efectividad del 92 %²²⁵, teniendo un elevado impacto en términos de mortalidad, con una reducción del 94 % en comparación con la era prevacunal y del 47 % tras la implementación de la segunda dosis²²⁶. En el estudio realizado en Navarra, se obtuvo una disminución de un 88 % de las hospitalizaciones²²⁰.

No se ha objetivado desplazamiento de la edad de presentación de la varicela tras la implementación de la vacuna en los calendarios²²⁷. En relación al herpes zóster (HZ) y la posibilidad de que la vacunación pudiera contribuir al incremento de éste, aún no se ha demostrado²¹⁴. Distintos estudios han encontrado un leve incremento de la incidencia de HZ, pero este ya se había observado previo a la vacunación de varicela^{228,229}, lo que obedece probablemente a los cambios en la población, cada vez más envejecida y con mayores comorbilidades. Modelos realizados en los que se contemplan los distintos escenarios de reactivación del virus de forma endógena o exógena, demuestran el carácter protector de la vacunación para el desarrollo posterior de un HZ²³⁰, siendo menos frecuente la aparición de HZ en personas vacunadas²³¹. En estudios observacionales se demuestra que el posible aumento de HZ ha sido menor del esperado desde la incorporación de la vacunación frente a varicela en los calendarios^{230,232,233}. En vacunados menores de 10 años de edad, la incidencia del herpes zóster (HZ) se ha reducido un 69 %²³⁴.

En Europa se ha estimado que la varicela, en un contexto sin vacunación, causaría 5,5 millones de casos, unas 20 000 hospitalizaciones y 80 fallecimientos cada año, teniendo mayor riesgo los recién nacidos e inmunodeprimidos²³⁵. Actualmente, 12 países (Alemania, Andorra, Austria, Chipre, Finlandia, Grecia, Hungría, Italia, Letonia, Luxemburgo

y República Checa, además de España) ofrecen la vacunación universal con 2 dosis, incluido el rescate en adolescentes y la vacunación de grupos de riesgo; En 9 de estos países (Alemania, Austria, Finlandia, Grecia, Italia, Letonia, Luxemburgo, Chipre y España) la vacunación forma parte del programa nacional de inmunización. En los demás países se vacuna a los adolescentes (Bélgica), a los grupos de riesgo (Reino Unido) o bien no hacen ninguna recomendación al respecto²³⁶. En 6 de los 12 países que incluyen la vacuna en calendario, está financiada, y en Italia y Letonia tiene el carácter de obligatoria^{237,238}. Otros países, como Bélgica²³⁹, Noruega²⁴⁰, Reino Unido²⁴¹ y Suecia²⁴² exploran el impacto de la enfermedad como paso previo a la toma en consideración de la oportunidad de la vacunación infantil.

Fuera de Europa, se ha incorporado también la vacunación frente a la varicela en los calendarios de muchos países en América, Asia, Oceanía como en Argentina, Brasil, Colombia, México, EE. UU., Canadá, Japón o Australia.

La pauta de vacunación para evitar cualquier tipo de enfermedad comprende 2 dosis, en niños de 12 o más meses de edad. La segunda dosis incrementa significativamente la efectividad vacunal^{223,225,243,244}. La duración de la inmunidad tras la vacunación no es bien conocida, además de que ello puede estar condicionado por la circulación de la enfermedad de forma salvaje en la población produciéndose refuerzos externos^{222,231}. Se ha comprobado que en los vacunados hay una disminución de los anticuerpos circulantes en los años siguientes a la vacunación²⁴⁵ pudiendo ser necesario refuerzos adicionales, que aún

ningún país ha implantado. 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 tampoco está del todo bien definido²⁰⁷. Los intervalos cortos comprendidos entre 1 y 3 meses o largos, de varios años, han demostrado hasta el momento tener efectividad similar. Las recomendaciones según fichas técnicas señalan un intervalo recomendado de entre 4 y 8 semanas, con un mínimo de 4 semanas entre las dosis para las vacunas monocomponentes, y de 4 semanas a 3 meses para las vacunas tetravíricas (3 meses mínimo cuando, eventualmente, la primera dosis de triple vírica se administra antes de los 12 meses de edad)¹⁴⁵.

Para reforzar la inmunidad frente a la varicela y de este modo evitar los casos de HZ que pudieran ser debidos a falta de inmunidad, algunos países han incorporado la vacunación frente al HZ en adultos; en España, la vacuna Zostavax (atenuada) está aprobada a partir de los 50 años pudiendo recibirla en la edad adulta y así existen algunas recomendaciones oficiales de uso en algunos grupos específicos como ocurre en Castilla y León desde 2015²⁴⁶. Una nueva vacuna recombinante, inactivada y adyuvada frente a HZ, Shingrix, que ha sido aprobada en 2017 por la FDA estadounidense²⁴⁷ y en marzo de 2018 por la EMA²⁴⁸, probablemente sustituirá con el tiempo a la vacuna atenuada de HZ.

Es imprescindible mantener la vigilancia epidemiológica de los casos de varicela, así como de la forma clínica HZ para conocer el impacto que está teniendo la vacunación.



Bibliografía

212. CAV-AEP. [La Rioja es la primera en usar una vacuna tetravírica](#). CAV-AEP noticias, 6 de octubre de 2017 [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2018].
213. CAV-AEP. [Calendarios de vacunación de las CC. AA. españolas. Junio 2018](#). CAV-AEP noticias, 25 de junio de 2018 [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].
214. Ma SJ, Li X, Xiong YQ, Yao A, Chen Q. Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children: A systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1721.
215. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, *et al*; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:e1-8.
216. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF. Use of combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(RR03):1-12.
217. Gvozdenovic E, Vetter V, Willame C, Rosillon D. Impact of history of febrile convulsions on the risk difference of febrile convulsions with the tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine: Post-hoc exploratory analysis of results

- from a matched-cohort study. *Vaccine*. 2018;36:5803-6.
218. Cashman P, Moberley S, Durrheim D. MMRV vaccine safety. *Vaccine*. 2019;37:3946.
219. Yin M, Xu X, Liang Y, Ni J. Effectiveness, immunogenicity and safety of one vs. two-dose varicella vaccination : a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17:351-62.
220. 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.
221. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo](#). Madrid, España:2015. [Consultado 30 diciembre 2018].
222. Rieck T, Feig M, van der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22:pii=30521.
223. 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.
224. Tafuri S, Fortunato F, Cappelli MG, Cozza V, Bechini A, Bonanni P, *et al*. Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006-2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:214-9.
225. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:e20153741.
226. Leung J, Marin M. Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era-United States, 1990-2016. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:2460-3.
227. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:902-5.
228. Marra F, Chong M, Najafzadeh M. Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis*. 2016;16:589.
229. 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.
230. Sauboin C, Holl K, Bonanni P, Gershon AA, Benninghoff B, Carryn S, *et al*. The impact of childhood varicella vaccination on the incidence of herpes zoster in the general population: modelling the effect of exogenous and endogenous varicella-zoster virus immunity boosting. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):126.
231. Baxter R, Ray P, Tran TN, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, *et al*. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2013;131:1-8
232. Wolfson LJ, Daniels VJ, Altland A, Black W, Huang W, Ou W. The impact of varicella vaccination on the incidence of varicella and Herpes Zoster in the United States: updated evidence from observational databases, 1991-2016. *Clin Infect Dis*. 2019.pii:ciz305.
233. Valente N, Cocchio S, Stefanati A, Baldovin T, Martinelli D, Prato R, *et al*. Temporal trends in herpes zoster-related hospitalizations in Italy, 2001-2013: differences between regions that have or have not implemented varicella vaccination. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:771-9.
234. Civen R, Marin M, Zhang J, Abraham A, Harpaz R, Mascola L, *et al*. Update on incidence of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. *Pediatric Infect Dis J*. 2016;35:1132-6.
235. Riera-Montes M, Bollaerts K, Heininger U, Hens N, Gabutti G, Gil A, *et al*. Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization. *BMC Infect Dis*. 2017;17:353.
236. Spoulou V, Alain S, Gabutti G, Giaquinto C, Liese J, Martinon-Torres F, *et al*. Implementing universal varicella vaccination in Europe: The Path forward. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:181-8.
237. Bozzola E, Spina G, Russo R, Bozzola M, Corsello G, Villani A. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr*. 2018;44:67.

238. CAV-AEP. [La vacunación obligatoria en Europa](#). CAV-AEP noticias, 19 de agosto de 2018 [Internet] [Consultado 30 diciembre 2019].
239. Blumental S, Sabbe M, Lepage P. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. *Arch Dis Child*. 2016;101:16-22.
240. 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.
241. Amirthalingam G, Ramsay M. Should the UK introduce a universal childhood varicella vaccination programme? *Arch Dis Child*. 2016;101:2-3.
242. Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. *BMC Infect Dis*. 2016;16:666.
243. 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.
244. Povey M, Henry O, Riise Bergsaker MA, Chlibek R, Esposito S, Flodmark CE, *et al*. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent varicella vaccine: 10-year follow-up of a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:287-97.
245. 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.
246. Junta de Castilla y León, 2 de enero de 2016. [Vacunación frente al herpes zóster](#). [Internet] [Consultado 30 diciembre 2019].
247. Food and Drug Administration. [Shingrix](#), 13th November 2017. [Consultado 30 diciembre 2019].
248. European Medicines Agency. The European public assessment reports (EPAR), [Shingrix](#), 28th March 2018. [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].



VACUNACIÓN FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

Recomendación 2020

Vacunación sistemática universal frente al virus del papiloma humano (VPH) tanto en chicas como en chicos, preferentemente a los 11-12 años, para prevenir la enfermedad oncológica relacionada con este virus. Esta medida ha demostrado una reducción significativa en la carga de enfermedad asociada al VPH en ambos sexos, fomenta la equidad de género, permite a los chicos desarrollar su propia inmunidad frente al VPH y distribuye la responsabilidad de reducir la carga de enfermedad a ambos sexos por igual.



El virus del papiloma humano (VPH) sigue siendo la causa necesaria de las verrugas anogenitales y el cáncer cervical. También está relacionado con otros tipos de cáncer del tracto genital y la cavidad oral. El cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia maligna femenina más común en todo el mundo, tanto en incidencia como en mortalidad, estimándose en unos 569 000 nuevos casos y más de 313 000 nuevas muertes en el año 2018²⁴⁹.

La introducción en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes hace ya más de 10 años, supuso la segunda oportunidad de prevenir una patología oncológica producida por un virus con una vacuna, concepto ya iniciado con la vacuna de la hepatitis B en los años 90. Durante esta década, han sido muchas las evidencias que confirman lo esperado²⁵⁰. 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 grado²⁵⁰⁻²⁵². A los datos aportados por los estudios a largo plazo de los primeros ensayos clínicos, con experiencia en inmunogenicidad y eficacia mantenida tras 12-14 años desde la inmunización con las vacunas VPH-2 y VPH-4 en chicas^{251,253-256} (Tabla 7) y hasta de 10 años en chicos con la vacuna VPH-4²⁵⁷, se van uniendo los datos de efectividad positivos comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento^{251,252,258,259}.

El cáncer de cabeza y cuello es en la actualidad una patología al alza, probablemente debido a los cambios en las actitudes sexuales de las últimas décadas. Así, desde el año 2015, ya es la patología oncológica relacionada con el VPH más frecuente en países como EE. UU.²⁶⁰.

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

casos²⁶¹. En cuanto al cáncer de cabeza y cuello, parece que el virus podría tener un papel cada vez más prevalente, mayor incluso que el 20-30 % que se estimaba hasta hace unos años²⁶². En un estudio reciente se observa como la mitad del cáncer de laringe puede estar relacionado con el VPH²⁶³.

Existen datos fiables de que la infección por VPH, especialmente la infección por VPH 16 y VPH 18, parece aumentar significativamente el riesgo de cáncer de pulmón²⁶⁴, y el VPH 16 el de cáncer de próstata²⁶⁵.

En España, la cobertura media de vacunación frente al VPH en chicas adolescentes en 2018 es del 84,9 % para la primera dosis y el 72,8 % para la segunda. La cobertura entre las comunidades autónomas es muy heterogénea, variando para la primera dosis entre el 75,2 % de Andalucía al 98,1 % de Galicia, y para la segunda dosis entre el 59,9 % de Andalucía al 92,6 % del País Vasco. Aragón y Baleares no han aportado datos de sus coberturas. Asturias tiene un problema de registro con la 2ª dosis porque se aplica a partir de los 13 años y por tanto no entra toda la cohorte en las edades marcadas por el Ministerio para esta 2ª dosis, por lo que figura anormalmente baja su cobertura¹⁷⁴. Insistimos de nuevo en la necesidad de que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre su efectividad y seguridad y refuercen los mensajes positivos sobre esta vacunación, para mejorar la aceptación de la población.

Protección cruzada

Se han comprobado, con ambas vacunas en diferentes estudios, diferentes grados de protección cruzada para otros tipos de VPH oncogénicos no incluidos en ambos preparados, lo que permite obtener una eficacia protectora global frente a lesiones preneoplásicas por VPH superior a la esperada. Al menos quince países ya tienen datos que demuestran la efectividad de la vacuna y/o muestran caídas en la prevalencia de genotipos incluidos en la vacuna, y protección cruzada

especialmente para la vacuna bivalente, después de la vacunación contra el VPH. La disminución en la prevalencia es mayor cuanto más altas sean las coberturas vacunales y más en las cohortes de vacunadas. La protección de rebaño se ha demostrado en estudios que han evaluado la prevalencia del VPH en hombres antes y después de la vacunación con un programa de vacunación solo para mujeres, así como en mujeres no vacunadas^{266,267}. Frente a lesiones preneoplásicas (CIN 2+ y adenocarcinoma in situ) por VPH-31, se observa una eficacia del 89 % (IC 95 %: 65-97) con la vacuna bivalente (VPH-2) y del 70 % (IC 95 %: 32-88) con la vacuna tetravalente (VPH-4)²⁶⁸. La VPH-2, además, muestra una eficacia protectora para lesión CIN 2+ del 82 % (IC 95 %: 53-94) para VPH-33, y del 100 % (IC 95 %: 41-100) para VPH-45²⁶⁸. En Escocia, se ha comprobado una efectividad significativa frente a la infección por esos tres tipos durante los primeros 7 años de la vacunación sistemática²⁶⁹, evidenciando ese efecto de protección cruzada²⁷⁰. En Holanda se ha demostrado una alta efectividad de la VPH-2 frente VPH-16/18 (92 %) y protección cruzada frente a VPH 45/35/31/52 (35 %). La protección frente a VPH-16/18 se mantuvo hasta 6 años después de la vacunación²⁷¹. Del mismo modo se ha demostrado en Japón, tras 6 años de vacunación con la vacuna bivalente, una efectividad directa del 95,5 % y cruzada del 71,9 %, respectivamente²⁷². En Galicia, con coberturas vacunales que no superaban el 60 %, se observó una efectividad total del 95 % (IC 95 %: 79-99) para VPH 16/18 y del 83 % (IC 95 %: 46-94), y 84 % (IC 95 %: 54-94), para VPH 31 y 45²⁷³. Actualmente, en la ficha técnica de la VPH-2 aparece la indicación frente a los tipos 31, 33 y 45²⁶⁸, y en la VPH-4 la indicación incluye al tipo 31²⁶⁸.

En otro estudio se demostró que hay protección cruzada frente a genotipos genéticamente relacionados con el serotipo 16 incluido en la vacuna VPH-4, pero no para los relacionados con el genotipo 18. Además, hasta la fecha, no hay evidencia de reemplazo en los genotipos causantes de la carga de enfermedad por otros no incluidos en la vacuna VPH-4²⁷⁴.

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis²⁵⁰ se concluye que la prevalencia de VPH 31, 33 y 45 disminuyó significativamente en un 54 % (RR: 0,46; IC 95 %: 0,33-0,66) entre las niñas de 13 a 19 años vacunadas con VPH-2.

Efectividad

Los datos de efectividad poblacional publicados van

confirmando los excelentes datos ya conocidos de los ensayos clínicos con las tres vacunas^{275,276}. Al menos quince países disponen en la actualidad de datos que demuestran la efectividad y muestran disminución de los tipos específicos tras la vacunación frente al VPH. El mayor impacto se observa a mayor cobertura y cuando se establece rescate a otras poblaciones²⁶⁶.

En la revisión sistemática y metaanálisis citada anteriormente se valoran los datos actualizados sobre la efectividad de las vacunas bivalente y tetravalente, según los estudios publicados entre 2014 y 2018²⁵⁰, en el que se incluyen datos de 60 millones de individuos y hasta 8 años de seguimiento posterior a la vacunación, muestra una sólida evidencia del impacto sustancial de los programas de vacunación frente al VPH en infecciones por VPH, CIN 2+ en niñas y mujeres y verrugas anogenitales en niñas, mujeres, niños y hombres. En los primeros 9 años tras la introducción de la vacunación frente al VPH se observa un importante impacto poblacional, con un descenso significativo en las infecciones por VPH 16 y 18 en chicas de 13 a 19 años (83 %; RR: 0,17; IC 95 %: 0,11-0,25) y mujeres de 20 a 24 años (66 %; RR: 0,34; IC 95 %: 0,23-0,49). Respecto al diagnóstico de verrugas anogenitales, se observa un descenso significativo tanto en hombres (chicos de 15 a 19 años: 48 %; RR: 0,52; IC 95 %: 0,37-0,75) y hombres de 20 a 24 años 32 % (RR: 0,68; IC 95 %: 0,47-0,98) como en mujeres (niñas de 15 a 19 años: 67 %; RR: 0,33; IC 95 %: 0,24-0,46), mujeres de 20 a 24 años 54 % (RR: 0,46; IC 95 %: 0,36-0,60) y mujeres de 25 a 29 años 31 % (RR 0,69; IC 95 %: 0,53-0,89). Estos datos proporcionan evidencia sobre los efectos de la protección de grupo de los programas de vacunación dirigidos únicamente a mujeres.

Así mismo, los datos muestran un descenso significativo en los casos de CIN 2+ en las mujeres sometidas a cribado (51 %; RR: 0,49; IC 95 %: 0,42-0,58) en niñas de 15 a 19 años y 31 % (RR: 0,69; IC 95 %: 0,57-0,84) en mujeres de 20 a 24 años. Además, se observa un mayor y más rápido impacto de la vacunación en los países con múltiples cohortes de vacunación y altas coberturas, tanto directo como a través de la protección de grupo. Este comité, en base a la evidencia, vuelve a hacer hincapié en la importancia de alcanzar elevadas coberturas para asegurar un elevado impacto de la vacunación.

La introducción de la vacunación sistemática en calendarios oficiales en chicas adolescentes produce una reducción significativa de la infección persistente por VPH con ambas vacunas^{251,277}, incluso cierto grado

de protección cruzada frente a los tipos 31, 33 y 45 con la VPH-2²⁷⁷. En el estudio danés con VPH-2, tras 6 años de vacunación sistemática, la reducción de la infección persistente por los genotipos 16 y 18 ha sido del 97 % (IC 95 %: 83-99), con protección cruzada frente a 31, 33 y 45 del 61 % (IC 95 %: 16-82)²⁷⁸.

Con el mismo escenario, el preparado VPH-4 ha demostrado una importantísima reducción de la incidencia de verrugas genitales en chicas (hasta un 90 %) e incluso en chicos heterosexuales no vacunados (80 %), con una cobertura en chicas del 75 % aproximadamente^{279,280}.

Los cambios en la prevalencia de los genotipos circulantes vienen también a mostrar el impacto de la vacunación sistemática. En Estados Unidos, tras más de 10 años de vacunación sistemática a niñas de 11 a 12 años con un rescate hasta los 26 años, se observan cambios en la prevalencia de los genotipos vacunales (VPH 6/11/16/18) con una disminución de estos tipos de un 78 % entre los 20-24 años y un 38 % entre los 25-29, tanto en mujeres vacunadas como en las no vacunadas, lo que muestra la evidencia de protección directa y de grupo²⁸¹.

Se siguen observando los 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 datos 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 vacunadas²⁵¹. Las mayores reducciones se dieron en las cohortes vacunadas a menor edad, con una protección para las lesiones de bajo grado del 47 % y de hasta un 85 % para las de alto grado con VPH-4²⁸². La vacunación con VPH-2 también ha demostrado una reducción de lesiones preneoplásicas en chicas vacunadas a los 15-18 años, con una disminución del 50 % para CIN 2 y 55 % para CIN 3 a los 20-21 años de edad en Escocia²⁸³. Parece claro que los mejores resultados de efectividad se obtienen en la principal población diana, vacunadas antes de los 13-14 años con las máximas coberturas posibles^{275,276,284}. Estos datos se confirman con los resultados de la vacunación de las preadolescentes en Escocia con la vacuna bivalente VPH-2²⁸⁵, en donde se ha generado una elevada reducción de la enfermedad cervical preinvasora del 86 % (IC 95 %: 75-92) para CIN 3 o superior.

Es esperable que, en unos años, dispongamos de más datos reales de prevención del cáncer de cérvix y otros

tipos de cánceres asociados al VPH, confirmando los resultados finales previsibles.

En países como Australia, se prevé la eliminación del cáncer de cuello de útero para dentro de 20 años²⁸⁶. Este país ya ha logrado una alta cobertura de vacunación en ambos sexos, y desde 2017 ha modificado su cribado cervical a cada 5 años para mujeres de 25 a 69 años. En base a un modelo dinámico multifactorial²⁸⁷ se estima que en Australia la incidencia anual de cáncer de cuello uterino estandarizada por edad disminuirá a menos de seis casos nuevos por cada 100 000 mujeres para 2020 (rango 2018-22), y a menos de cuatro casos nuevos por cada 100 000 mujeres para 2028 (2021-35). Si se mantienen las altas coberturas de vacunación junto con un screening adaptado, el cáncer cervical podría dejar de suponer un problema de salud pública en los próximos 20 años.

También en Australia, se ha demostrado por primera vez una reducción significativa de la papilomatosis laríngea recurrente de inicio juvenil desde la introducción de la vacunación frente al VPH²⁸⁸.

En Finlandia, tras el seguimiento a largo plazo de los primeros ensayos clínicos realizados, ya comienza a observarse el impacto de la vacunación sobre el cáncer, no encontrándose casos de cáncer cervical en las chicas que fueron vacunadas comparadas con una cohorte más amplia de no vacunadas que si padecieron cáncer cervical²⁸⁹.

VPH y varones

La carga de la enfermedad relacionada con el VPH en varones se va conociendo y cuantificando cada vez mejor²⁶². Un metaanálisis que evalúa los factores de riesgo y la prevalencia de infección por VPH en hombres estimó una prevalencia del 49 % para cualquier tipo de VPH y del 36 % para tipos de alto riesgo con potencial oncogénico²⁹⁰. Además, el hombre actúa como el principal transmisor a las mujeres. En España, la incidencia en varones adultos jóvenes se sitúa en torno al 35 %, no observándose diferencias entre varones menores y mayores de 35 años²⁹¹. El VPH es el responsable de una parte importante de la patología oncológica propia del varón (cáncer de pene) y de ambos sexos, como el cáncer de ano y de cabeza y cuello. Estos últimos además son claramente más prevalentes en el sexo masculino²⁹². Se estima que, de todos los cánceres relacionados con el VPH en Europa, una cuarta parte corresponderían a varones y el resto a mujeres, a expensas fundamentalmente del cáncer de cabeza y cuello²⁹².

Hasta el momento, se ha podido demostrar que la vacunación disminuye el porcentaje de infección VPH persistente oral, genital y anal, así como las lesiones anales preneoplásicas de alto grado^{293,294}.

En algunos países, se ha apreciado, de forma precoz, un importante grado de protección del varón en la carga de la enfermedad por el VPH gracias a la vacunación sistemática de la mujer. En Australia, con el amplio programa de vacunación con VPH-4 en adolescentes y mujeres de hasta 26 años, con una cobertura del 75 % con 3 dosis, se observó rápidamente una reducción de hasta el 80 % de las verrugas genitales en varones menores de 30 años en el año 2011²⁷⁹. Sin embargo, en algunos países europeos no se ha podido demostrar este efecto rebote en varones con la vacunación sistemática con VPH-4 de las mujeres²⁹⁵. 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 superior²⁹⁶.

Además, existe evidencia de que los programas selectivos para la vacunación de varones bisexuales y de los hombres que mantienen sexo con hombres, a pesar de la captación activa realizada en algunos países²⁹⁷, no alcanza coberturas suficientes como para proporcionar los mismos beneficios que supondría la vacunación de los preadolescentes en ambos sexos. Si el objetivo final de la vacunación persigue la erradicación de los VPH de alto riesgo, los modelos muestran que alcanzando el 70 % de cobertura vacunal de los preadolescentes en ambos sexos puede suponer la erradicación de los genotipos vacunales, incluido el VPH16, de la población general²⁹⁸.

Son pues muchas las razones por las que vacunar a los varones, a las que hay que sumar la equidad sexual, que se ha discutido incluso en foros puramente políticos²⁹⁹.

Este comité estima que se debe informar y recomendar la vacunación frente al VPH a todos los varones, preferentemente desde los 12 años, al igual que a las chicas, y el argumentario en el que apoyarse para esta recomendación se resume en la [Tabla 8](#). Las vacunas para esta recomendación deberían ser preferentemente VPH-4 o VPH-9, con las que hay amplia experiencia en varones tanto en ensayos clínicos como en calendarios oficiales²⁶⁸. Por extrapolación de datos con la VPH-4, la vacuna VPH-2 recibió la aprobación para su uso en varones en 2016 por la EMA, pero no por la FDA, dada la escasa

experiencia actual con esta vacuna en chicos²⁶⁸.

Actualmente, ya se vacuna a varones en calendario sistemático en 29 países³⁰⁰. Los que tienen más experiencia al respecto son EE. UU. (desde 2010), Canadá (2012) y Australia (2013). En Europa son 14 países (Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Eslovaquia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Noruega, Suiza y Reino Unido), siendo Alemania y Reino Unido los países que se unieron a la recomendación durante 2018 y 2019, respectivamente³⁰¹. Se prevé para 2020 en Suecia y Francia y en 2021 en Holanda. Otros países que también vacunan a chicos son Nueva Zelanda, Argentina, Brasil, Chile, Panamá, Uruguay e Israel. En los próximos años se conocerá mejor la efectividad poblacional real con la estrategia de vacunación de ambos sexos. EE. UU. que es el país con mayor experiencia al respecto, cuenta aún con bajas coberturas en varones (<40 %) para extraer conclusiones³⁰².

Seguridad

Estas vacunas, tras más de 300 millones de dosis administradas en el mundo, han demostrado ser seguras, con un balance beneficio/riesgo muy favorable, por lo que las principales instituciones sanitarias internacionales continúan apoyando la vacunación sin reticencias³⁰³. Los datos derivados de las revisiones de los ensayos clínicos concluyen que son vacunas muy seguras en ambos sexos^{275,276}.

Se ha descartado la asociación de estas vacunas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neurológicas, tanto con metaanálisis de ensayos clínicos³⁰⁴ como con datos de origen poblacional en países con vacunación sistemática³⁰⁵⁻³¹¹. Un metaanálisis con 11 estudios, descarta la asociación de la vacunación con las enfermedades desmielinizantes³¹¹. 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 reumatoide³¹². Por otro lado, en un trabajo realizado en Dinamarca y Suecia, con más de 780 000 niñas y mujeres de entre 10 y 44 años, inmunizadas con la VPH-4, se demostró la falta de asociación entre el empleo de esta vacuna y el desarrollo de esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes³⁰⁸. En el Reino Unido, también se descartó la aparición de enfermedades autoinmunes y desmielinizantes en el

año siguiente a la vacunación con el preparado VPH-2 en mujeres entre 9 y 25 años³⁰⁹. También se excluyó la asociación de síndrome de Guillain-Barré con la VPH-4 en chicos y chicas vacunadas de 9 a 26 años en EE. UU., con un registro de más de dos millones de dosis³¹³. Otro estudio retrospectivo reciente de cohortes realizado también en EE. UU. sobre una población de más de 900 000 sujetos, concluye que no hay riesgo a largo plazo de desarrollar una diabetes tipo 1 tras recibir la vacuna VPH, lo que es consistente con otros estudios que analizaron la misma hipótesis³¹⁴.

Pauta de vacunación

La edad óptima de vacunación, tanto para chicas como para chicos, son 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, incluso en menores de 14-15 años^{303,315,316}. La administración a edad más temprana pretende alcanzar el mayor beneficio potencial al administrarse antes de las primeras relaciones sexuales y aspirar a la mayor cobertura vacunal posible, además de evitar efectos adversos como el síncope. En esta línea, en España, el Principado de Asturias, acorde a las indicaciones de ficha técnica, ha decidido este año adelantar la edad de vacunación a los 10 años con el objeto de mejorar las coberturas vacunales y evitar los síncopes propios de la adolescencia³¹⁷. La recomendación de vacunación 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 9](#).

En cuanto a la VPH-4, la 2ª dosis debe ser administrada, al menos, un mes después de la 1ª dosis, y la 3ª dosis, al menos, 3 meses después de la segunda. Las 3 dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año²⁶⁸.

Con relación a la VPH-2, la 2ª dosis puede administrarse entre 1 y 2,5 meses después de la primera, y la 3ª dosis entre 5 y 12 meses tras la primera²⁶⁸.

En cuanto a la VPH-9, la 2ª dosis se debe administrar, al menos, un mes después de la primera dosis y la 3ª dosis debe administrarse, al menos, tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. De todas formas, a pesar de lo que plantean las fichas técnicas, se debe seguir el axioma “dosis puesta, dosis que cuenta”, y aunque haya pasado más de 1 año, no será

necesario reiniciar la pauta²⁶⁸. Los sujetos vacunados con VPH-4 pueden ser vacunados con un régimen de dos-tres dosis de VPH-9 en función de su edad³¹⁸. No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de refuerzo para ninguna de las tres vacunas.

En la actualidad se están ensayando programas de vacunación basados en una única dosis, que podría ayudar a que más países con acceso limitado a la atención médica y una gran carga de cáncer cervical introduzcan esta vacunación en sus programas sistemáticos³¹⁹. Estos datos estarán disponibles en varios años, aunque son necesarios datos respecto a la eficacia y duración de la protección de esta pauta con una dosis única³²⁰, esto parece cada vez más plausible en base a pruebas inmunológicas, *post-hoc* y datos observacionales emergentes consistentes que muestran un efecto protector significativo de menos de tres dosis³²¹. En Australia, el análisis de la efectividad vacunal para CIN 2 y AIS tras más de 7 años de vacunación muestra que las mujeres vacunadas con una sola dosis mostraron una eficacia comparable a dos o tres dosis para prevenir la enfermedad de alto grado en un entorno de alta cobertura²⁶⁶. En EE. UU., el análisis de la cohorte de niñas y mujeres mayores de 12 años, según los datos del Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project (HPV-IMPACT), desde 2008 hasta 2014 para CIN 2, muestra datos significativos de efectividad vacunal con una sola dosis³²². Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la vacunación con una dosis podría ser una estrategia viable en la eliminación global del cáncer cervical. En un ensayo clínico realizado en Quebec, se ha evaluado la inmunogenicidad y seguridad de dos dosis de la vacuna VPH-9 frente a una dosis de VPH-9 seguida de una dosis de vacuna VPH-2. Los resultados muestran que este programa de vacunación mixto es inmunogénico y tiene un perfil de seguridad aceptable. Aunque el umbral seroprotector de los anticuerpos sigue siendo desconocido, el 100 % de la seropositividad a los 9 tipos de HPV sugieren que la protección podría lograrse independientemente del programa utilizado³²³.

Vacuna VPH nonavalente

La vacuna frente al VPH de 9 tipos (6/11/16/18/31/33/45/52/58) (VPH-9) es una vacuna con una adecuada inmunogenicidad, que se mantiene durante un periodo de, al menos, 5 años en los estudios publicados³²⁴. Ha demostrado ser eficaz y segura en los ensayos clínicos realizados en personas mayores de 9 años de ambos sexos. También se ha visto, en los estudios publicados, que presenta un

perfil de seguridad adecuado, similar a las otras vacunas del VPH^{325,326}. En la [Tabla 9](#), se expone la pauta aprobada para esta vacuna²⁶⁸.

La vacuna VPH9 es la que en la actualidad ofrece mayor cobertura directa frente a la patología oncológica cervical (90 %) y una prevención potencial de los cánceres vulvar, vaginal y anal relacionados con VPH (85-95 %)³²⁷.

Este comité recomienda recibir el preparado de VPH seleccionado por cada CC. AA.

Países como Australia y EE. UU. utilizan ya la vacuna VPH-9 en sus programas de vacunación para ambos sexos^{328,315}. Esta política vacunal se ha extendido a países europeos como Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca y Reino Unido, entre otros. En España, 6 CC. AA. ya administran la VPH-9 en calendario a chicas de 12 años: Cataluña desde 2017, Navarra y País Vasco desde 2018, y Canarias, Castilla-León y Galicia desde 2019, al igual que la ciudad autónoma de Melilla.

A priori, los datos de coste-efectividad parecen favorables para la introducción de esta vacuna en todo el territorio nacional³²⁷. Un estudio realizado en

Barcelona señala que, en 2016, los nuevos casos de verrugas genitales, lesiones precancerosas y cánceres atribuibles a los tipos presentes en la vacuna VPH-9 se estimaron en 49 251, 29 405 y 3381, respectivamente. Entre ellos, 12 597 nuevas lesiones precancerosas y 530 nuevos cánceres se relacionaron con los 5 tipos adicionales cubiertos por VPH-9 respecto a VPH-2 o VPH-4. El costo anual de nuevos casos de estas enfermedades asociadas a los tipos seleccionados por el VPH-4 y el VPH-9 se estimó en 116,7 y 150,9 millones de euros, respectivamente, para el Sistema Nacional de Salud. Los nuevos casos y costos anuales relacionados con los 5 tipos adicionales de VPH-9 representan una carga significativa en comparación con la asociada a los tipos incluidos en VPH-4³²⁷. En personas previamente vacunadas con VPH-2 o VPH-4 se puede plantear la revacunación con esta nueva vacuna²⁵⁴, situación para la que actualmente solo existen recomendaciones de expertos^{318,329}.

Se ha publicado recientemente por los CDC los datos de la extraordinaria seguridad de la VPH-9, analizado el VAERS y el Vaccine Safety Datalink^{330,331}.



Bibliografía

249. de Sanjose S, Delany-Moretlwe S. HPV vaccines can be the hallmark of cancer prevention. *Lancet*. 2019;394:450-1.
250. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394:497-509.
251. 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.
252. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, Mallette N, Racovitan V, DeAngelis F, *et al*. A review of the impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: 10 years of clinical experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:1635-45.
253. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja 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.
254. 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.
255. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, *et al*. 4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. *Pediatrics*. 2017;140.pii:e20163947.
256. Nygard M, on behalf of V501 Study Teams. A 14-year follow-up on the effectiveness, immunogenicity and safety of Gardasil in Nordic population (V501, P015). *EUROGIN 2018*. Lisbon, 2-5 Dec 2018.
257. Goldstone SE, on behalf of V501-020 Study Team. Long-term efficacy and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine young men: 10-year, end-of-study analysis. *EUROGIN 2018*. Lisbon, 2-5

Dec 2018.

258. Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1332-42.
259. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, *et al.* Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following Implementation of vaccination. *J Infect Dis.* 2018;217:1590-1600.
260. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in human papillomavirus-associated cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:918-24.
261. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F12-23.
262. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14-26.
263. Palacios-Saucedo GC, Vázquez-Guillén JM, Rivera-Morales LG, García-Cabello R, Sánchez-Fresno EC, Montalvo-Bañuelos MS, *et al.* Prevalencia y genotipos del virus del papiloma humano en muestras de tejido laríngeo de pacientes con cáncer de laringe del noreste de México. *Cir Cir.* 2018;86:499-507.
264. Xiong WM, Xu QP, Li X, Xiao RD, Cai L, He F. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:96419-32.
265. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 2018 Mar 23:1-7.
266. Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res.* 2019;7:138-40.
267. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, Kesic V, Niemenen P, Redman C, *et al.* Human papillomavirus vaccination: The ESGO-EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer.* 2019;116:21-6.
268. CAV-AEP. [Fichas técnicas vacunas virus del papiloma humano.](#) CAV-AEP [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].
269. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, *et al.* Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1293-1302.
270. Brotherton JM. Confirming cross-protection of bivalent HPV vaccine. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1227-8.
271. Woestenberg PJ, King AJ, van Benthem BHB, Donken R, Leussink S, van der Klis FRM, *et al*; Medical Microbiological Laboratories, and the Public Health Services. Bivalent vaccine effectiveness against type-specific HPV positivity: evidence for cross-protection against oncogenic types among Dutch STI clinic visitors. *J Infect Dis.* 2018;217:213-22.
272. Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, Adachi S, Ueda Y, Miyagi E, *et al.* Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a Japanese population: High vaccine-type-specific effectiveness and evidence of cross-protection. *J Infect Dis.* 2019;219:382-90.
273. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, *et al*; HPV Vaccine Impact Surveillance Working Group of Galicia. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS One.* 2018;13:e0201653.
274. Covert C, Ding L, Brown D, Franco EL, Bernstein DI, Kahn JA. Evidence for cross-protection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:1962-9.
275. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17:1085-91.
276. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD009069.
277. 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.
278. Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenberg PJ, Meijer CJLM, *et al.* High effectiveness of the bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine against incident and persistent HPV infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women. *J Infect Dis.* 2018;217:1579-89.
279. 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.
280. Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checucci-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.
281. Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, Crane B, Querec TD, Weinmann S, *et al.* Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. *Vaccine.* 2019;37:3918-24.
282. 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.
283. 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.
284. Stanley M. Preventing cervical cancer and genital warts - How much protection is enough for HPV vaccines? *J Infect.* 2016;72(Suppl):S23-8.
285. Palmer T, Wallace L, Pollock K, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, *et al.* Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019;365:1161
286. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, *et al.* The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2019;4:e19-27.
287. Hall MT, Smith MA, Brotherton JML, Simms KT, Canfell K. Cancer elimination thresholds: one size does not fit all - Authors' reply. *Lancet Public Health.* 2019;4:e87.
288. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, *et al.* A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a National HPV vaccination Program. *J Infect Dis.* 2018;217:208-12.
289. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, *et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018;142:2186-7.
290. Rodríguez-Álvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Husein-El, Ahmed H, Albendín-García L, Gómez-Salgado J, *et al.* Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15. pii: E2210.
291. 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.
292. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:19.
293. Lehtinen T, Söderlund-Strand A, Petäjä T, Eriksson T, Jokiranta S, Natunen K, *et al.* Human papillomavirus (HPV) prevalence in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination. *J Infect Dis.* 2017;216:966-8.
294. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16:110.
295. 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).*
296. Stanley M, O'Mahony C, Barton S. HPV vaccination. What about the boys? *BMJ.* 2014;349:g4783.

297. McGrath L, Fairley CK, Cleere EF, Bradshaw CS, Chen MY, Chow EPF. Human papillomavirus vaccine uptake among young gay and bisexual men who have sex with men with a time-limited targeted vaccination programme through sexual health clinics in Melbourne in 2017. *Sex Transm Infect.* 2019;95:181-6.
298. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, Vänskä S, Dillner J. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:153-60.
299. Powell N, Hibbitts S, Evans M. Gender neutral vaccination against HPV. *BMJ.* 2018;362:k3837.
300. Phillips M, Morais E, Kothari S, Tantri A, Parellada CI, Cashat M, *et al.* Evolution of gender-neutral HPV vaccination in national immunization programs around the world. *EUROGIN* 2018. Lisbon, 2-5 Dec 2018.
301. CAV-AEP. [Alemania y Reino Unido recomiendan vacunar a varones frente al VPH.](#) CAV-AEP noticias, 29 de julio de 2018 [Internet]. [Consultado 30 diciembre 2019].
302. Lewis RM, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination coverage among females and males, National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2016. *Vaccine.* 2018;36:2567-73.
303. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Weekly Epidemiol Record.* 2017;92:241-68.
304. Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg.* 2018;59:E194-9.
305. 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.
306. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, *et al*; PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun.* 2017;79:84-90.
307. Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, Boulianne N, De Serres G. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2018;13:1-4.
308. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Amheim-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.
309. 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.
310. Suragh TA, Lewis P, Arana J, Mba-Jonas A, Li R, Stewart B, Shimabukuro TT, *et al.* Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:2928-32.
311. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, *et al.* Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018;132:108-18.
312. 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.
313. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink Team. Risk of Guillain-Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink. *Vaccine.* 2017;35:5756-58.
314. Klein N, Goddard K, Lewis E, Ross P, Gee J, DeStefano F, *et al.* Long term risk of developing type 1 diabetes after HPV vaccination in males and females. *Vaccine* 2019;37:1938-44.
315. 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 Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1405-8.
316. Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. [Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones.](#) Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. [Consultado 30 de diciembre de

- 2019].
317. Gobierno del Principado de Asturias. Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública. [Actualización en vacunación no sistemática frente al VPH en Asturias 2019](#). [Consultado 30 diciembre 2019].
318. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017. *Semergen*. 2017;43:265-76.
319. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4806-15.
320. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4823-9.
321. Stanley M, Dull P. HPV single-dose vaccination: impact potential, evidence base and further evaluation, *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4759-60.
322. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, Park IU, Niccolai LM, Bennett NM, *et al*. Effectiveness of 1, 2, AND 3 Human Papillomavirus Vaccine doses against HPV-16/18 positive High-grade Cervical Lesions. *Am J Epidemiol*. 2019 Nov 4. pii: kwz253.
323. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2018; 36:7017-24.
324. Guevara A, Cabello R, Woelber L, Moreira ED Jr, Joura E, Reich O, *et al*. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. *Vaccine*. 2017;35:5050-7.
325. Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: A meta-analysis of randomized trials. *J Immunol Res*. 2017;2017:3736201.
326. Luxembourg A, Moeller E. 9-valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1119-39.
327. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, Perulero N. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:15.
328. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, *et al*. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23(41).
329. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer S, 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.
330. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019;144.pii: e20191791.
331. Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, Weintraub ES, Hanson KE, McClure DL, *et al*. Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019;144. pii: e20191808.
332. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, *et al*. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2014;63(RR-05):1-30.



**TABLA 7**

Eficacia clínica de las vacunas frente al VPH en los ensayos clínicos frente a enfermedad relacionada con VPH en mujeres vacunadas por protocolo^{254,332}

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-9	>CIN 2, VIN/VaIN 2/3 por VPH-31, 33, 45, 52, 58	96,7	80,9-99
	*CIN 2/3 o AIS por VPH-6,11,16,18	98,2 %	93,3-99,8
	*VIN/VaIN 2/3 por VPH-6,11,16,18	100 %	82,6-100
	*Verrugas genitales por VPH-6,11	98,9 %	96,1-99,9

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

**TABLA 8**

Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones

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

TABLA 8

Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones

5	Impacto en las verrugas genitales en el varón	La carga de enfermedad no oncológica en el varón también es considerable, ya que la mitad de los casos de verrugas genitales se dan en el varón
6	La inmunidad de grupo generada con la vacunación solo de chicas es incompleta para los chicos	<p>La vacunación sistemática frente al VPH solo de las chicas genera una inmunidad de grupo parcial en los chicos, debido a varias razones:</p> <p>Existe un promedio de un 20-25 % de chicas no vacunadas en nuestro medio y que son transmisoras potenciales del VPH a los chicos heterosexuales</p> <p>Hay países que no tienen incluida la vacunación frente al VPH en las chicas. Dada la alta movilidad e interacción intersexual de los jóvenes actualmente, es muy probable el contacto con chicas extranjeras no vacunadas</p> <p>El efecto de inmunidad de grupo observado en algunos países (como Australia) no se ha podido observar en países europeos que han estudiado este efecto. Se especula que la alta movilidad de los jóvenes en Europa dificulta o imposibilita este beneficio potencial</p> <p>Los varones homosexuales no pueden beneficiarse de la inmunidad de grupo que se puede generar vacunando solo a las chicas</p>
7	Mejora la inmunidad de grupo en la mujer	Dado que, por distintas razones, hay chicas que no están vacunadas, aquellas con prácticas heterosexuales pueden estar protegidas de forma indirecta con la vacunación del varón
8	Ayuda a la erradicación global de la infección por el VPH	Vacunando no solo a las chicas sino también a los chicos se colaborará en el objetivo diana de erradicar la infección por el VPH en humanos. Los chicos son además los mayores transmisores del virus a nivel mundial
9	Igualdad-equidad sexual	Si la vacuna protege frente al cáncer relacionado con el VPH en ambos sexos, es ético incluir a ambos sexos en las recomendaciones
10	Autorización para el empleo de las vacunas VPH en el varón y experiencia en otros países	<p>Actualmente, las 3 vacunas frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad</p> <p>Hay varios países que tienen incluida la vacunación sistemática frente al VPH en varones, como EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Argentina, Brasil, Chile, Panamá, Uruguay, Israel, Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Eslovaquia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Noruega, Suiza y Reino Unido. Suecia y Francia en 2020 y Holanda en 2021</p>





TABLA 9		
Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9 (FT Cervarix, Gardasil y Gardasil 9) ²⁶⁸		
VPH-2 (Cervarix)	VPH-4 (Gardasil)	VPH-9 (Gardasil 9)
Personas de 9 a 14 años (inclusive)	Personas de 9 a 13 años (inclusive)	Personas de 9 a 14 años (inclusive)
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosis: 0 y 6 meses. Si la segunda dosis se administra antes de pasados 6 meses de la primera, se debe administrar una tercera dosis • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año* 	<p>Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosis: 0 y 6 meses. La segunda dosis debe administrarse entre 5-13 meses después de la 1ª; si se administra antes de 5 meses es preciso administrar una 3ª dosis • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año*
Personas de 15 años en adelante	Personas de 14 años en adelante	Personas de 15 años en adelante
<ul style="list-style-type: none"> • Tres dosis: 0, 1 y 6 meses • Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses • La 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª • Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año* 	<ul style="list-style-type: none"> • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses • La 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª • Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año*
<p>* De todas formas, a pesar de lo que plantean las fichas técnicas, se debe seguir el axioma “dosis puesta, dosis que cuenta”, y aunque haya pasado más de 1 año, no será necesario reiniciar la pauta</p>		



31 de diciembre de 2019

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría