



Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2021

Fecha de publicación: 1 de enero de 2021

RESUMEN

El CAV-AEP publica anualmente el calendario de vacunaciones que estima idóneo para los niños y adolescentes 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 insiste en 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 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, con independencia del género, preferentemente a los 12 años, insistiendo en un mayor esfuerzo para mejorar las coberturas. La de 9 genotipos amplía la cobertura 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 2021. [Internet]. Madrid: AEP; 2021 [Consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2021>

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 2021. An Pediatr (Barc). 2021;94(1):56.e1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.10.002>.

Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2021 recommendations

ABSTRACT

The CAV-AEP annually publishes the immunisation schedule considered optimal for all children and adolescent 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-AEP 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, regardless of gender, preferably at 12 years, and greater effort should be made to improve coverage. The 9 genotype extends coverage for both genders.

CONTENIDO

<ul style="list-style-type: none"> • Introducción • Calendario de vacunaciones de la AEP 2021 Figura 1. Calendario de vacunaciones de la AEP 2021 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

Cada año 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 la publicación de su calendario de vacunaciones en su web^{1,2} y en la revista *Anales de Pediatría*³. Estas recomendaciones tienen en cuenta la evidencia disponible sobre la efectividad y la seguridad de las vacunas, así como la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles en España.

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 las vacunaciones en la edad pediátrica.

En este documento se exponen con detalle las **razones que sustentan las recomendaciones para el año 2021** (Figura 1), y los cambios respecto al año anterior, 2020. 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.

Los **objetivos** de las recomendaciones del CAV-AEP son:

- Promover el cumplimiento de los programas de vacunación oficiales (Ministerio de Sanidad [MS] 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, con la seguridad como elemento clave del sistema.

La **situación de crisis sanitaria y social que vivimos por la pandemia de la covid-19** declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020⁴ ha condicionado una reducción de las coberturas vacunales que debe ser objeto de atención preferente en este 2021. Asimismo, las campañas de vacunación contra la covid que, previsiblemente, se dirigirán a una parte muy importante de la población a lo largo del año, absorberá una parte importante de los recursos dedicados a los programas de vacunación, particularmente en los ámbitos de la Atención Primaria y la Salud Pública. Por lo tanto, los nuevos retos del año serán los de recuperar la pérdida de vacunaciones del pasado año y el de mantener, en este difícil año, los niveles alcanzados a pesar de las exigencias de la respuesta a la pandemia.

El CAV-AEP se reafirma en su objetivo de promover la consecución de un **calendario de vacunaciones único**, lamentablemente aún necesario, de forma que se mantenga el principio de igualdad en la oferta de salud a la población infantil de todas las CC. AA. En este sentido valoramos con interés la propuesta del MS de “Calendario de vacunaciones para toda la vida”⁵. Los calendarios de las comunidades autónomas, aunque bastante similares en aspectos generales, contienen aún discordancias con el propuesto por el MS y entre las propias

¹ CAV-AEP. Calendario de vacunaciones de la AEP 2021. Disponible en <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2021> [consultado 1/ene de 2021].

² CAV-AEP Noticias, 4 de enero de 2021. Calendario de vacunaciones de la AEP 2021. Disponible en <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2021> [consultado 4/ene de 2021].

³ Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, et al, en representación del CAV-AEP. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2021. *An Pediatr (Barc)*. 2021;94(1). DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.10.002.

⁴ OMS. [WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020](#) [consultado 30/dic de 2020].

⁵ Ministerio de Sanidad. [Calendario de vacunaciones para toda la vida](#) [consultado 30/dic de 2020].

comunidades⁶. Esto es fuente de inequidad, confusión y cuestiona la confianza en el conjunto del sistema de vacunaciones.

Los calendarios de vacunaciones del MS 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. Adicionalmente, proponemos que se aceleren los estudios en marcha para la **evaluación de la incorporación de nuevas vacunaciones**, como:

- Vacunación antirrotavirus en lactantes.
- Vacunación frente al meningococo B en lactantes.
- 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.).
- Vacunación frente al papilomavirus humano en varones de 12 años.
- Vacunación de la tosferina (Tdpa) en los adolescentes.

Del mismo modo, solicitamos que se intensifiquen los esfuerzos para implementar en todas las CC. AA. la **vacunación de los lactantes nacidos prematuros frente al rotavirus**, aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en noviembre de 2019⁷ y apenas iniciada.

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

- Necesidad de **reforma y refuerzo de la Atención Primaria**, para asegurar su capacidad para atender las necesidades de vacunación de todos los ciudadanos independientemente de su estatus administrativo y se atiendan las necesidades de los profesionales, aumentando los medios y la formación de médicos, enfermeras y demás profesionales.
- Necesidad de **evitar la reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles**, manteniendo las coberturas vacunales

elevadas. También las de abordar las brechas 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 usen como una herramienta fundamental en la protección de la salud, especialmente en poblaciones vulnerables.

- Necesidad de **reformar las estructuras y procedimientos de estudio y decisión de las recomendaciones vacunales**. 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 permitirá la sincronización de los diversos enfoques científicos, sociales y de gestión sanitaria implicados.
- Valorar fórmulas de **cofinanciación del SNS de las vacunas no incluidas en los calendarios oficiales**, vía el copago, como ocurre con otros fármacos.
- Analizar y trabajar la necesidad de instaurar un **sistema de compensación de los daños** ocasionados por las vacunas, raros e imprevisibles, aunque posibles.
- 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.

La **AEP está abierta y dispuesta a participar y colaborar** con el Ministerio de Sanidad, las CC. AA. y demás partes involucradas, en las tareas y procesos de mejora de las vacunaciones. En un año dominado por la pandemia de covid-19, la respuesta a las incertidumbres y a las nuevas necesidades sobrevenidas debe estar sustentada en la colaboración y compromiso de todos, y para ello se ofrece la Asociación Española de Pediatría.



⁶ Merino Moína M. [Calendarios españoles](#). AEPap [actualizado el 9/nov de 2020; consultado 30/dic de 2020].

⁷ CAV-AEP Noticias, 25/nov de 2019. [Recomendaciones del Ministerio de Sanidad sobre vacunación de los prematuros](#) [consultado 30/dic de 2020].

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2021



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 deberían 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 2021.

VACUNA	Edad en meses						Edad en años				
	2	4	6	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/ Tdap	Tdap		
Poliomelitis 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		

<https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2021>



(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 (3.ª dosis) con DTPa (hexavalente); a los 6 años (4.ª dosis) con el preparado de carga estándar (DTPa-VPI), preferible al de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa-VPI), y a los 12-14 años (5.ª dosis) con Tdpa. En aquellos casos vacunados anteriormente con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 18 meses), la dosis de los 6 años se podrá hacer con Tdpa, ya que no precisan de nuevas dosis de vacuna frente a la poliomielitis.

(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). Los vacunados anteriormente con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 18 meses), no precisan de más dosis de 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. Para el resto de las edades la recomendación es de tipo individual con cualquiera de las dos vacunas (4CMenB o MenB-fHbp). También se recomienda a cualquier edad en grupos de riesgo: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores de complemento, tratamiento con eculizumab o ravulizumab, 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 B en el contexto de un brote epidémico.

(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. Para el resto de las edades la recomendación es de tipo individual. 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 o ravulizumab, 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, C, 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 del sarampión, rubeola, y parotiditis (triple vírica). La 1.ª a los 12 meses y la 2.ª a los 3-4 años de edad. La 2.ª 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 1.ª a los 15 meses (también es aceptable a los 12 meses de edad) y la 2.ª a los 3-4 años de edad. La 2.ª 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 (no comercializada en España); 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 toxoide tetánico	Nimenrix (Pfizer) y MenQuadfi (Sanofi Pasteur)*
		Meningococos A, C, W e Y conjugados con CRM	Menveo (GSK)
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)
* Comercialización prevista a lo largo de 2021			



VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

Recomendación 2021

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.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es de distribución universal. La OMS estima que existen aproximadamente 350 millones de personas infectadas de manera crónica, y que es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año en el mundo. Las regiones del Pacífico Occidental y África son las que tienen las tasas más elevadas de prevalencia, en torno al 6 %, mientras que, en las regiones del Mediterráneo Oriental, Asia, Europa y América, se estima una prevalencia del 3,3 %, el 2,0 %, el 1,6 % y el 0,7 %, respectivamente. Según los últimos datos, la proporción de menores de cinco años con infección crónica por el VHB descendió a menos del 1 % en 2019⁸.

En Europa, casi todos los países muestran tasas de incidencia anual por debajo de 1, siendo la media, en 2018, de 0,5 casos por 100 000 habitantes^{9,10}. España mantiene una tasa de incidencia anual por debajo de 2 casos /100 000 habitantes; en 2019 se notificaron 577 casos, lo que supuso una tasa de 1,24 casos/100 000¹¹. Los casos se detectan en adultos jóvenes, habitualmente inmigrantes y ha desaparecido la transmisión vertical del virus gracias a la estrategia que se realiza para su prevención^{12,13,14,15}.

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^{16,17}. En España la vacunación se introdujo en 1992 en el calendario del adolescente, con posterior inclusión gradual de la vacunación desde el nacimiento. En 2004, todas las comunidades autónomas (CC. AA.) habían incorporado la vacunación en los primeros meses de

Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Análisis de la evolución de la hepatitis B aguda en España, 2008-2018](#) [consultado 30/dic de 2020].

⁸ WHO. [Hepatitis B](#). July 17, 2020 [consultado 30/dic 2020].

⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. [Annual epidemiological report for 2018](#). Stockholm: ECDC; 2020 [consultado 30/dic de 2020].

¹⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. [Monitoring the responses to hepatitis B and C epidemics in EU/EEA Member States, 2019](#). Stockholm: ECDC; 2020 [consultado 30/dic de 2020].

¹¹ Centro Nacional de Epidemiología. Boletín epidemiológico en red. Instituto de Salud Carlos III. [Resultados de la vigilancia epidemiológica de la hepatitis B, 2019](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹² Hernando V, Ruiz-Algueró M, Díaz A. Centro Nacional de

¹³ Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, *et al*. The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. [PLoS One. 2016;11:e0150499](#).

¹⁴ Ruiz-Extremera Á, Díaz-Alcázar M, Muñoz-Gámez JA, *et al*. Seroprevalence and epidemiology of hepatitis B and C viruses in pregnant women in Spain. Risk factors for vertical transmission. [PLoS One. 2020;15:e0233528](#).

¹⁵ Funk A, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, *et al*. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. [Lancet Infect Dis. 2020 Aug 14;S1473-3099\(20\)30586-7](#).

¹⁶ Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, *et al*. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. [MMWR Recomm Rep. 2018;67\(No. RR-1\):1-31](#).

¹⁷ Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS, *et al*. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68:937-42](#).

vida¹⁸.

La vacunación frente a la hepatitis B requiere de, al menos, 3 dosis; cuando la pauta se inicia al nacimiento son necesarias 4 dosis. El intervalo mínimo recomendado entre la 1.^a y la 2.^a dosis es de 4 semanas, y entre la 2.^a y la 3.^a, de 8 semanas. La dosis final de la serie debe administrarse no antes de las 24 semanas de edad y, al menos, 16 semanas después de la 1.^a dosis.

Los estudios demuestran que retrasar la dosis final de la serie a los 11-12 meses de edad se asocia con una mayor inmunogenicidad y, por lo tanto, con mayor persistencia de los títulos de anticuerpos protectores¹⁹, además de poder contrarrestar el efecto inhibitorio de los anticuerpos maternos, en el caso de madres con títulos altos de anti-HBs durante la gestación²⁰.

Pautas de vacunación

Desde 2018, la vacunación frente a la hepatitis B se inicia a los 2 meses de edad en todas las CC. AA. españolas, como consecuencia del asumido buen control serológico de las gestantes respecto a la infección por el virus de la hepatitis B²¹. La pauta vacunal incluye la administración de 3 dosis, en forma de vacuna hexavalente a los 2, 4 y 11 meses de edad.

Con la finalidad de prevenir la transmisión vertical del virus, la vacunación precoz del recién nacido es 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 está indicado realizar de forma urgente la determinación del HBsAg a la madre, considerando que la administración de IGHB es preferible aplicarla antes de las 72 horas de vida, aunque podría demorarse como máximo una semana^{16,21}.

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

La vacunación frente a la hepatitis B en niños mayores y adolescentes no vacunados se realizará con vacuna monocomponente según la pauta 0, 1 y 6 meses. En el caso de estar indicada la vacunación frente a VHA, se puede utilizar la vacuna combinada con el componente de la hepatitis A con la misma pauta.

No hay recomendación vacunal diferenciada para los adolescentes obesos, pese a la constatación de inferior respuesta en población adulta con índice de masa corporal elevado²².

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 controversia^{23,24,25,26}.

¹⁸ Limia A, Olmedo L, Soler M, *et al.* Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. [Rev Esp Salud Pública. 2020;94:e1-15.](#)

¹⁹ Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Marés Bermúdez J, *et al.* Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? [Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:113-8.](#)

²⁰ Chen X, Gui X, Zhang L, *et al.* Maternal anti-HBVs suppress the immune response of infants to hepatitis B vaccine. [J Viral Hepat. 2016;23:955-60.](#)

²¹ 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.](#)

²² Fan W, Chen XF, Shen C, *et al.* Hepatitis B vaccine response in obesity: A meta-analysis. [Vaccine. 2016;34:4835-41.](#)

²³ Lao TT. Immune persistence after hepatitis B vaccination in infancy – Fact or fancy? [Hum Vaccin Immunother. 2016;12:1172-6.](#)

²⁴ Poorolajal J, Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. [Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(6\):CD008256.](#)

²⁵ Simons BC, Spradling PR, Bruden DJ, *et al.* A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen. [J Infect Dis. 2016;214:273-80.](#)

²⁶ Ni Y, Chang M, Jan C, *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.](#)

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 B²⁵; 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, está indicado realizar esta determinación y solo será valorable un resultado negativo si el control se efectúa entre 1 o 2 meses después de la dosis final de la pauta vacunal. Junto con la determinación de anticuerpos también se solicitará investigación del antígeno HBsAg.

En los niños pertenecientes a grupos de riesgo, si la tasa de anti-HBs posvacunales es <10 mUI/ml, en el control realizado 1-2 meses tras la vacunación, se recomienda administrar una nueva serie con 3 dosis (0, 1 y 6 meses); si la determinación posterior de anti-HBs, 1-2 meses después, persiste negativa (<10 mUI/ml) deberán ser considerados finalmente como no respondedores a la vacunación frente a la hepatitis B y no deben aplicárseles más dosis. Estos pacientes, en caso de exponerse a un riesgo de infección deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B.

Si la determinación de anti-HBs se realiza más allá de 2 meses del fin de la primera serie de vacunación y resulta negativa, no implica necesariamente falta de respuesta, 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 demostrarlo^{27,28}; en estos niños, si pertenecen a grupos de riesgo, puede administrarse una única dosis de vacuna, repetir la analítica pasados 1-2 meses, y si esta persiste por debajo de las cifras protectoras, completar la pauta.

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 y la revacunación de los no respondedores con 3 dosis, cuando ya hayan cumplido, al menos, un año de dieta exenta de gluten^{29,30,31}.

En la [Figura 2](#) se expone un algoritmo de actuación posvacunal en función del riesgo.



²⁷ Bagheri-Jamebozorgi M, Keshavarz J, Nemati 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;10:3731-6.](#)

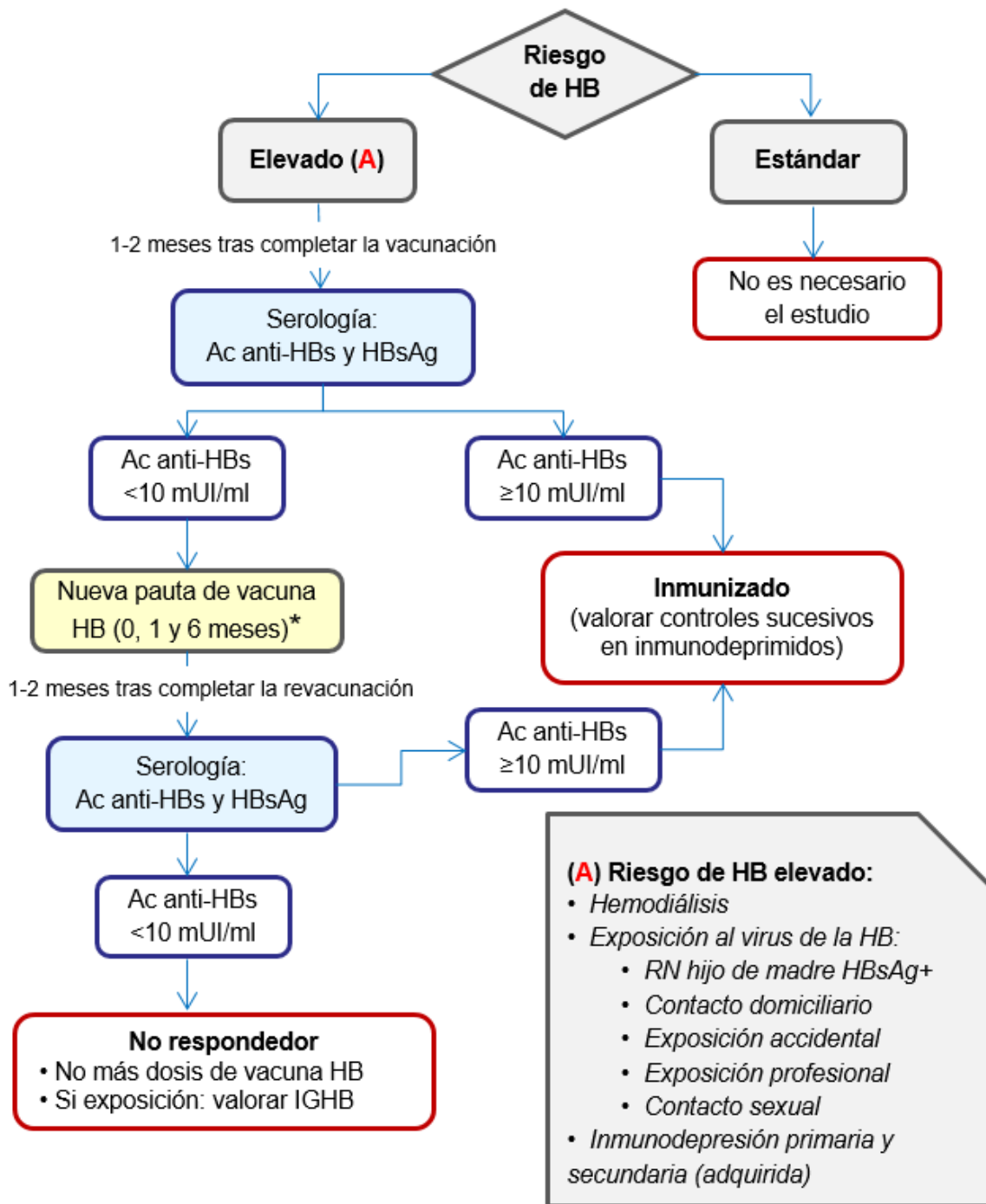
²⁸ Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, *et al.* Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a metaanalysis. [Pediatr Infect Dis J. 2013;32:307-13.](#)

²⁹ Anania C, Olivero F, Spagnolo A, *et al.* Immune response to vaccines in children with celiac disease. [World J Gastroenterol. 2017;23:3205-13.](#)

³⁰ Xu B, Zhu D, Bi Y, *et al.* Minimal association of alleles of human leukocyte antigen class II gene and long-term antibody response to hepatitis B vaccine vaccinated during infancy. [Vaccine. 2017;35:2457-62.](#)

³¹ Rousseff T, Claeys T, Vande Vijver E, *et al.* Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. [Acta Gastroenterol Belg. 2019;82:27-30.](#)

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 2021

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. Es posible adelantar la 1.ª dosis a las 6 semanas de vida. 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 la probabilidad de parto pretérmino es alta, se podría vacunar a partir de las 20 semanas.



La incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, tanto en países de baja como de renta alta³². La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2008 la vacunación frente a la tosferina había evitado 670 000 muertes³³. Globalmente se calcula que en el año 2014 se produjeron 24,1 millones de casos y 160 700 fallecimientos por tosferina en niños menores de 5 años³⁴.

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 alcanzó la incidencia más elevada de los últimos 50 años. Como ejemplo, California que experimentó una epidemia importante en 2010 y aún fue mayor en 2014³⁵.

Los 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 prevacunal³⁶. 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 la tos ferina, sobre todo en los lactantes, 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 ni tétanos, en los primeros 5 días de vida es segura y eficaz. En caso de

³² Tan T, Dalby T, Forsyth K, *et al.* Pertussis across the globe. Recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:222-32.](#)

³³ WHO. [Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. Pertussis](#) [consultado 30/dic de 2020].

³⁴ Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, *et al.* An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. [Lancet Infect Dis. 2017;17:974-80.](#)

³⁵ California Department of Public Health. [Pertussis summary reports](#) [consultado 30/dic de 2020].

³⁶ Desai S, Schanzer DL, Silva A, *et al.* Trends in Canadian infant pertussis hospitalizations in the pre- and post-acellular vaccine era, 1981-2016. [Vaccine. 2018;36:7568-73.](#)

desarrollarse su producción y estar disponible, podría ser adecuada como vacunación de recién nacidos cuyas madres no pudieran vacunarse durante el embarazo³⁷.

El objetivo prioritario de la vacunación frente a la tosferina es la protección de los lactantes menores de 2-3 meses. La vacunación de la tosferina de la mujer embarazada permite el paso de anticuerpos transplacentarios y se considera la medida más exitosa y efectiva para prevenir las formas graves y amenazantes para la vida que experimentan los lactantes.

La vacunación en el embarazo no solo es efectiva para prevenir la enfermedad, sino la gravedad de la misma. En menores de 2 meses, la probabilidad de ingreso disminuye si la madre recibió una vacuna Tdpa en el tercer trimestre del embarazo, siendo la reducción del riesgo de hospitalización del 49 %³⁸. Es una estrategia altamente efectiva en el control de formas graves del lactante, disminuye el riesgo de hospitalización, admisión en UCI y acorta los días de estancia en caso de ingreso³⁹.

Las autoridades sanitarias se animaron a tomar la decisión de implementar la vacunación maternal frente a tosferina 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 embarazo. 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 anteriormente⁴⁰.

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 gestación⁴¹. 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 embarazo⁴²; 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 gestación⁴³, 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.

En la actualidad más de 40 países en el mundo practican la vacuna maternal como medida altamente eficaz para prevenir la tosferina grave y las muertes en lactantes. En España el CAV-AEP inició esta recomendación en el año 2013⁴⁴ (CAV-AEP 2013). Pero no se implementó de forma homogénea hasta la

³⁷ Wood N, Nolan T, Marshall H, *et al.* Immunogenicity and Safety of Monovalent Acellular Pertussis Vaccine at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172:1045-52.

³⁸ Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, *et al.* Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis.* 2019;69:218-26.

³⁹ 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.

⁴⁰ 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.](#)

⁴¹ 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.](#)

⁴² The Joint Committee on Vaccination and Immunisation.(JCVI). [Temporary programme of pertussis \(whooping cough\). Vaccination of pregnant women, September 27th, 2012](#) [consultado 30/dic de 2020].

⁴³ Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, *et al.* Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis.* 2016;62:829-36.

⁴⁴ Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, *et al.* CAV-AEP. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. [An Pediatr \(Barc\). 2013;78:59.e1-27.](#)

recomendación del CISNS a finales de 2015⁴⁵.

Diversos trabajos han demostrado la seguridad y la efectividad de la vacunación prenatal de tosferina^{46,47}. 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 nacido⁴⁸. En otra publicación, revisión sistemática también, se analizan 22 estudios, 14 de ellos para seguridad, revisando un conjunto de 199 846 mujeres embarazadas vacunadas; no encontrando diferencias significativas entre las embarazadas vacunadas y no vacunadas, así como en sus hijos. En las vacunadas, en tres estudios aparece el diagnóstico de corioamnionitis de forma aumentada, sin embargo, no se documenta un riesgo elevado de las secuelas de la corioamnionitis tras la vacunación, como sería prematuridad o ingreso en UCI neonatal⁴⁹. Así mismo, se ha podido documentar la seguridad incluso cuando la vacunación con Tdpa ha sido administrada repetidamente en cada embarazo. El fenómeno de Arthus, reacción tipo III por inmunocomplejos, no se ha visto asociada a la administración repetida de dosis de Tdpa en cada embarazo, según datos de revisión de la literatura y de Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)⁵⁰.

La efectividad vacunal comunicada en el RU en 2014 fue del 91 % (IC 95 %: 84-95) para evitar la tosferina en menores de 3 meses, utilizando el método de cribado⁴⁶. Una efectividad similar, e incluso superior, 93 %, se demostró mediante un estudio de casos y controles en menores de 8 semanas, en el mismo país⁴⁷.

Los datos aportados por el NHS del RU sustentaron la continuidad de la vacunación maternal.

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. La efectividad vacunal para evitar la enfermedad en menores de 3 meses fue del 69 % (IC 95 %: 13-89) y frente a la hospitalización 94 % (IC 95 %: 59-99). Es decir, es menos efectiva para evitar la infección o la enfermedad leve⁵¹. 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 UCI³⁹.

Los datos de efectividad vacunal proceden la mayor parte de las veces de estudios observacionales, para sintetizar aportaremos datos de dos revisiones sistemáticas^{49,52}.

La efectividad vacunal frente a tosferina oscila entre el 69-91 % para prevenir la enfermedad y del 91-94 % para prevenir la hospitalización, siendo del 95 % para prevenir la muerte por tosferina en lactantes⁴⁹. Según Kandeil la vacunación de la embarazada puede prevenir un 70-90 % de enfermedad y hasta un 90,5 % de hospitalizaciones en menores de 3 meses⁵².

Además de la efectividad vacunal sería importante conocer el impacto en la incidencia de tosferina en el grupo de menores de 2-3 meses. La reducción en la incidencia de tosferina en menores de 2 meses oscila entre 51-70 %⁵².

⁴⁵ Grupo de Trabajo tosferina 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.

⁴⁶ Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, *et al*. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. [Lancet. 2014;384:1521-8.](#)

⁴⁷ Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, *et al*. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. [Clin Infect Dis. 2015;60:333-7.](#)

⁴⁸ Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, *et al*. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. [Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102:F456-63.](#)

⁴⁹ Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, *et al*. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. [BMC Infect Dis. 2020;20:136.](#)

⁵⁰ Pool V, Mege L, Abou-Ali A. Arthus Reaction as an Adverse Event Following Tdap Vaccination. [Vaccines \(Basel\).](#)

[2020;8:385.](#)

⁵¹ Saul N, Wang K, Bag S, *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.](#)

⁵² Kandeil W, van den Ende C, Bunge EM, *et al*. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. [Expert Rev Vaccines. 2020;19:621-38.](#)

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 suizo⁴³, demostró 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 meses³⁹. 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 >36 semanas⁵³. También otros estudios apuntan a 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 gestación⁵⁴. 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 en los lactantes este elevado nivel de anticuerpos circulantes previos al inicio de su vacunación puede 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 posprimovacunación, 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 CRM197^{50,55}. 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^{56,57}. 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^{58,59}. 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 posrefuerzo⁶⁰, en un trabajo novedoso se comunican resultados de la cohorte más amplia estudiada, en donde se demuestra, un mes después de las dosis de primovacunación, una interferencia en los anticuerpos anti pertactina, antitoxina pertúsica y antihemaglutinina filamentosa, en términos de media

⁵³ Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, *et al.* Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine*. 2015;33:1948-52.

⁵⁴ Healy CM, Rench MA, Swaim LS, *et al.* Association between third trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA*. 2018;320:1464-70.

⁵⁵ Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, *et al.* Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1637-44.

⁵⁶ Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, *et al.* The influence of maternally derived antibody and infant age at vaccination on infant vaccine responses: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171:637-46.

⁵⁷ Maertens K, Caboré RN, Huygen K, *et al.* Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine* 2016;34:142-50.

⁵⁸ Munoz FM, Bond NH, Maccato M, *et al.* Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1760-9.

⁵⁹ Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, *et al.* Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1257-60.

⁶⁰ Halperin SA, Langley JM, Ye L, *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.

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 después⁶¹. 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 vida⁶².

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 anticuerpos, pero no parece una medida lógica dado que no ha habido cambios en la epidemiología de la enfermedad⁶³.

Se ha comunicado un efecto de interferencia mayor cuando la vacunación primaria se inicia a los 2 meses en lugar de a los 3. Los beneficios de la vacunación maternal se prolongan hasta más allá de los 3 meses, pero no parece justificado retrasar la primovacuna que afecta a otros inmunógenos como tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, polio y hepatitis B. Así mismo diseñar calendarios distintos para hijos de mujeres vacunadas y los de no vacunadas, podría generar posible confusión en las

familias y en los profesionales que vacunan. Hasta la fecha Países Bajos es el único país que ha hecho modificaciones en el calendario por este motivo⁶⁴.

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 vacunación⁴³. 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, Países Bajos, 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^{53,54}. A pesar de las diferencias encontradas en los niveles de anticuerpos según el momento del embarazo en que se vacuna, la efectividad vacunal comunicada en Argentina no difiere si se vacuna en el segundo o tercer trimestre⁶⁵.

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, para que no se pueda achacar a la vacuna cualquier alteración en la misma.

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 2021. 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

⁶¹ Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, *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. 2020;38\(5\):2105-14.](#)

⁶² Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, *et al.* Sustained effectiveness of the maternal pertussis Immunization program in England 3 years following introduction. [Clin Infect Dis. 2016;63\(suppl 4\):S236-43.](#)

⁶³ Bento AI, King AA, Rohani P. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. [Euro Surveill. 2017;22:pii=30510.](#)

⁶⁴ ECDC. [Vaccine schedules in all countries of the European Union](#) [consultado 30/dic de 2020].

⁶⁵ Romanin V, Acosta AM, Juárez MDV, *et al.* Maternal Vaccination in Argentina: Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Effectiveness During Pregnancy in Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age. [Clin Infect Dis. 2020;70:380-7.](#)

primovacunación 2+1 con hexavalentes deberán recibir un refuerzo antipolio a los 6 años, preferiblemente con DTPa-VPI, siempre que esté 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 adultos⁶⁶.

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 polio⁶⁷.

Prematuros

Los niños nacidos de forma prematura son un colectivo importante y 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^{68,69}. Esta misma recomendación la contempla el documento sobre “Vacunación en prematuros” del Ministerio de Sanidad de España⁷⁰.



⁶⁶ Xu J, Liu S, Liu Q, *et al.* The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis. [Medicine \(Baltimore\)](#). 2019;98:e15281.

⁶⁷ World Health Organization. [Statement of the Twenty-Third IHR Emergency Committee Regarding the International Spread of Poliovirus](#) [consultado 30/dic de 2020].

⁶⁸ Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. [Hum Vaccin Immunother](#). 2015;11:2556-63.

⁶⁹ Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, *et al.* 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.

⁷⁰ 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/dic de 2020].

VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

Recomendación 2021

Se mantiene la recomendación de 2020 de vacunar frente al neumococo a todos los menores de 5 años, así como a todos los niños y adolescentes de cualquier edad con enfermedades de riesgo. 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-AEP sigue recomendando la utilización de la vacuna neumocócica conjugada tridecavalente (VNC13).



La OMS estima que las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) de valencia ampliada, decavalente (VNC10) y 13-valente (VNC13) deberían ser incluidas en los calendarios infantiles de todos los países, dado el gran número de infecciones neumocócicas y de muertes que evitan⁷¹.

Se ha estimado que, en 2015, de los casi 6 millones de muertes en niños menores de 5 años en todo mundo, 294 000 fueron debidas a infecciones neumocócicas⁷¹. La mayoría de estas muertes ocurre en los países de baja renta en los que las tasas de enfermedad neumocócica invasora (ENI) son hasta 20 veces más altas que en Europa. La mortalidad infantil asociada a las infecciones neumocócicas varía en los países de baja y alta renta; en los primeros la mayoría de las muertes se debe a neumonías, mientras que en los países de alta renta obedece casi exclusivamente a meningitis. En los adultos, sin embargo, la mayoría de las muertes se asocian a neumonía neumocócica.

Enfermedad neumocócica invasora (ENI)

Sigue acumulándose la evidencia de que ambas VNC reducen la carga global de ENI y no invasora (neumonía y otitis media aguda [OMA]) por los serotipos vacunales (SV), tanto en los países de alta como en los de baja renta.

El impacto final de las VNC depende de distintas variables como su capacidad de protección en las personas vacunadas y en las no vacunadas (inmunidad de grupo), emergencia de nuevos serotipos y de la prevalencia de los serotipos neumocócicos no vacunales en un área determinada.

En general, la utilización sistemática de las VNC se acompaña de un incremento de ENI, por los serotipos no vacunales (SNV), que hasta ahora ha disminuido, pero no anulado el efecto neto de aquellas.

No hay estudios comparativos sobre la efectividad de ambas vacunas, pero un trabajo reciente, llevado a cabo en diferentes países de Latinoamérica, ha demostrado que es prácticamente idéntica (73,8 % para la VNC10 y 73,7 % para la VNC13) para los 10 serotipos comunes. Sin embargo, en los países en los que se utilizó la VNC10 la incidencia de ENI por el 19A aumentó entre un 300 % y más del 700 %⁷². Otro estudio llevado a cabo en Suecia ha demostrado un impacto similar de ambas vacunas⁷³.

El incremento de ENI causada por los serotipos no contenidos en la VNC10, pero sí en la VNC13, como el 6A, el 3 y, sobre todo, el 19A se ha producido, en general, en todos los países donde se utiliza la primera de estas vacunas. El aumento se produce, sobre todo en las personas no vacunadas, y en mayor grado en los mayores de 65 años^{74,75,76,77,78,79,80}. Esto

⁷¹ World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2019;94:85-104.

⁷² Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MCdC, *et al.* The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006–17): a multicentre, retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2020. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30489-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30489-8).

⁷³ Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, *et al.* Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1780-9.

⁷⁴ National Institute for Health Welfare F. [Incidence of invasive pneumococcal disease en Finland.](#) 2020 [consultado 30/dic de 2020].

⁷⁵ Isturiz R, Singhs HL, Hilton B, *et al.* Streptococcus pneumoniae serotype 19A: worldwide epidemiology.

se debe a la falta de efecto de la VNC10 sobre la colonización nasofaríngea por estos serotipos y la consiguiente falta de inmunidad de grupo frente a los mismos^{75,81}.

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 SV. En los niños no vacunados, la incidencia de ENI por los serotipos incluidos en la vacuna también disminuyó de forma marcada⁸². Además, no se produjo incremento de ENI por los SNV, a pesar del aumento de la colonización nasofaríngea por los mismos, incluido el 19A.

En los países donde se ha utilizado la VNC13, entre

ellos España, se ha producido una disminución de los SV en general, y del 19A en particular, en todas las edades^{79,83,84,85}. El impacto global en la ENI es diferente de unos países a otros, pero se ha estimado que de 2010 a 2019 la vacunación infantil con VNC13 ha evitado 175,2 millones de casos de enfermedad neumocócica y 624 904 muertes⁸⁶.

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 SV. La incidencia de ENI por el serotipo 19A descendió un 98 %, con la consiguiente disminución de las resistencias asociadas a este serotipo⁸⁷. 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 edad⁸⁸.

Aunque la efectividad de la VNC13 frente al serotipo 3 ha sido puesta en duda, una revisión sistemática reciente ha demostrado que reduce un 63,5 % (37,3-89,7 %) la ocurrencia de ENI por este serotipo en los sujetos vacunados⁸⁹. Sin embargo, no se ha apreciado

[Expert Review Vaccines. 2017;16:1007-27.](#)

⁷⁶ Vestjens SMT, Wagenvoort GHJ, Grutters JC, *et al.* Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in The Netherlands. [Vaccine. 2017;35:4112-8.](#)

⁷⁷ Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, *et al.* 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.](#)

⁷⁸ Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, *et al.* 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.](#)

⁷⁹ Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, *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.](#)

⁸⁰ Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlaminckx BJ, *et al.* Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease. [Vaccine. 2019;37:6558-65.](#)

⁸¹ Knol MJ, van der Ende A. Continuous surveillance of invasive pneumococcal disease is key. [Lancet Infect Dis. 2021;21\(1\):13-4.](#)

⁸² Hammitt LL, Etyang AO, Morpeth SC, *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.](#)

⁸³ Pilišvili T, Whitney CG. Use of data to drive pneumococcal conjugate vaccine policy. [Lancet Infect Dis. 2018;18:366-8.](#)

⁸⁴ de Miguel S, Domenech M, Gonzalez-Camacho F, *et al.* Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. [Clin Infect Dis. 2020;ciaa1483. DOI: 10.1093/cid/ciaa1483.](#)

⁸⁵ Ouldali N, Varon E, Levy C, Angoulvant F, *et al.* Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. [Lancet Infect Dis. 2021;21\(1\):137-47.](#)

⁸⁶ Chapman R, Sutton K, Dillon-Murphy D, *et al.* Ten years public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: A modelling analysis. [Vaccine. 2020;38:7138-45.](#)

⁸⁷ Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, *et al.* 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.](#)

⁸⁸ Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease in Children's Hospitals: 2014-2017. [Pediatrics. 2019;144:e20190567.](#)

⁸⁹ Singhs HL, De Wals P, Gessner BD, *et al.* Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against

efecto en las personas no vacunadas^{84,85,90}, lo que demuestra que no hay inmunidad de grupo frente a este serotipo. Esto podría deberse a la menor inmunogenicidad del serotipo 3, que no permite alcanzar títulos de anticuerpos específicos lo suficientemente altos como para tener efecto en la colonización nasofaríngea. También ha sido menor la efectividad frente al serotipo 19F, que persiste de forma significativa en países donde se utilizan las VNC⁹⁰. Esto puede deberse a varios factores. Por una parte, para la protección frente a la ENI causada por estos tres serotipos se necesitan títulos mucho más altos de anticuerpos antipolisacáridos que para el resto de los serotipos⁹¹. Por otra, el impacto de las VNC en la colonización nasofaríngea por los serotipos 3, 19A y 19F es menor que frente a otros serotipos⁹². Se ha visto que para impedir esta colonización por el serotipo 19F, se necesitan niveles más altos de anticuerpos que para otros SV^{93,94}.

La efectividad de las VNC frente a meningitis es algo menor que frente a otras formas de ENI^{95,96,97,98},

aunque la variabilidad entre los diferentes países es amplia. En Nicaragua⁹⁹ y Uruguay¹⁰⁰ la reducción de la meningitis neumocócica fue de más del 70 %. Sin embargo, en Burkina Faso fue sólo del 32 %¹⁰¹. En Madrid, tras la introducción de la VNC13, la meningitis neumocócica disminuyó un 62 %, sobre todo merced a una disminución de 83 % del serotipo 19A¹⁰². La variabilidad del impacto depende de la epidemiología de los serotipos en esta forma de ENI, las coberturas vacunales y la emergencia de otros serotipos. En Francia, tras una disminución inicial del 38 %, se produjo un incremento debido al aumento de los SNV -fundamentalmente el 24F- que prácticamente anuló el efecto reductor de la vacuna¹⁰³.

Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. [Clin Infect Dis. 2019;68:2135-43.](#)

⁹⁰ Klugman KP, Rodgers GL. Time to Third Generation vaccines. [Lancet Infect Dis. 2021;21\(1\):14-6.](#)

⁹¹ Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, *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.](#)

⁹² Ladhani SN, Andrews N, Ramsay ME. Summary of evidence to reduce the two-dose infant priming schedule to a single dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the national immunisation programme in the UK. [Lancet Infect Dis. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099\(20\)30492-8.](#)

⁹³ Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, *et al.* Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin g concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. [J Infect Dis. 2005;192:367-76.](#)

⁹⁴ Voysey M, Fanshawe TR, Kelly DF, *et al.* Serotype-specific correlates of protection for pneumococcal carriage: an analysis of immunity in 19 countries. [Clin Infect Dis. 2018;66:913-20.](#)

⁹⁵ Imohl M, Moller J, Reinert RR, *et al.* Pneumococcal meningitis and vaccine effects in the era of conjugate vaccination: results of 20 years of nationwide surveillance in Germany. [BMC Infect Dis. 2015;15:61.](#)

⁹⁶ Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, *et al.* Impact of PCV7/PCV13 introduction on invasive pneumococcal disease (IPD) in young children: Comparison between meningitis and non-meningitis IPD. [Vaccine. 2016;34:4543-50.](#)

⁹⁷ Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Grisaru-Soen G, *et al.* Comparative incidence dynamics and serotypes of meningitis, bacteremic pneumonia and other-IPD in young children in the PCV era: Insights from Israeli surveillance studies. [Vaccine. 2018;36:5477-84.](#)

⁹⁸ Oligbu G, Collins S, Djennad A, *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.](#)

⁹⁹ Becker-Dreps S, Blette B, Briceno R, *et al.* Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a "3+0" schedule. [PLoS One. 2017;12:e0183348.](#)

¹⁰⁰ Pirez MC, Mota MI, Giachetto G, *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.](#)

¹⁰¹ Kambire D, Soeters HM, Ouedraogo-Traore R, *et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis-Burkina Faso, 2014-2015. [J Infect. 2018;76:270-9.](#)

¹⁰² Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. [Vaccine. 2017;35\(35 Pt B\):4646-51.](#)

¹⁰³ Ouldali N, Levy C, Varon E, *et al.* Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French

Podría plantearse que en lugares donde ha desaparecido o disminuido la ENI por el serotipo 19A tras la vacunación con la VNC13, esta vacuna pueda ser sustituida por la VNC10. Sin embargo, la experiencia de Bélgica no avala esta hipótesis. En este país, tras la sustitución de la VNC13 por la VNC10 se ha producido un aumento global de la ENI, sobre todo en niños de 2 años, debido a un incremento del 19A (prácticamente desaparecido durante el período de uso de la VNC13) que ha llegado a ser el serotipo más frecuente¹⁰⁴.

Enfermedad neumocócica no invasora

El impacto de las VNC ha sido mayor del esperado en la enfermedad neumocócica no invasora. En la neumonía no invasora, dependiendo de los criterios diagnósticos, de la cobertura vacunal y de los serotipos circulantes 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 %^{105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117}.

national survey. [Lancet Infect Dis. 2018;18:983-91.](#)

¹⁰⁴ Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, *et al.* Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. [Lancet Infect Dis. 2021;21\(1\):127-36.](#)

¹⁰⁵ Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, *et al.* Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63:995-8.](#)

¹⁰⁶ Tregnaghi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, *et al.* Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. [PLoS Med. 2014;11:e1001657.](#)

¹⁰⁷ Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, *et al.* Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. [Vaccine. 2015;33:4623-9.](#)

¹⁰⁸ Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, *et al.* Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. [Vaccine. 2016;34:663-70.](#)

¹⁰⁹ Suarez V, Michel F, Toscano CM, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. [Vaccine. 2016;34:4738-43.](#)

En general, la evidencia disponible demuestra un mayor impacto de la VNC13 que de la VNC10, aunque la naturaleza de los distintos estudios no permite una comparación directa. Ambas vacunas inducen inmunidad de grupo frente a sus SV.

El impacto de las VNC no sólo se ha demostrado en los países de alta renta, sino también en los de baja renta, donde el mayor descenso ocurre en las neumonías más graves¹¹⁸. Dada la elevada incidencia

¹¹⁰ Alicino C, Paganino C, Orsi A, *et al.* The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. [Vaccine. 2017;35:5776-85.](#)

¹¹¹ Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, *et al.* Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. [PLoS One. 2017;12:e0184204.](#)

¹¹² Fathima P, Blyth CC, Lehmann D, *et al.* The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian children: record linkage cohort study of 469,589 births (1996-2012). [Clin Infect Dis. 2017;66:1075-85.](#)

¹¹³ Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, *et al.* Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. [PLoS One. 2017;12:e0172690.](#)

¹¹⁴ van Deursen AMM, Schurink-Van't Klooster TM, Man WH, *et al.* Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. [Vaccine. 2017;35:7107-13.](#)

¹¹⁵ Warren JL, Shioda K, Kurum E, *et al.* Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumonia Hospitalizations in High- and Low-Income Subpopulations in Brazil. [Clin Infect Dis. 2017;65:1813-8.](#)

¹¹⁶ Wiese AD, Huang X, Yu C, *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.](#)

¹¹⁷ Jimbo Sotomayor R, Toscano CM, Sanchez Choez X, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia hospitalization and mortality in children and elderly in Ecuador: Time series analyses. [Vaccine. 2020;38:7033-9.](#)

¹¹⁸ Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, *et al.* Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. [Lancet Infect Dis 2016;16:703-11.](#)

y mortalidad de las neumonías en los países más pobres¹¹⁹ el impacto final de las VNC en ellos puede ser mucho mayor que en los países industrializados.

El mayor impacto del esperado de las VNC frente a la neumonía obedece, sin duda, a la inmunidad de grupo. Pero además hay otros factores posibles. Hasta en un 25-30 % de las neumonías de los niños se encuentra una coinfección por varios patógenos respiratorios, que posiblemente se potencian en su poder patológico. Así, las VNC, al impedir la infección por neumococo, evitan también la infección por otras bacterias e incluso virus. Esta misma podría ser la razón por la que algunos estudios han demostrado que las VNC protegen frente a neumonías víricas y bronquiolitis^{112,120}.

El impacto de ambas VNC en la OMA ha sido también, en general, mayor al predicho por los estudios de eficacia^{106,121,122}. 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 SV, aunque, a la vez, se produjo un aumento de las OMA por los SNV¹²¹.

En varios países latinoamericanos, la VNC10 disminuyó un 56 % las OMA neumocócicas y un 67 % las OMA producidas por los SV¹⁰⁶. Todos los estudios que han ido surgiendo han seguido confirmando el elevado impacto de las VNC en la OMA, la otitis recurrente y la necesidad de tubos de drenaje

timpánicos^{122,123}. Un hallazgo que puede parecer sorprendente es que las VNC reducen de forma muy pronunciada las otitis causadas por otras bacterias como *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catharralis*, así como las otitis complejas con cultivo negativo¹²⁴. Este hecho ha sido explicado porque la protección de las VNC frente a un primer episodio de otitis neumocócica previene las alteraciones secundarias del oído medio que predisponen a padecer otras formas de otitis más complejas¹²⁵.

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 VNC¹²⁶. Aunque algunos estudios no han podido demostrar la inmunidad de grupo, la mayoría de ellos encuentra una disminución significativa, de entre el 15 % y el 60 %, tanto de la ENI por los SV como de la neumonía en los adultos - incluyendo los mayores de 65 años- en los países en los que se han introducido estas vacunas en la inmunización sistemática infantil^{77,79,84,85,111,115,126,115,127,128,129}.

¹¹⁹ Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, *et al.* 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 Global Health.* 2018;6:e744-57.

¹²⁰ Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, *et al.* Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:965-73.

¹²¹ Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, *et al.* Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1724-32.

¹²² Sigurdsson S, Eythorsson E, Hrafnkelsson B, *et al.* 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.

¹²³ 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.

¹²⁴ Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, *et al.* Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis.* 2016;63:611-8.

¹²⁵ Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, *et al.* Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:480-92.

¹²⁶ Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine.* 2017;35:2882-91.

¹²⁷ Weinberger DM, Warren JL, Dalby T, *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.

¹²⁸ Gonzalez-Diaz A, Camara J, Ercibengoa M, *et al.* Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:753-9.

¹²⁹ Suaya JA, Mendes RE, Sings HL, *et al.* *Streptococcus*

Un metanálisis reciente ha evaluado el impacto de la vacunación infantil con VNC13 en la ENI y en la neumonía del adulto. La incidencia de ENI por SV disminuyó un 40 % (39 % en los mayores de 65 años). Sin embargo, el impacto final sobre la ENI causada por cualquier serotipo fue menor (14 %), debido al incremento de los casos producidos por los SNV, que fue más alto en las personas mayores de 65 años. La incidencia de neumonía se redujo un 14 %, pero la mortalidad de personas hospitalizadas con esta forma de ENI disminuyó un 33 %. No hubo ningún efecto sobre la meningitis neumocócica¹³⁰.

La inmunidad de grupo, incluso en los mayores de 65 años, para la ENI causada por los SV de la VNC13 -con la única excepción del serotipo 3- es evidente. Como era de esperar, en los países donde se utilizan la VNC7 o la VNC10 tampoco se produce inmunidad de rebaño para el serotipo 19A¹³¹.

Se ha estimado que para reducir el 90 % la carga de ENI por los serotipos contenidos en las VNC en una determinada comunidad mediante la vacunación sistemática de los niños se necesita alrededor de una década¹³¹. Este hecho ilustra la importancia de mantener los programas de vacunación neumocócica infantil con altas coberturas a lo largo del tiempo, para obtener el máximo beneficio a través de la inmunidad de grupo.

En el caso de la neumonía del adulto, la VNC13 ha demostrado escasa inmunidad de grupo frente a los serotipos 3 (el serotipo más frecuente en esta forma de infección neumocócica) y 19F; sin embargo, sí existe protección indirecta frente al 19A¹²⁹.

En España, han aparecido varios estudios que también demuestran la inmunidad de grupo inducida por la VNC13 en los adultos, a pesar de que la vacunación universal frente a neumococo tiene un recorrido menor de 5 años en nuestro país^{84,128,132,133,134}. Sin embargo, los serotipos 3 y 19A

pneumoniae serotype distribution and antimicrobial nonsusceptibility trends among adults with pneumonia in the US, 2009-2017. [J Infect. 2020;81:557-66.](#)

¹³⁰ Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. [Clin Infect Dis. 2019;69:34-49.](#)

¹³¹ Shiri T, Datta S, Madan J, *et al.* Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. [Lancet Glob Health. 2017;5:e51-9.](#)

¹³² Camara J, Marimon JM, Cercenado E, *et al.* Decrease of

todavía representan una proporción significativa en la ENI del adulto⁸⁴, lo que puede estar relacionado, como se ha escrito anteriormente, con el corto lapso de tiempo desde el inicio de la vacunación infantil en nuestro país. Otro hecho interesante es que, en Madrid, se ha producido una reducción del 73 % en la incidencia de ENI en niños menores de 3 meses¹³⁵, que es la población en la que la meningitis neumocócica es más frecuente¹³⁶.

Serotipos emergentes

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

La distribución de los SNV difiere notablemente de unos países a otros. En Europa, los más frecuentes fueron el 24F (6,7 %), 10A (6,7 %), 15C (5,9 %), 12F (5,6 %) y el 22F (5,2 %), mientras que en Norteamérica lo fueron el 22F (6,9 %), 38 (5 %), 33F (4,9 %), 35B (4,5 %) y 15B (4,2 %), sin que haya ninguna presencia del 24F; en Latinoamérica el más común fue el 12F (4 %) mientras que ningún serotipo restante superó el 2,5 % de todos los casos de ENI¹³⁷.

Sin embargo, el fenómeno de reemplazamiento o emergencia no hace referencia solo a la diferente

invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. [PLoS One. 2017;12:e0175224.](#)

¹³³ Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordobas Gavin M, *et al.* Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid. [Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018; 36:612-20.](#)

¹³⁴ Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, *et al.* Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. [Int J Infect Dis. 2019;86:122-30.](#)

¹³⁵ 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 Pediatr Infect Dis Soc. 2018;7:175-6.](#)

¹³⁶ Kent A, Makwana A, Sheppard CL, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease in UK Children <1 Year of Age in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era: What Are the Risks Now? [Clin Infect Dis. 2019;69:84-90.](#)

¹³⁷ Balsells E, Guillot L, Nair H, *et al.* 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.](#)

distribución de serotipos, sino a un aumento de la prevalencia, que en alguno de ellos ha sido tan acusado^{79,101,127,131,138} como para llegar a disminuir el efecto neto de la vacunación. Sin embargo, en algunos países, como EE. UU. este fenómeno no se ha producido¹³⁹. Esta variabilidad es difícil de explicar y puede deberse a la diversidad de serotipos circulantes en los diferentes países, a fluctuaciones temporales⁸³ o al diferente uso de los antibióticos. En cualquier caso, cuando este aumento ocurre, lo hace sobre todo en los menores de 2 años y en los mayores de 65 años, reflejando quizás una mayor vulnerabilidad por inmadurez inmunitaria fisiológica o por inmunosenescencia, o la presencia de comorbilidades^{84,101,127,138,140}. En general, en la mayoría de los países europeos no ha existido una preponderancia clara de un serotipo¹³⁸, 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 2016/17. Este aumento se ha producido, sobre todo, en 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, aunque se ha estimado que, desde la introducción de las VNC en este país, se han evitado más de 38 000 casos de ENI¹⁴⁰.

En Francia, el SNV más frecuente ha sido el 24F en los niños, mientras que en los adultos lo han sido el 12F, 22F, 9N y 8⁸⁵. En España, el fenómeno de reemplazamiento también ha ocurrido^{84,128,133}. En los niños el serotipo no vacunal más frecuente ha sido el 24F, de forma parecida a lo que ha sucedido en Francia^{85,103} mientras que en los adultos han sido los serotipos 8, 12F, 9N y 22F (este último serotipo en mayores de 65 años)^{84,128,133} de manera muy similar a lo que ha ocurrido en el Reino Unido¹⁴⁰ o Francia⁸⁵.

Particularmente preocupante en nuestro país es el

incremento del serotipo 8, que se ha triplicado en los últimos años⁸⁴.

En Madrid, donde la VNC7 fue sustituida por la VNC13 en el calendario de vacunación infantil no se ha producido hasta 2016 ningún incremento de los serotipos no vacunales en niños menores de 15 años hospitalizados por ENI, aunque en el análisis por grupos de edad se apreció una tendencia ascendente no significativa en los niños menores de 2 años de edad⁸⁷. Los serotipos más frecuentes fueron el 15B (8,6 %), 24F (6,8 %); 23B (6,1 %); 22F (5,7 %) y 10A (5,0 %). 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 antineumocócica

Dado el aumento de los SNV, el control de las infecciones neumocócicas pasa por las VNC de valencia extendida de tercera generación⁹⁰. Estas vacunas incluyen los serotipos de la VNC13 más otros serotipos adicionales; la vacuna 15-valente incluye los serotipos 22F y 33F y la vacuna 20-valente los serotipos adicionales 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F y 33F. En un estadio de desarrollo más incipiente se encuentran las vacunas 24-valentes que incluyen, además de los serotipos de la vacuna 20-valente, los serotipos 2, 9N, 17F y 20⁹⁰.

El impacto de todas estas vacunas dependerá, una vez más, de la prevalencia de los serotipos circulantes en un lugar concreto. Teniendo en cuenta este hecho, el impacto de la vacuna 15-valente se prevé discreto en nuestro país, ya que la cobertura con respecto a la VNC13 no aumentará de forma significativa, toda vez que los serotipos 22F y 33F -los serotipos adicionales con respecto a la VNC13- tienen poca presencia en la ENI de niños y adultos en nuestro país⁸⁴, aunque el 22F aparece como el segundo más frecuente (después del 8) en los mayores de 65 años. Tampoco mejorarán de forma significativa la cobertura en la neumonía del adulto¹⁴¹. El impacto de la vacuna neumocócica 20-valente sí que lo aumentaría significativamente, ya que contiene el serotipo 8 (el

¹³⁸ Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, *et al.* Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Resp Med.* 2017;5:648-56.

¹³⁹ Pilishvili TA. [Impact of PCV13 on Invasive Pneumococcal Disease \(IPD\) Burden and the Serotype Distribution in the US.](#) CDC, 24/oct 2018 [consultado 30/dic de 2020].

¹⁴⁰ Ladhani SN, Collins S, Djennad A, *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.

¹⁴¹ Vyse A, Campling J, Czudek C, *et al.* The proportion of contemporary invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in UK adults reflected by serotypes included in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and next generation higher valency pneumococcal conjugate vaccines in development. *Vaccine.* 2020;38:8068-70.

más común en adultos en nuestro país y cada vez más presente en los niños), además de otros serotipos también prevalentes en nuestro medio⁸⁴. Desgraciadamente, ninguna de las vacunas anteriores incluye el serotipo 24F que, aunque no es muy frecuente en adultos sí lo es en los niños menores de 2 años⁸⁴ y tiene un papel muy relevante en la meningitis de este grupo de edad⁸⁵.

El futuro de la vacunación antineumocócica pasa también por diseñar las pautas vacunales más eficientes

Los estudios de inmunogenicidad comparando pautas 1+1 (una dosis de primovacuna más una dosis de refuerzo) vs 2+1 (dos dosis de primovacuna más una dosis de refuerzo) demuestran que los títulos de anticuerpos después de la dosis de refuerzo son similares con ambas pautas para los serotipos 5, 7F, 9V, 3 y 19A, mayores en la pauta 1+1 para los serotipos 1, 4, 14 y 19F y menores con esta misma pauta para los serotipos 6A, 6B, 18C y 23F^{142,143}. Además, con ambas pautas la mayoría de los sujetos alcanza el dintel protector de anticuerpos ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$). Un modelo matemático reciente ha demostrado que en los 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 neumonía¹⁴⁴. Además, según un estudio publicado por Public Health England han demostrado que la tasa de colonización nasofaríngea con ambas pautas podría ser similar⁹². Todas estas consideraciones han servido como argumentos para la utilización del

esquema 1+1 en vacunación universal⁹² como ocurre en el Reino Unido. Sin embargo, esta pauta plantea algunos serios interrogantes, ya que tras la primera dosis una proporción muy elevada de sujetos no alcanza títulos protectores frente a 8 de los SV¹⁴². Por tanto, la pauta 1+1 podría no proporcionar suficiente protección en el primer año de vida^{92,145,146}. También es posible que la pauta 1+1 se acompañe, en el tiempo que va desde la primoinmunización hasta el refuerzo, de un aumento de las formas no invasoras como la OMA y la neumonía en las que se necesitan títulos protectores de anticuerpos más altos que para la ENI. Aunque en el contexto de vacunación universal con altas coberturas vacunales, la inmunidad de grupo podría proteger a los lactantes vulnerables durante el primer año de vida en los países de alta renta, esto no es extrapolable a los países de baja renta, donde las coberturas vacunales pueden no ser óptimas y las tasas de colonización nasofaríngea más altas.

En el Reino Unido, desde que en octubre de 2017 se implantó una pauta 1+1 no se ha detectado, hasta el momento, ningún incremento de los casos de ENI. El CAV-AEP estima, sin embargo, que es necesario disponer de información a más largo plazo para ver cómo evolucionan las infecciones neumocócicas, tanto las invasoras como las no invasoras, en ese país.

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](#). En 2020 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 financiado.



¹⁴² Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, *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.](#)

¹⁴³ Madhi SA, Mutsaerts EAML, Izu A, *et al.* Immunogenicity of a single-dose compared with a two-dose primary series followed by a booster dose of ten-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children: an open-label, randomised, non-inferiority trial. [Lancet Infect Dis. 2020;20:1426-36.](#)

¹⁴⁴ Choi YH, Andrews N, Miller E. 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.](#)

¹⁴⁵ Isturiz R, Gessner BD, Madhava H, *et al.* Reassessing the 1 + 1 pneumococcal conjugate vaccine schedule. [Lancet Infect Dis. 2018;18:382.](#)

¹⁴⁶ Perniciaro S, van der Linden M. Reassessing the 1 + 1 pneumococcal conjugate vaccine schedule. [Lancet Infect Dis. 2018;18:381-2.](#)

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>	Estos grupos de riesgo precisan una pauta mixta VNC13 + VNP23
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>	
Prematuros menores de 32 semanas o de 1700 gramos de peso al nacer	<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>	Este grupo de riesgo precisa solo VNC13 (2+1) sin VNP23



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 2.º año de vida). La carencia de la protección por inmunidad de grupo, si las coberturas de vacunación son bajas, puede condicionar que algunos niños sean susceptibles a algunos serotipos, como el 6B y 23F, después de solo 2 dosis y hasta que se aplique la dosis de refuerzo del 2.º año de vida. Afortunadamente en España ya no se plantea
3. El CAV-AEP hace énfasis en la necesidad de vacunar a los pacientes inmunodeprimidos y con riesgo elevado de padecer infecciones neumocócicas graves ([Tabla 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) los niños de 12 a 24 meses de edad 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, separada por un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de VNC13, 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 no inmunodeprimidos ni asplénicos, pero con riesgo de padecer infecciones neumocócicas más frecuentes o graves** ([Tabla 2](#)) debe optarse también por una pauta mixta como en los niños inmunodeprimidos, que es lo que se practica actualmente 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 2.ª y última dosis de VNP23, 5 años después de la 1.ª de VNP23
4. Los **niños prematuros** (menores de 32 semanas o de 1700 gramos al nacer) tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* que los recién nacidos a término, 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



VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

Recomendación 2021

La vacuna frente al rotavirus debería estar incluida en el calendario sistemático para todos los lactantes.



La gastroenteritis por rotavirus afecta a todos los niños. Los estudios indican que, a la edad de 5 años, casi todos los niños han desarrollado anticuerpos contra el rotavirus (RV). La mayor carga de enfermedad no afecta a niños de grupos de riesgo identificables y por este motivo recientemente la Academia Europea de Pediatría y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas apoyan la vacunación sistemática de todos los lactantes¹⁴⁷.

Efectividad

Actualmente más de 110 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 industrializados¹⁴⁸.

En países de nuestro entorno que incluyen esta vacunación en el calendario sistemático (actualmente 15 estados de Europa tienen introducida la vacuna en calendario, 1 la recomienda y 2 la promueven en ciertos lactantes)¹⁴⁹ se ha observado un descenso marcado en la circulación del RV, como se comprueba en el Reino Unido tras su introducción en 2013, apreciándose una disminución importante y mantenida de la actividad del RV de hasta un 77 % en relación con las temporadas anteriores¹⁵⁰. 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 adultos¹⁵¹.

En Finlandia, donde la vacunación frente al RV está incluida en el calendario vacunal desde 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 sistemática¹⁵². 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 evitadas¹⁵³. 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

¹⁴⁷ Dornbusch HJ, Vesikari T, Guarino A, *et al.* Rotavirus vaccination for all children or subgroups only? Comment of the European Academy of Paediatrics (EAP) and the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) recommendation group for rotavirus vaccination. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1489-93.

¹⁴⁸ Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, *et al.* Global Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis.* 2017;215:1666-72.

¹⁴⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. [Immunisation schedules by target disease: rotavirus](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹⁵⁰ Walker JL, Andrews NJ, Atchison CJ, *et al.* Effectiveness of oral rotavirus vaccination in England against

rotavirus-confirmed and all-cause acute gastroenteritis. *Vaccine X.* 2019;1:100005.

¹⁵¹ Thomas SL, Walker JL, Fenty J, *et al.* Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine.* 2017;35:680-6.

¹⁵² Hemming-Harlow M, Vesikari T, M Uhari M, *et al.* Sustained high effectiveness of RotaTeq on hospitalizations attributable to rotavirus-associated gastroenteritis during 4 years in Finland. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017;6(4):317-23.

¹⁵³ Orrico-Sanchez A, López-Lacort M, Pérez-Vilar S, *et al.* Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis.* 2017;17:267.

sistemático¹⁵⁴.

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 hospitalaria¹⁵⁵.

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 convivientes¹⁵⁶ 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 vacunales¹⁵⁷. Por otra parte, existen evidencias de la diseminación extraintestinal del RV con la infección natural y su implicación en manifestaciones extradigestivas¹⁵⁸, como convulsiones^{159,160} si bien

estos hallazgos no han sido encontrados en otros estudios¹⁶¹.

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)^{162,163}. Aplicada esta estimación a España (con 350 000 nacimientos al año), el riesgo sería de 4 a 16 casos al año de invaginación, frente a la prevención de 4122 hospitalizaciones y 13 200 visitas a urgencias. Por tanto, se debe mantener una vigilancia activa de las reacciones adversas a estas vacunas, 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^{164,165}. 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

¹⁵⁴ Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Giménez-Sánchez F, *et al.* ¿Qué hemos aprendido sobre rotavirus en España en los últimos 10 años? [An Pediatr \(Barc\). 2019;91:166-79.](#)

¹⁵⁵ 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.](#)

¹⁵⁶ Cortese M, Dahl R, Cums A, *et al.* Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. [J Infect Dis. 2015;211:558-62.](#)

¹⁵⁷ Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, *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.](#)

¹⁵⁸ Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Martín-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. [J Infect. 2016;72 Suppl:S98-S105.](#)

¹⁵⁹ Salas A, Pardo-Seco J, Cebey-López M, *et al.* Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations for seizures: Heterologous or unforeseen direct vaccine effects? [Vaccine. 2019;37:3362-8.](#)

¹⁶⁰ Pringle KD, Burke RM, Steiner CA, *et al.* 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.](#)

¹⁶¹ 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.](#)

¹⁶² Glass RI, Parashar UD. Rotavirus Vaccines - Balancing Intussusception Risks and Health Benefits. [N Engl J Med. 2014;370:568-70.](#)

¹⁶³ Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, *et al.* Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:763-8.](#)

¹⁶⁴ Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, *et al.* European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:635-43.](#)

¹⁶⁵ 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.](#)

placebo¹⁶⁶.

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^{167,168}. 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 grave¹⁶⁹, se recomienda la vacunación. En 2019 la Sociedad Española de Neonatología y el CAV-AEP (RotaPREM)¹⁷⁰ recomendaron la vacunación de los RN prematuros, incluso en los hospitales. Los datos existentes han mostrado resultados de eficacia y seguridad similares a los comunicados en niños a término y un riesgo bajo de diseminación nosocomial cuando la vacunación se realiza durante la hospitalización, observando las necesarias medidas de precaución¹⁷¹. 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 noviembre de 2019 el Ministerio de Sanidad ha establecido la recomendación de la vacunación de los RN prematuros menores de 32 semanas para todo el territorio nacional^{170,172}.

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 3.ª dosis de vacuna). 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 semanas¹⁷³.



¹⁶⁶ World Health Organization (WHO). Information Sheet. [Observed rate of vaccine reactions rotavirus vaccine](#). Jun/2018 [consultado 30/dic de 2020].

¹⁶⁷ World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. [Wkly Epidemiol Rec. 2013;88:49-64](#).

¹⁶⁸ 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](#).

¹⁶⁹ Dahl RM, Curns AT, Tate JE, *et al*. 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](#).

¹⁷⁰ Álvarez-Aldeán J, Ares-Segura S, Díaz-González C, *et al*. Recomendaciones para la vacunación frente a ROTAVirus de los recién nacidos PREMaturos (RotaPREM). [An Pediatr \(Barc\). 2019;91:205.e1-7](#).

¹⁷¹ Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. [Pediatrics. 2014;133:e1555-60](#).

¹⁷² CAV-AEP. [Rotavirus](#). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; abr/2020 [consultado 30/dic de 2020].

¹⁷³ CAV-AEP. [Fichas técnicas de las vacunas comercializadas en España](#) [consultado 30/dic de 2020].

VACUNACIÓN FRENTE AL MENINGOCOCO B

Recomendación 2021

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, cumpliendo la edad mínima de administración de cada una.



La enfermedad meningocócica invasora (EMI) por meningococo B (MenB) es una entidad muy poco frecuente en nuestro país, más aún tras el advenimiento de la pandemia de covid-19^{174,175} que ha supuesto un descenso llamativo en la incidencia de la EMI y de otras enfermedades transmisibles por gotas o por contacto en todos los países del mundo (salvando las imprecisiones o retrasos que puedan existir en la notificación y registro por parte de unos servicios de salud pública saturados). Es su baja frecuencia la que imposibilita la obtención de datos fiables sobre la eficacia de los productos vacunales diseñados para su prevención siguiendo los métodos de investigación habituales en vacunología (ensayos clínicos aleatorizados o ECA). Teniendo en cuenta esta dificultad, la eficacia vacunal debe ser extrapolada desde trabajos realizados in vitro (inmunogenicidad y actividad bactericida del suero en presencia de complemento), lo cual pudiera 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 de la efectividad (condiciones no experimentales) de dichas vacunas. La ausencia de datos sobre eficacia siguiendo la metodología habitual en vacunología ha supuesto un obstáculo importante en la inclusión de las vacunas de MenB en los calendarios oficiales de vacunación.

Por otra parte, estamos hablando de preparados vacunales relativamente caros para proteger contra una enfermedad rara. Si no atendemos a otros aspectos más que a las consideraciones puramente economicistas, es fácil de 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 mayoritario 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 (análisis desde el punto de vista del financiador), la cuestión cambia cuando nos ponemos en el papel del paciente que sufre la enfermedad, de su familia, de la sociedad o del pediatra que debe proporcionar el mejor consejo posible para salvaguardar la protección individual del niño. La EMI es una enfermedad terrible, temible y 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 no pocas ocasiones, lactantes y 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 no consiguen la supervivencia de todos los casos. Estos son aspectos que la propia OMS reconoce como importantes a la

¹⁷⁴ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. [Enfermedad meningocócica, finalización de la temporada 2019-2020](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹⁷⁵ CAV-AEP Noticias, 5 de noviembre de 2020. [Enfermedad meningocócica en España, temporada 2019-2020](#) [consultado 30/dic de de 2020].

hora de decidir si introducir o no una vacuna en calendario sistemático¹⁷⁶.

Afortunadamente, comienzan a oírse voces de especialistas en economía de la salud¹⁷⁷, que consideran que las evaluaciones clásicas de coste-utilidad (euros/AVAC) no son las más apropiadas para analizar estrategias preventivas globales en salud infantil. Cabe recordar que el AVAC aplicado a los menores de edad se define a partir de cuestionarios validados que rellenarán sus padres o tutores, lo cual no siempre será representativo del valor real que tiene para los niños. Además, estas evaluaciones no tienen en consideración otros aspectos que resultan importantes para la sociedad, algunos de ellos tangibles (los costes indirectos sufragados por la familia relacionados con cada caso de EMI, el gasto o la falta de ganancia inherentes al absentismo laboral de los cuidadores, la pérdida de productividad que sufre la sociedad con cada niño fallecido, los costes generados por las secuelas a largo plazo en los supervivientes y en sus familiares o el daño involuntario derivado de los cuidados sanitarios, como las infecciones nosocomiales) y otros difícilmente medibles pero también importantes (la sensación de bienestar que experimenta la familia protegiendo a su hijo de una enfermedad grave, el nivel de tranquilidad que adquiere la sociedad al disminuir la incidencia de una enfermedad como la EMI, el aumento en la confianza en el SNS por proteger a sus niños de enfermedades potencialmente mortales, evitar situaciones de presión asistencial como las que genera la aparición de un caso de EMI en una población, la repercusión que tiene la vacunación en la disminución de las resistencias a antibióticos o la lucha contra la inequidad). Desde luego, si nos atenemos exclusivamente a modelos clásicos de evaluación, hay que reconocer que la inclusión de esta vacuna en el calendario oficial nacional no es una medida coste-efectiva desde el punto de vista del financiador y analizando lo que habitualmente se analiza: euros/AVAC. Esto está condicionado por tres

cuestiones: la baja incidencia de la EMI, el alto precio de la vacuna y la ausencia de pruebas sobre su capacidad de generar inmunidad de grupo e impacto en portadores¹⁷⁸. Sin embargo, si se usara la perspectiva social y no exclusivamente la del financiador, mejoraría la razón de euros/AVAC. Evidentemente, la gravedad de una enfermedad debe de ser un factor que hay que tener en cuenta en el análisis y no siempre se ve correctamente reflejado su peso en este tipo de evaluaciones¹⁷⁶.

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. Este podría ser un buen momento para mejorar las políticas de prevención de la EMI, dado el impacto que han tenido las medidas instauradas contra la covid-19 en la epidemiología de esta enfermedad transmisible.

Tras la publicación de los datos de Reino Unido¹⁷⁹ haciendo balance de los tres primeros años de iniciado el programa vacunal sistemático con vacuna multicomponente de MenB (4CMenB) en lactantes, donde se demuestra un notable descenso en la incidencia de la EMI por este serogrupo en las cohortes vacunadas sin detectarse problemas de seguridad, sumado a las experiencias que van acumulándose en otros países como Italia o Portugal, el CAV-AEP defiende que 4CMenB 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 país¹⁷⁴. La recomendación específica de la vacuna 4CMenB se debe a que la experiencia poblacional (especialmente 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 edad¹⁷³.

Vacunas contra MenB disponibles

Desde hace unos 40 años, distintos grupos de

¹⁷⁶ Organización Mundial de la Salud. Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, abril 2014. [Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización. De la decisión a la implementación y el monitoreo](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹⁷⁷ Vallejo Torres L. Evaluación económica de programas de vacunación en la población pediátrica. [Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22:85-94.](#)

¹⁷⁸ Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, *et al.* Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. [N Engl J Med. 2020;382:318-27.](#)

¹⁷⁹ Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, *et al.* Vaccination of Infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. [N Engl J Med. 2020;382:309-17.](#)

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 polisialícos de la membrana de las neuronas humanas y la gran variabilidad dentro del mismo serogrupo, hizo fracasar dicha estrategia¹⁸⁰. 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 Vacunología¹⁸¹. 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 ellas. 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 2.ª se administre al mes de la 1.ª, es decir: 0, 1-2 y 6 meses¹⁸². 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 2017¹⁸³ 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 A, C, W e Y.

Vacuna multicomponente 4CMenB (Bexsero)

Constituida por 3 proteínas subcapsulares (adhesina A de *Neisseria* [NadA], proteína de unión al factor H [fHbp] de la subfamilia B, y antígeno de unión a la heparina de *Neisseria* [NHBA]), unidas a una vesícula de membrana externa (OMV: 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 inmunógenas¹⁸⁴, por lo que la EMA autorizó un cambio en su ficha técnica admitiéndose esta pauta con inicio a partir de los 2 meses de edad, basándose en la experiencia del Reino Unido¹⁸⁵. 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

¹⁸⁰ 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.](#)

¹⁸¹ Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, *et al.* The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. [Vaccine. 2012;30\(Suppl 2\):B87-97.](#)

¹⁸² FDA. [Trumenba](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹⁸³ EMA. [Trumenba](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹⁸⁴ Martín-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, *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.](#)

¹⁸⁵ EMA. [Bexsero](#) [consultado 30/dic de 2020].

memoria inmunológica^{186,187,188}.

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 %¹⁸⁹. 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 %¹⁹⁰.

¹⁸⁶ Gossger N, Snape MD, Yu LM, *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant's vaccinations according to different immunization schedules. [JAMA. 2012;307:573-82.](#)

¹⁸⁷ Iro MA, Snape MD, Voysey M, *et al.* Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. [Vaccine. 2017;35:395-402.](#)

¹⁸⁸ Martín-Torres F, Nolan T, Toneatto D, *et al.* Persistence of the immune response after 4CMenB vaccination, and the response to an additional booster dose in infants, children, adolescents, and young adults. [Hum Vaccin Immunother 2019;15:2940-51.](#)

¹⁸⁹ Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, *et al.* Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. [Lancet Infect Dis. 2013;13:416-25.](#)

¹⁹⁰ Parikh SR, Newbold L, Slater S, *et al.* Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. [Lancet Infect Dis. 2017;17:754-62.](#)

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 meningococo¹⁹¹.

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), hecho que puede hacer recomendable su separación por una o dos semanas (según la organización de cada centro de vacunación).

La duración de los anticuerpos protectores y, por tanto, la necesidad o no de dosis de refuerzo de las vacunas de MenB no ha sido establecida de forma definitiva en individuos sanos. En personas especialmente susceptibles a sufrir EMI el ACIP ha incluido en sus nuevas recomendaciones (septiembre

¹⁹¹ Abad R, Vázquez J. Should we continue to monitor 4CMenB coverage with MATS? [Lancet Infect Dis. 2017;17:681-3.](#)

de 2020) refuerzos con estas vacunas al año de la primovacuna y cada 2-3 años mientras dure la situación de riesgo¹⁹².

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)¹⁹³ 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. Como ya se ha comentado, a raíz de la experiencia británica, la pauta 2+1 de inicio a los 2 meses es aceptada (posología incluida en ficha técnica) como válida desde mayo de 2020¹⁸⁵.

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 vacunación¹⁹⁴.

Los datos a 3 años de iniciado el programa, fueron publicados en 2020¹⁷⁹. 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 % (IC 95 %: 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 % (IC 95 %: 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 (IC 95 %: 236-323) 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).
- Las cohortes no vacunadas no experimentaron un descenso significativo en la incidencia de EMI por MenB, reflejando que fue la vacunación con 4CMenB y no otro factor, lo que hizo disminuir la EMI en los que la recibieron.

Experiencia con 4CMenB en Italia

Recientemente se ha publicado una experiencia italiana con 4CMenB¹⁹⁵. La región de Toscana introdujo la vacunación con 4CMenB en 2014 con un esquema 3+1 a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 12-13 meses de edad; posteriormente la región de Véneto también lo inició en 2015 pero con un esquema 2+1 a los 7, 9 y 15 meses de edad. En la era prevacunal la tasa de incidencia anual de EMI por MenB por cada 100 000 niños en la Toscana

¹⁹² Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, *et al.* Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(RR-9):1-41.

¹⁹³ Public Health England (PHE), 22 June 2015. [MenB vaccination: Introduction from September 2015](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹⁹⁴ Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, *et al.* Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet.* 2016;388:2775-82.

¹⁹⁵ Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, *et al.* Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014-2018). *Vaccines (Basel).* 2020;8:E469.

era de 1,96 (IC 95 %: 1,52-2,40), cayendo a 0,62 (IC 95 %: 0,60-0,64) en la era posvacunal (0,12 (IC 95 %: 0,08-0,15) si se tiene en cuenta solo a los vacunados). En Véneto, antes de iniciar el programa, la tasa de incidencia anual era de 1,94 (IC 95 %: 1,92-1,96), descendiendo a 1,34 (IC 95 %: 1,31-1,38) en los años posteriores (0,53 (IC 95 %: 0,50-0,56) en vacunados). Con coberturas del 83,9 % en Toscana y del 81,7 % en Véneto, la efectividad vacunal fue del 93,6 % (IC 95 %: 55,4-99,1) y del 91,0 % (IC 95 %: 59,9-97,9), respectivamente. Asimismo, se observó una reducción global de la enfermedad, tanto en la población vacunada como en la no vacunada, del 65 % en Toscana y 31 % en Véneto, diferencia explicada por los autores por el inicio más precoz de la vacunación en Toscana.

La vacuna 4CMenB ha sido incluida también en los calendarios oficiales de Irlanda, Italia, Lituania, Andorra, San Marino y, recientemente, Portugal en Europa y también en la región de Australia del Sur. Austria y la República Checa hacen recomendación sistemática, pero por el momento no la financian.

Experiencia con 4CMenB en Portugal

El pasado mes de diciembre, un grupo colaborativo lusobritánico publicó los resultados de un estudio de casos y controles realizado en 31 servicios de pediatría de Portugal. Los autores compararon el porcentaje de vacunados con 4CMenB de pacientes ingresados por EMI con controles similares internados por causas diferentes. El porcentaje de vacunados en el grupo con EMI por MenB fue considerablemente menor que el del grupo control (7,2 % vs 23 %), calculándose una odds ratio (OR) de 0,21 (IC 95 %: 0,08 a 0,55). En sus conclusiones los investigadores encuentran una efectividad vacunal del 79 %, aplicando el método de screening, aunque hay que tener en cuenta que se realizó en una población con un 47 % de cobertura vacunal estimada (financiación privada). Igualmente, el porcentaje de vacunados entre los ingresados por EMI por cualquier serogrupo fue claramente inferior al de sus controles y ninguno de los pacientes que habían recibido al menos una dosis, murieron o tuvieron secuelas permanentes como consecuencia de haber sufrido una EMI (post hoc)¹⁹⁶.

Vacunación frente al meningococo B en España

¹⁹⁶ Rodrigues F, Marlow R, Simões MJ, et al. Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020;324:2187-94.

En España, el Ministerio de Sanidad estableció en abril de 2014 las indicaciones de financiación de las vacunas. Modificadas en enero de 2015¹⁹⁷ y en julio de 2018, son aplicables a ambas vacunas disponibles con sus peculiaridades, según la edad de inmunización.

Personas con riesgo aumentado de sufrir EMI

- Personas con deficiencia de properdina o de factores terminales del complemento (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab o ravulizumab).
- 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.
- El CAV-AEP también la recomienda en infecciones por VIH, aunque no estaría financiada.

Vacunación de casos y contactos en brotes

- Agrupaciones de casos o brotes, definidos por la aparición de dos o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B, que cumplan además las dos características siguientes:
 - En la misma institución, organización o grupo social.
 - En un periodo de tiempo menor o igual a 4 semanas.
- Brotes comunitarios, definidos como aparición de tres o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B,

¹⁹⁷ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de Trabajo de MenB, 30 de marzo de 2016. [Vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B. Información para profesionales sanitarios \[consultado 30/dic de 2020\].](#)

que cumplan además las dos características siguientes:

- En un ámbito comunitario definido.
- En un período de tiempo menor o igual a 3 meses.
- Situaciones de hiperendemia, definida por la aparición gradual y potencialmente duradera de un clon cubierto por la vacuna en un área geográfica.
- Otras situaciones particulares en las que la autoridad sanitaria establezca la necesidad de vacunación.
- Ante la aparición de casos esporádicos se recomienda la vacunación de los casos, pero no de sus contactos sanos. En estas situaciones se vacunará a los contactos cercanos con factores de riesgo

En 2019, desoyendo los acuerdos tomados a nivel nacional, dos CC. AA. iniciaron la vacunación sistemática con 4CMenB en lactantes con pautas 2+1: Castilla y León (inicio en junio de 2019)¹⁹⁸ y Canarias (comenzó en octubre de 2019)¹⁹⁹. La Comunidad de Andalucía ha anunciado recientemente que incluirá esta vacuna en su calendario a lo largo de 2021. 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,

¹⁹⁸ Boletín Oficial de Castilla y León, [BOCyL, 25 de abril de 2019, núm 78, pág 20762](#) [consultado 30/dic de 2020].

¹⁹⁹ Boletín Oficial de Canarias, [BOC, 3 de julio de 2019, núm 126, pág 3325](#) [Consultado 30/dic de 2020].

MEASURE) o procedentes de otros países (Reino Unido, Italia, Canadá, Australia, Portugal), 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 4CMenB²⁰⁰ y una respuesta robusta al refuerzo hasta 4 años después de dos dosis de MenB-fHbp²⁰¹.
- Los estudios realizados hasta ahora refuerzan la idea de que provocan un escaso impacto en la colonización nasofaríngea por MenB de los vacunados¹⁷⁸, por lo que no es esperable la generación de protección indirecta o inmunidad de grupo que sí han demostrado otras vacunas meningocócicas (conjugadas).
- 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 CC. AA. no están dispuestas a asumir. Ya hemos comentado en este texto que este tipo de análisis podrían no ser adecuados para ser aplicados en vacunas infantiles, siendo necesario un cambio en el paradigma de las valoraciones farmacoeconómicas de este tipo de productos¹⁷⁷.

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 2 meses:

²⁰⁰ Watson PS, Novy P, Bekkat-Berkani R, *et al.* Optimizing the timing of 4CMenB vaccination in adolescents and young adults based on immune persistence and booster response data. [Expert Rev Vaccines. 2019;18:343-52.](#)

²⁰¹ Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, *et al.* Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two-and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. [Vaccine. 2019;37:1710-9.](#)

- 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 mayor 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 documento¹⁷⁹. Por otro lado, comienzan a comunicarse resultados de estudios realizados en Italia¹⁹⁵ y Portugal¹⁹⁶, donde en un estudio de casos y controles se han obtenido resultados similares a los de los ingleses²⁰².
- 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.
- Recientemente, también en el Reino Unido, se han publicado datos que demuestran un impacto directo de la vacunación con 4CMenB en la EMI por serogrupo W en un escenario real²⁰³.
- 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 EMI. Hablamos de una enfermedad que mata en horas a individuos previamente sanos (con frecuencia lactantes), 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) 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 SNS, también es inaceptable que el porcentaje del gasto sanitario público dedicado a vacunas sea tan pequeño (0,3 % en 2015)²⁰⁴. Pudiendo

²⁰² Marlow R, Rodrigues F, Finn A. Case control study to evaluate the effectiveness of the 4CMenB vaccine for protection against invasive meningococcal disease caused by group B Neisseria meningitidis in Portugal. [ISRCTN. 10901628](https://doi.org/10.1093/isc/iaa1244) [consultado 30/dic de 2020].

²⁰³ Ladhani S, Campbell H, Andrews N, *et al.* First real-world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease;

prospective enhanced national surveillance, England. [Clin Infect Dis. 2020, ciaa1244.](https://doi.org/10.1093/isc/iaa1244)

²⁰⁴ Deloitte, noviembre 2017. [Las vacunas en España. Situación actual y perspectivas de futuro](#) [consultado

considerarse a la EMI como una enfermedad rara (con todo lo que ello implica), podrían considerarse a las vacunas contra esta enfermedad medicamentos huérfanos y seguir valoraciones farmacoeconómicas específicas (no simplemente euros/AVAC). 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 española¹⁷⁴ y el que aún no se haya demostrado impacto de estas vacunas en la colonización nasofaríngea¹⁷⁸, 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 la EMI, representando una recomendación de

tipo individual con cualquiera de las dos vacunas cumpliendo la edad mínima para su aplicación²⁰⁵.



²⁰⁵ CAV-AEP. [Meningococos](#). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; dic/2020 [consultado 30/dic de 2020].

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 primovacuna ^{b,c}	4
		2 ^a	No menos de 2 meses		3
Lactantes y niños	6-11 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el 2.º año de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la primovacuna 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 primovacuna 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 2021

Se mantiene 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 años²⁰⁶. Los últimos datos publicados en 2019 por los ECDC, que corresponden a los casos de 2017, recogen un total de 485 casos de EMI por serogrupo C, lo que supone un 16 % del total de casos²⁰⁷. En España, la elevada cobertura vacunal, 98,1 % en primovacunación y 94,3 % en el primer refuerzo a los 12 meses²⁰⁸, es la principal causa del bajo nivel de incidencia de EMI por serogrupo C. Según los últimos datos disponibles en la red del Centro Nacional de Epidemiología¹⁷⁴, la tasa de EMI por serogrupo C en España en la temporada 2019-2020 fue de 0,05 casos/100 000 habitantes, inferior a la temporada previa (0,08), y con una letalidad del 13 %, 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 empezó a detectar 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)²⁰⁹. La EMI por serogrupo W ha continuado propagándose por muchos países del mundo²¹⁰. Ante esta situación, un número creciente de países entre los que se encuentran Austria, Grecia, Irlanda e Italia decidió modificar su pauta de vacunación antimeningocócica e incluir la vacuna tetravalente conjugada ACWY en la adolescencia. En Holanda y Australia se ha sustituido la dosis de MenC por MenACWY a los 14 meses y se ha añadido MenACWY 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, Brasil, Chile, Colombia y Argentina²¹¹. 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. En los primeros 6 meses de 2020, este descenso ha sido más pronunciado,

²⁰⁶ Grupo de Trabajo MenCC 2012, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. [Revisión de la pauta de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C](#). Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013 [consultado 30/dic de 2020].

²⁰⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. [Invasive meningococcal disease](#). In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019 [consultado 30/dic de 2020].

²⁰⁸ Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Coberturas de vacunación. Datos estadísticos](#). España 2008-2018 [consultado 30/dic de 2020].

²⁰⁹ Krone M, Gray S, Abad R, *et al.* Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. [Euro Surveill. 2019;24:pii=1800245](#).

²¹⁰ Booy R, Gentile A, Nissen M, *et al.* Recent changes in the epidemiology of Neisseria meningitidis serogroup W across the world, current vaccination policy choices and posible future strategies. [Hum Vaccin Immunother. 2019;15:470-80](#).

²¹¹ Parikh S, Campbell H, Bettinger J, *et al.* The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. [J Infect. 2020;81:483-98](#).

probablemente en parte debido al efecto de las medidas tomadas por la pandemia por SARS-CoV-2. Según los últimos datos publicados por el Public Health England²¹², el número total de casos por serogrupo W ha pasado de 73 en el primer semestre de 2019 a 25 en los mismos meses de 2020, siendo especialmente acusado el descenso en los meses de abril a junio (88 %), en relación con el confinamiento y las medidas de protección frente a la covid-19²¹³. De los 25 casos de EMI por serogrupo W, 4 se produjeron en menores de 1 año, 1 caso entre 5 y 9 años, y el resto (20 casos) fueron adultos. Recientemente, el PHE ha publicado la evidencia real de la protección conferida por la vacuna 4CMenB frente a la EMI por serogrupo W²⁰³.

En España empezó a detectarse desde 2015 un aumento en la incidencia de EMI por serogrupos W e Y²¹⁴. Según los datos más recientes publicados por el CNE²¹⁵ la enfermedad meningocócica, entre las semanas 41/2019 y 40/2020 se han registrado 260 casos confirmados de EMI, que corresponde a una tasa de incidencia de 0,56 casos/100 000 habitantes. Con respecto a la temporada anterior se ha producido un descenso evidente en el número de casos confirmados de EMI, que ha pasado de 400 a 266 (-33,5 %), quizás en relación con la pandemia covid-19, como ha sucedido en la mayor parte de los países. Del total de casos, 41 correspondieron al serogrupo W (tasa de incidencia 0,09/100 000) y 26 por Y (tasa 0,06/100 000). En la distribución por edades, la mayor incidencia de EMI por serogrupos W e Y se registra en mayores de 55 años, aunque se han confirmado 3 casos de enfermedad por W en

menores de 1 año (tasa 0,84). La Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud mantiene las recomendaciones de vacunación frente a la EMI establecidas en 2019, incluyendo la sustitución de la vacunación MenC de los 12 años por vacunas MenACWY. El objetivo es 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. Se recomienda igualmente la implantación de programas 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 posible²¹⁵. La aplicación de esta medida está siendo muy dispar en toda España, de hecho, a día de hoy hay 3 comunidades que aún no han iniciado este rescate, con lo que la obtención de la inmunidad de grupo tardará más tiempo.

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 2019¹⁹⁸ y Andalucía en 2020²¹⁶ incluyeron la vacuna MenACWY en el calendario oficial de vacunación a los 12 meses y a los 12 años.

En España existen actualmente dos vacunas antimeningocócicas tetravalentes y otra próxima a comercializarse en 2021. La indicación de estas 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 MenACWY-TT (Pfizer)¹⁷³, de 12 meses para MenACWY-TT (Sanofi) (se comercializará a lo largo de 2021)¹⁷³ y 2 años para MenACWY-CRM¹⁷³. Las características de estas 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 (Pfizer), aceptando el uso de una única

²¹² PHE. [Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: January to March 2020](#). HPR 14 (12), 23 June 2020 [consultado 30/dic de 2020].

²¹³ PHE. [Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: April to June 2020](#). HPR 14(17), 29 September 2020. [Consultado 31 diciembre 2020].

²¹⁴ Abad R, Vázquez J. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. [J Infect. 2016;73:296-7](#).

²¹⁵ 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/dic de 2020].

²¹⁶ 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/dic de 2020].

dosis en primovacunación a partir de los 6 meses de edad²¹⁷ en base a los resultados de un estudio que demuestra que la inmunogenicidad conseguida con esta pauta de primovacunación es similar a la obtenida con 3 dosis (2-4-6 meses)²¹⁸. Este cambio permite ampliar la protección individual de los lactantes frente a la EMI causada por estos serogrupos²¹⁹.

Existen estudios que demuestran persistencia de anticuerpos protectores a los 5 años de la vacunación con MenACWY-CRM²²⁰. Con respecto a MenACWY-TT (Pfizer), los últimos estudios muestran que a los 10 años de la vacunación persisten títulos protectores de anticuerpos^{221,222}. 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. Por otra parte, y en función de la evolución

epidemiológica, cabría plantearse incluir la vacuna en el primer año de vida, sobre todo si la inmunidad de grupo de la vacunación en el adolescente no se consigue con rapidez. Existe evidencia científica suficiente para considerar que la vacuna MenACWY es inmunógena cuando se administra en primovacunación a los 12 meses de edad, y genera una respuesta protectora potente²²³. Diversos estudios han demostrado la no inferioridad de la protección conferida por esta vacuna frente al serogrupo C^{224,225}. 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-AEP²⁰⁵ 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 o ravulizumab.
- 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.

²¹⁷ Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). [Final agenda for the meeting on 25-28 February 2019. Nimenrix](#) [consultado 30/dic de 2020].

²¹⁸ Dbaibo G, Tinoco Favila JC, Traskine M, *et al.* 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.](#)

²¹⁹ Martín-Torres F, Serra L, Safadi MA. Protecting the most vulnerable age group: a review of MenACWY-TT immunogenicity and safety in infants. [Expert Rev Vaccines. 2020;19:313-25.](#)

²²⁰ Klein N, Block S, Essink B, *et al.* Antibody persistence and booster response following MenACWY-CRM vaccination in children as assessed by two different assay methods. [Vaccine. 2019;37:4460-67.](#)

²²¹ Vesikari T, Forsten A, Laudat F, *et al.* Long-term antibody persistence after a booster dose of quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy 5-year-old children. [Vaccine. 2020;38:3902-8.](#)

²²² Vesikari T, Peyrani P, Webber C, *et al.* Ten-Year Antibody Persistence and Booster Response to MenACWY-TT Vaccine After Primary Vaccination at 1-10 Years of Age. [Hum Vaccin Immunother. 2020;16:1280-91.](#)

²²³ Luo W, Arkwright PD, Borrow R. Antibody persistence following meningococcal ACWY conjugate vaccine licensed in the European Union by age group and vaccine. [Expert Rev Vaccines. 2020;19:745-54.](#)

²²⁴ van Ravenhorst MB, Van Der Klis FRM, Van Rooijen DM, *et al.* Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. [Vaccine. 2017;35:4745-52.](#)

²²⁵ Ohm M, van Rooijen DM, Bonačić Marinović AA, *et al.* Different Long-Term Duration of Seroprotection against *Neisseria meningitidis* in Adolescents and Middle-Aged Adults after a Single Meningococcal ACWY Conjugate Vaccination in The Netherlands. [Vaccines \(Basel\). 2020;8:E624.](#)

TABLA 5

Vacunas antimeningocócicas tetravalentes disponibles en España

Nombre comercial (laboratorio)	Principio activo	Proteína transportadora
MenQuadfi (Sanofi Pasteur)*	10 µg polisacárido capsular de los grupos A, C, W e Y	55 µg toxoide tetánico
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

* Se comercializará a lo largo de 2021

**TABLA 6**

Pautas de vacunación con MenACWY

Vacuna	Edad	N.º dosis	Primovacuna	Dosis de refuerzo
MenQuadfi*	≥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
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 a 5 meses	3	2 dosis separadas por 2 meses	1 refuerzo a los 12 meses y otra después de los 10 años
	6 a 11 meses	2	1 dosis	1 refuerzo a los 12 meses y otra después de los 10 años
	≥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

* Se comercializará a lo largo de 2021



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

Recomendación 2021

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



Sarampión

El resurgimiento mundial del sarampión, que comenzó en 2017, ha marcado un paso atrás en el progreso hacia su eliminación. Los 869 770 casos, registrados en 2019, triplicaron las cifras del año anterior y suponen el mayor registro desde 1996. Este incremento ocurre en las 6 regiones de la OMS^{226,227}.

Los casos notificados en 2020 han disminuido, pero se considera que, aunque las medidas de prevención para la transmisión del SARS-CoV-2 hayan podido influir en la disminución de la transmisión, este descenso no es real y está relacionado con la falta de identificación y de registro, siendo esperable un importante aumento de casos, debido a que, si no se recuperan las campañas de vacunación interrumpidas por la pandemia, pueden quedar sin vacunar más de 117 millones de niños en el mundo²²⁸.

En la Región Europea de la OMS, desde octubre de 2019 a septiembre de 2020, 30 de los Estados miembros de la Unión Europea (UE) / Espacio Económico Europeo (EEE) han registrado 2651 casos, frente a los 13 264 del año previo. Los países con mayor incidencia fueron Rumanía (1269), Bulgaria (317), Francia (381) y Bélgica (147)²²⁹.

En España, según cifras del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, durante 2020 hasta la semana 48, se han notificado 157 casos y confirmado 90, frente a los 593 (287 confirmados) casos declarados a lo largo de 2019²³⁰.

El sarampión continúa aumentando en el mundo porque la cobertura vacunal en muchos países es subóptima. Se estima que la cobertura global de la primera dosis de vacuna es del 88 % y para la segunda dosis del 64 %, aún lejos del umbral del 95 % propuesto como objetivo por la OMS para conseguir la erradicación²³¹. En 2018 tan solo 5 países de la UE comunicaron, al menos, el 95 % de cobertura con las dos dosis (Eslovaquia, Hungría, Malta, Portugal y Suecia)²²⁹.

En España las coberturas de vacunación frente al sarampión, rubeola y parotiditis (TV) desde 2008 se mantienen por encima del 95 % para la 1.ª dosis y ligeramente por debajo del 95 % para la segunda dosis; en 2019, la cobertura con la primera dosis fue del 97,5 % (92,6-99,9 %, según las CC. AA.) y para la segunda del 94,2 % (83,3 y 99,8 %). Aun así, la tendencia descendente 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.²³².

A finales de 2019, ninguna región de la OMS había

²²⁶ World Health Organization (WHO). [EpiData de la OMS. June 2020](#) [consultado 30/dic de 2020].

²²⁷ Mulholland K, Kretsinger K, Wondwossen L, *et al.* Action needed now to prevent further increases in measles and measles deaths in the coming years. [Lancet. 2020;396:1782-4.](#)

²²⁸ WHO. [Statement by the Measles & Rubella Initiative: American Red Cross, U.S. CDC, UNICEF, UN Foundation and WHO More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccines, as COVID-19 surges. Apr 2020](#) [consultado 30/dic de 2020].

²²⁹ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [Monthly measles and rubella monitoring](#)

[reports](#) [consultado 30/dic de 2020].

²³⁰ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Boletín Epidemiológico Semanal en Red](#) [consultado 30/dic de 2020].

²³¹ WHO. [Global measles and rubella. Strategic plan, 2012-2020.](#) Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012 [consultado 30/dic de 2020].

²³² Ministerio de Sanidad. [Coberturas de vacunación triple vírica. Comunidades autónomas. Año 2019](#) [consultado 30/dic de 2020].

logrado y mantenido la eliminación del sarampión, objetivo que si se ha conseguido en 83 (43 %) países individuales, entre los que se incluye España desde septiembre de 2017²³³. En 2018, Reino Unido, Grecia, Albania y República Checa perdieron el estatus de “países libres de sarampión”²³⁴.

La mayoría de los casos de sarampión ocurren en niños que no han recibido ninguna dosis de vacuna. Contribuye 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^{235,236}, así como la susceptibilidad a la misma de muchos preescolares que recibieron una única dosis a los 12 meses^{237,238}.

En los países con elevada incidencia de sarampión la OMS recomienda administrar la primera dosis entre los 9 y los 12 meses y la segunda dosis entre los 15-18 meses. Algunos estudios muestran que la respuesta a la segunda dosis es algo menor cuando la primera dosis se administra antes del año de vida, pero es suficiente y no se considera un problema en los países donde circula el virus produciendo refuerzo de la inmunidad de los vacunados. En los países libres de sarampión como España, con buenas coberturas vacunales, se recomienda administrar la primera

²³³ CAV-AEP Noticias, 29 de septiembre de 2017. [España logra la “eliminación” del sarampión, según la OMS](#) [consultado 30/dic de 2020].

²³⁴ CAV-AEP Noticias, 1 de septiembre de 2019. [España mantiene el estatus de país que ha eliminado el sarampión, pero otros países europeos no](#) [consultado 30/dic de 2020].

²³⁵ Leuridan E, Sabbe M, Van Damme P. Measles outbreak in Europe: Susceptibility of infants too young to be immunized. *Vaccine*. 2012;30:5905-13.

²³⁶ Cilleruelo MJ, Fernández-García A, Villaverde S, *et al.* Duration of immunity to measles, rubella and mumps during the first year of life. *Vaccine*. 2019;37:4164-71.

²³⁷ Bitzegeio J, Majowicz S, Matysiak-Klose D, *et al.* Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill*. 2019;24:1800529.

²³⁸ Brinkman ID, de Wit J, Smits GP, *et al.* Early Measles Vaccination During an Outbreak in the Netherlands: Short-Term and Long-Term Decreases in Antibody Responses Among Children Vaccinated Before 12 Months of Age. *J Infect Dis*. 2019;220:594-602.

dosis a los 12 meses y la segunda entre los 2-4 años²³⁹.

Rubeola

A nivel mundial, se estima una incidencia actual de 100 000 casos de síndrome de rubeola congénita cada año; a finales de 2019, 21 países, aún no habían introducido la vacunación frente a la rubeola, 16 de ellos en África y 5 en la región del Mediterráneo Oriental. En 2020 la OMS ha actualizado sus recomendaciones de vacunación con el objetivo de interrumpir la circulación del virus y evitar la infección de las gestantes. Para conseguirlo todos los países deben introducir la vacunación frente a la rubeola y asegurar una cobertura con, al menos, una dosis del 80 % de la población.

En la Región Europea de la OMS, los casos confirmados van en descenso en la mayoría de los países, sin embargo, en 2019, en 11 de 53 países la rubeola aun es endémica a pesar de la vacunación, por no alcanzar y mantener en el tiempo coberturas suficientes. Entre noviembre de 2019 y octubre de 2020 los estados miembros de la UE / EEE han declarado 167 casos (0,45 casos/millón), siendo el país de mayor incidencia Polonia, que concentra el 70 % de los casos²⁴⁰.

En España, desde el año 2013, los casos son esporádicos y la mayoría son importados. Durante 2020 no se han notificado casos frente a los 3 casos registrados en el mismo periodo en 2019. Tampoco se ha notificado ningún caso de rubeola congénita²³⁰.

Parotiditis

En España ha persistido la aparición de ondas de parotiditis cada 3 a 5 años, lo que significa que el virus sigue circulando en la comunidad. En 2020, los datos provisionales, registran 6084 casos acumulados en la semana 45, frente a los 10 208 notificados en el mismo periodo de 2019²³⁰.

Aunque la menor persistencia de los anticuerpos maternos frente a la parotiditis transmitidos por las madres vacunadas, respecto a las que padecieron la enfermedad es un factor contributivo a la persistencia de brotes epidémicos en el caso de la

²³⁹ WHO. Rubella vaccines: WHO position paper - July 2020. *Wkly Epidemiol Rec*. 2020;95:306-24.

²⁴⁰ ECDC. [Disease data from ECDC Surveillance Atlas for rubella](#) [consultado 30/dic de 2020].

parotiditis^{236,241}, suele 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.

La mayor parte de los casos declarados en nuestro país corresponden a jóvenes de más de 15 años, no vacunados o vacunados entre 1993 y 1999 con una vacuna SRP cuyo componente antiparotiditis, la cepa Rubini, resultó escasamente inmunógena^{242,243}.

Se estima que la efectividad de vacuna con la cepa Jeryl-Lynn, incluida en las vacunas actuales, es mayor, en torno al 88 % (79 %-95 %), pero los estudios describen pérdida de inmunidad con el paso del tiempo y muestran como los anticuerpos generados podrían ser menos eficaces frente a el genotipo G, que es el identificado en la mayoría de los brotes en España y otros países europeos²⁴⁴.

Las autoridades sanitarias pueden aconsejar la prescripción de una dosis adicional, cuando lo demanden las características epidemiológicas de brotes de la enfermedad²⁴⁵.

Vacuna triple vírica y tetravírica: recomendaciones

Actualmente en España solo existen vacunas frente a sarampión, rubeola y parotiditis en forma de vacuna triple vírica (SRP) o combinada con varicela en forma de tetravírica (SRPV).

La vacuna SRP, compuesta por virus hiperatenuados, es altamente inmunógena. Hay disponibles dos

preparados: Priorix, de GSK y MMRVaxpro, de MSD, autorizados a partir de los 9 meses de vida¹⁷³.

El CAV-AEP recomienda que la 1.ª dosis de SRP se administre a los 12 meses de vida, y la segunda dosis entre los 3-4 años. Esta 2.ª dosis es imprescindible para lograr una adecuada inmunidad de grupo y corregir posibles fallos primarios de la primera.

Tras la administración de una dosis a los 12 meses se alcanzan tasas de seroconversión de alrededor del 96 % para el sarampión, del 94 % para parotiditis y superiores al 95 % para la rubeola. Después de la administración de la 2.ª dosis se aproximan al 100 %²⁴⁶. Aunque los títulos de anticuerpos frente a sarampión inducidos por la vacuna son inferiores a los que aparecen tras la enfermedad natural, se ha demostrado la persistencia de concentraciones protectoras durante muchos años, seguramente de por vida.

Debido a que los anticuerpos frente a sarampión de transferencia materna desaparecen en torno a los 6 meses en los hijos de madres vacunadas que no han padecido la enfermedad, se discute la conveniencia de adelantar la primera dosis con el fin de evitar la existencia de una bolsa de niños susceptibles desde hace tiempo^{235,236}. La respuesta a la vacunación depende de la edad del niño y de la existencia de anticuerpos de transferencia materna, que inhiben la respuesta humoral. En los estudios publicados la respuesta es buena a partir de los 9 meses de vida y aunque es necesario disponer más datos sobre la respuesta inmune humoral y celular para programar la pauta de vacunación óptima, es posible que en un corto espacio de tiempo se recomiende la administración de la 1.ª dosis a los 9 meses^{247,248,249,250}.

²⁴¹ Leuridan E, Maertens K, Wautier M, *et al.* Susceptibility to measles, mumps, and rubella in 5-year-old children in Flanders, Belgium. [Eur J Pediatr. 2015;174:925-32.](#)

²⁴² CAV-AEP. [Parotiditis](#). Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; ago/2020 [consultado 30/dic de 2020].

²⁴³ Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, *et al.* Mumps outbreaks in Canada and the United States. Time for new thinking on mumps vaccines. [Clin Infect Dis. 2007;45:459-66.](#)

²⁴⁴ Ladbury G, Ostendorf S, Waegemaekers T, *et al.* Smoking and older age associated with mumps in an outbreak in a group of highly vaccinated individuals attending a youth club party, the Netherlands, 2012. [Euro Surveill. 2014;19:20776.](#)

²⁴⁵ Albertson JP, Clegg WJ, Reid HD, *et al.* Mumps outbreak at a university and recommendation for the third dose of measles-mumps-rubella vaccine –Illinois, 2015-2016. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:731-4.](#)

²⁴⁶ McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, *et al*; 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.](#)

²⁴⁷ Orije MRP, Maertens K, Corbière V, *et al.* The effect of maternal antibodies on the cellular immune response after infant vaccination: A review. [Vaccine. 2020;38:20-8.](#)

²⁴⁸ Guerra FM, Crowcroft NS, Friedman L, *et al*; Immunity of Canadians and Risk of Epidemics (iCARE) Network. Waning of measles maternal antibody in infants in measles elimination settings - A systematic literature review. [Vaccine. 2018;36:1248-55.](#)

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 y recuperar sin demora la vacunación interrumpida por la pandemia^{251,252}.

Cuando por motivos epidemiológicos sea preciso vacunar a lactantes entre los 6 y los 11 meses de vida, la dosis no se contabiliza y se reinicia la vacunación a partir de los 12 meses, tras un intervalo mínimo de 1 mes tras la dosis administrada.

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 contacto²⁵³.

Vacuna tetravérica (SRPV)

En España están autorizadas 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 comunitarias¹⁷³.

Aunque el uso de la SRPV está admitido por ficha técnica 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 edad²⁵⁴ (CDC 2019).

Actualmente, Aragón, Baleares, Canarias, Castilla y León, Castilla la Mancha, Galicia, Murcia, La Rioja y Valencia ya aplican la 2.ª dosis de los calendarios con vacuna SRPV, con lo que se favorece el aumento de las coberturas.

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.



²⁴⁹ Nic Lochlainn LM, de Gier B, van der Maas N, *et al.* Effect of measles vaccination in infants younger than 9 months on the immune response to subsequent measles vaccine doses: a systematic review and meta-analysis [Lancet Infect Dis. 2019;19:1246-54.](#)

²⁵⁰ Hughes SL, Bolotin S, Khan S, *et al.* The effect of time since measles vaccination and age at first dose on measles vaccine effectiveness –A systematic review. [Vaccine. 2020;38:460-9.](#)

²⁵¹ Ministerio de Sanidad. [Prioridades del Programa de Vacunaciones durante las fases de transición de la pandemia de COVID 19](#) [consultado 30/dic de 2020].

²⁵² Moraga-Llop FA, Fernández-Prada M, Grande-Tejada AM, *et al.* Recuperando las coberturas vacunales perdidas en la pandemia COVID-19. [Vacunas. 2020;21:129-35.](#)

²⁵³ CAV-AEP. [Vacunación profiláctica posexposición.](#) Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; ago/2018 [consultado 30/dic de 2020].

²⁵⁴ 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/dic de 2020].

VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

Recomendación 2021

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).

Desde el año 2016 la vacunación antivariela se encuentra incluida en todas las CC. AA., 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, pudiendo ser éstas monocomponentes (Varilrix y Varivax) o combinadas con triple vírica (SRPV) (ProQuad y Priorix-Tetra -esta última actualmente no está comercializada-)¹⁷³. Las vacunas SRPV tienen un perfil de efectividad y seguridad similar a la vacunación simultánea con las vacunas SRP y V por separado²⁵⁵. La administración de la primera dosis con SRPV origina un riesgo mayor de convulsiones febriles (1,98; IC 95 %: 1,43-2,73)²⁵⁶, es por ello por lo que la dosis inicial administrada a los 15 meses de edad se hace con vacuna monocomponente. La dosis de refuerzo (2.^a) si se aplica en el segundo año de vida con SRPV, presenta un leve incremento no significativo del riesgo de convulsión febril, siendo esta más frecuente en población con factores de riesgo^{257,258}. En España, La Rioja fue la primera comunidad en incorporar la vacuna SRPV en el calendario vacunal en 2017, siendo ya nueve CC. AA. las que la tienen introducida

como segunda dosis en el año 2020²⁵⁹.

La vacunación frente a varicela ha demostrado una elevada inmunogenicidad, efectividad y seguridad^{260,261}. Tras su implementación en los calendarios sistemáticos infantiles se ha documentado un beneficio en salud en la infancia y a nivel poblacional²⁶², siendo la estrategia que ha demostrado mejores resultados en cuanto a términos económicos^{263,264}.

La pauta de vacunación para evitar cualquier tipo de enfermedad comprende 2 dosis, independientemente de la edad a la que se administre la primera. La segunda dosis incrementa significativamente la efectividad vacunal y disminuye la circulación del virus^{261,265,266}. La duración de la

²⁵⁵ Weinmann S, Irving SA, Koppolu P, *et al.* Incidence of herpes zoster among varicella-vaccinated children, by number of vaccine doses and simultaneous administration of measles, mumps, and rubella vaccine. *Vaccine*. 2020;38:5880-4.

²⁵⁶ Klein NP, Fireman B, Yih WK, *et al.*; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:e1-8.

²⁵⁷ Gvozdenovic E, Vetter V, Willame C, *et al.* 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.

²⁵⁸ Cashman P, Moberley S, Durrheim D. MMRV vaccine safety. *Vaccine*. 2019;37:3946.

²⁵⁹ CAV-AEP Noticias, 25 de junio de 2018. [Calendarios de vacunación de las CC. AA. españolas](#) [consultado 30/dic de 2020].

²⁶⁰ Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, *et al.* Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012:CD004407.

²⁶¹ Yin M, Xu X, Liang Y, *et al.* Effectiveness, immunogenicity and safety of one vs. two-dose varicella vaccination: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17:351-62.

²⁶² Hao B, Chen Z, Zeng G, *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China: double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1026-31.

²⁶³ Spoulou V, Alain S, Gabutti G, *et al.* Implementing Universal Varicella Vaccination in Europe: The Path Forward. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:181-8.

²⁶⁴ Graham J, Wolfson LJ, Kyle J, *et al.* Budget impact analysis of multiple varicella vaccination strategies: a Mexico perspective. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16:886-94.

²⁶⁵ Wu QS, Wang X, Liu JY, *et al.* Varicella outbreak trends in school settings during the voluntary single-dose vaccine era from 2006 to 2017 in Shanghai, China. *Int J Infect Dis*.

inmunidad tras la vacunación no es bien conocida, además de que ello puede estar condicionado por la circulación del virus de forma salvaje en la población produciéndose refuerzos externos naturales²⁶⁷.

El intervalo óptimo entre dosis tampoco está del todo bien definido²⁶⁸. Los intervalos cortos comprendidos entre 1 y 3 meses o largos de varios años han demostrado hasta el momento tener eficacia similar, siendo los esquemas que se decidan implementar en los calendarios universales decisiones políticas y no científicas²⁶⁹. 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 SRPV (3 meses mínimo cuando, eventualmente, la primera dosis de triple vírica se administra antes de los 12 meses de edad)¹⁷³.

En nuestro país, su incorporación por primera vez se realiza en la Comunidad de Navarra en 2006, obteniendo una efectividad del 96,8 % (IC 95 %: 96,3-97,2 %), con una disminución de un 88 % de la hospitalización²⁷⁰. Otras CC. AA. la incorporan posteriormente como Madrid, en 2007 con una sola dosis, teniendo una efectividad del 99 % en los menores de 15 meses²⁷¹. La inclusión de la

vacunación en los calendarios en otros países europeos ha mostrado los mismos resultados de efectividad. Así Alemania que incorpora una dosis en 2004 y dos dosis desde 2009, obtiene una efectividad del 97,3 %²⁶⁷. En Italia (Puglia) la efectividad frente a cualquier forma de enfermedad fue de un 98,8 %, siendo de un 99% para prevenir la enfermedad grave²⁷². 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 %²⁷³, 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 dosis²⁷⁴.

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 año²⁷⁵, teniendo mayor riesgo los recién nacidos y los inmunodeprimidos. 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 grupos de riesgo⁶⁴. 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 vacunan a los adolescentes (Bélgica), a grupos de riesgo (Reino Unido) o bien no hacen ninguna recomendación al

[2019;89:72-8.](#)

- ²⁶⁶ Povey M, Henry O, Riise Bergsaker MA, *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.](#)
- ²⁶⁷ Rieck T, Feig M, van der Heiden M, *et al.* Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. [Euro Surveill. 2017;22:pii=30521.](#)
- ²⁶⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. [Varicella vaccination in the European Union.](#) Stockholm: ECDC; 2015 [consultado 30/dic de 2020].
- ²⁶⁹ Rafferty ERS, McDonald W, Osgood ND, *et al.* Seeking the optimal schedule for chickenpox vaccination in Canada: Using an agent-based model to explore the impact of dose timing, coverage and waning of immunity on disease outcomes. [Vaccine. 2020;38:521-9.](#)
- ²⁷⁰ García-Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, *et al.* Impact of universal two dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. [Euro Surveill. 2013;18:pii=20552.](#)
- ²⁷¹ Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones.

[Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo.](#) Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015 [consultado 30/dic de 2020].

- ²⁷² Tafuri S, Fortunato F, Cappelli MG, *et al.* Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006-2012. [Hum Vaccin Immunother. 2015;11:214-9.](#)
- ²⁷³ Marin M, Marti M, Kambhampati A, *et al.* Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. [Pediatrics. 2016;137:e20153741.](#)
- ²⁷⁴ 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.](#)
- ²⁷⁵ Riera-Montes M, Bollaerts K, Heining U, *et al.* Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization. [BMC Infect Dis. 2017;17:353.](#)

respecto²⁷⁶. En Italia y Letonia tiene el carácter de obligatoria^{277,278}. Otros países, como Bélgica²⁷⁹, Noruega²⁸⁰, Reino Unido²⁸¹ y Suecia²⁸² 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 y Oceanía como en Argentina, Brasil, Colombia, México, EE. UU., Canadá, Japón y Australia^{283,284,285}.

Tras la implementación de la vacunación en los calendarios, no se ha objetivado desplazamiento de la edad de presentación de la varicela²⁸⁶. Es

importante tener en cuenta que la epidemiología de la varicela en la población inmigrante puede ser diferente a la población no inmigrante, habiéndose beneficiado de esta vacunación la población que la recibió a partir de que esta se incluyó en el calendario²⁸⁷. Se debe por ello tener siempre presente actualizar los calendarios de vacunación en esta población.

En relación con el herpes zóster (HZ) y la posibilidad de que la vacunación pueda contribuir al incremento de este, aún no ha sido demostrado²⁸⁸. Distintos estudios han encontrado un leve incremento de la incidencia de HZ, pero este incremento observado fue previo a la incorporación de la vacunación en los calendarios²⁸⁹, 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 HZ²⁹⁰, siendo menos frecuente la aparición de HZ en personas vacunadas y cuando el esquema se realiza con dos dosis de vacuna, independientemente de si estas han sido SRPV o varicela monocomponente²⁹¹. 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

²⁷⁶ Spoulou V, Alain S, Gabutti G, *et al.* Implementing universal varicella vaccination in Europe: the path forward. [Pediatr Infect Dis J. 2019;38:181-8.](#)

²⁷⁷ Bozzola E, Spina G, Russo R, *et al.* 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.](#)

²⁷⁸ CAV-AEP Noticias, 19 de agosto de 2018. [La vacunación obligatoria en Europa](#) [consultado 30/dic de 2020].

²⁷⁹ Blumental S, Sabbe M, Lepage P. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. [Arch Dis Child. 2016;101:16-22.](#)

²⁸⁰ Rimseliene G, Vainio K, Gibory M, *et al.* Varicella-zoster virus susceptibility and primary healthcare consultations in Norway. [BMC Infect Dis. 2016;16:254.](#)

²⁸¹ Amirthalingam G, Ramsay M. Should the UK introduce a universal childhood varicella vaccination programme? [Arch Dis Child. 2016;101:2-3.](#)

²⁸² Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, *et al.* The burden of chickenpox disease in Sweden. [BMC Infect Dis. 2016;16:666.](#)

²⁸³ Quinn HE, Gidding HF, Marshall HS, *et al.* Varicella vaccine effectiveness over 10 years in Australia; moderate protection from 1-dose program. [J Infect. 2019;78:220-5.](#)

²⁸⁴ Andrade AL, da Silva Vieira MA, Minamisava R, *et al.*; Varicella Study Group. Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: A case-control study. [Vaccine. 2018;36:479-83.](#)

²⁸⁵ Barrenechea GG, Bastos LS. Evaluation of impact of one dose varicella vaccine on the incidence of chickenpox in Argentina. [Vaccine. 2020;38:330-5.](#)

²⁸⁶ 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.](#)

²⁸⁷ Greenaway C, Greenwald ZR, Akaberi A, *et al.* Epidemiology of varicella among immigrants and non-immigrants in Quebec, Canada, before and after the introduction of childhood varicella vaccination: a retrospective cohort study. [Lancet Infect Dis. 2021;21\(1\):116-26.](#)

²⁸⁸ Ma SJ, Li X, Xiong YQ, *et al.* Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children: A systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety. [Medicine \(Baltimore\). 2015;94:e1721.](#)

²⁸⁹ Marra F, Chong M, Najafzadeh M. Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada. [BMC Infect Dis. 2016;16:589.](#)

²⁹⁰ Sauboin C, Holl K, Bonanni P, *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;19:126.](#)

²⁹¹ Weinmann S, Irving SA, Koppolu P, *et al.* Incidence of herpes zoster among varicella-vaccinated children, by number of vaccine doses and simultaneous administration of measles, mumps, and rubella vaccine. [Vaccine. 2020;38:5880-4.](#)

los calendarios^{290,292,293}. En vacunados menores de 10 años de edad, la incidencia del HZ se ha reducido un 69 %²⁹⁴. Hasta la fecha, no existe evidencia concluyente de que la vacunación contra la varicela tenga un impacto sustancial a nivel de población sobre el HZ en grupos de edad no vacunados^{295,296}.

Para reforzar la inmunidad frente a 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 y así en Castilla y León en 2015 se hicieron recomendaciones oficiales de uso en algunos grupos específicos²⁹⁷. Una nueva vacuna recombinante, inactivada y adyuvada frente a HZ, Shingrix, que ha sido aprobada en 2017 por la FDA²⁹⁸ y en marzo de 2018 por la EMA²⁹⁹, probablemente sustituirá con el tiempo a la vacuna de HZ atenuada.

La vacuna frente al HZ en el adulto^{300,301} junto con la

vacunación de la varicela en niños y adolescentes es una medida de protección excelente en la población cada vez más envejecida. Actualmente se investigan vacunas seguras para la población inmunodeprimida³⁰². En un futuro cercano gracias a toda la investigación llevada a cabo, podremos contar con nuevas vacunas cada vez más seguras e inmunógenas y conseguir con ello la mayor protección frente a una enfermedad altamente contagiosa como la varicela^{303,304}.

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



²⁹² Wolfson LJ, Daniels VJ, Altland A, *et al.* 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. 2020;70:995-1002.](#)

²⁹³ Valente N, Cocchio S, Stefanati A, *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.](#)

²⁹⁴ Civen R, Marin M, Zhang J, *et al.* Update on incidence of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. [Pediatric Infect Dis J. 2016;35:1132-6.](#)

²⁹⁵ Harpaz R. Do varicella vaccination programs change the epidemiology of herpes zoster? A comprehensive review, with focus on the United States. [Expert Rev Vaccines. 2019;18:793-811.](#)

²⁹⁶ Harder T, Siedler A. Systematic Review and Meta-analysis of Chickenpox Vaccination and Risk of Herpes Zoster: A Quantitative View on the "Exogenous Boosting Hypothesis". [Clin Infect Dis. 2019;69:1329-38.](#)

²⁹⁷ Junta de Castilla y León. [Vacunación frente al herpes zóster](#), 2 de enero de 2016 [consultado 30/dic de 2020].

²⁹⁸ Food and Drug Administration. [Shingrix](#) [consultado 30/dic de 2020].

²⁹⁹ European Medicines Agency. EPAR, [Shingrix](#) [consultado 30/dic de 2020].

³⁰⁰ Levin MJ, Weinberg A. Adjuvanted Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine. [Clin Infect Dis. 2020;70\(7\):1509-15.](#)

³⁰¹ Johnson RW, Levin MJ. Herpes Zoster and Its Prevention by Vaccination. [Interdiscip Top Gerontol Geriatr. 2020;43:131-45.](#)

³⁰² Ilyas S, Chandrasekar PH. Preventing Varicella-Zoster: Advances With the Recombinant Zoster Vaccine. [Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa274.](#)

³⁰³ Faust SN, Le Roy M, Pancharoen C, *et al.* Safety and immunogenicity of a varicella vaccine without human serum albumin (HSA) versus a HSA-containing formulation administered in the second year of life: a phase III, double-blind, randomized study. [BMC Pediatr. 2019;19:50.](#)

³⁰⁴ Marin M, Leung J, Gershon AA. Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review. [Pediatrics. 2019;144:e20191305.](#)

VACUNACIÓN FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

Recomendación 2021

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 de cérvix. También está relacionado con otros tipos de cáncer que afectan a ambos sexos, como el anal y el de cabeza y cuello³⁰⁵. El cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia maligna femenina más común en todo el mundo, tanto en incidencia como en mortalidad, estimándose que cada año se producen más de medio millón de nuevos casos y más de 300 000 muertes, ocurriendo hasta el 85 % de estas en los países de media y baja renta³⁰⁶.

En junio de 2006 la Food and Drugs Administration (FDA) de EE. UU. autorizó la primera vacuna frente al VPH, la cuadrivalente (VPH-4), que también fue autorizada en Europa en septiembre por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En septiembre del año siguiente la EMA autoriza la vacuna bivalente (VPH-2). En 2009, en abril, la OMS recomendó la vacunación sistemática frente al VPH y en octubre la FDA autoriza la vacuna bivalente. En diciembre de 2014 EE. UU. aprueba el uso de la vacuna nonavalente (VPH-9), mientras que la EMA hizo lo propio en junio del año siguiente. En diciembre de 2019, un total de 124 países y territorios tenían implementados programas nacionales de inmunización para la vacunación contra el VPH³⁰⁷.

La introducción a nivel mundial en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes hace ya más de 10 años, hecho que en España ocurrió en 2007, 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 esperado³⁰⁸. La vacunación frente al VPH en las chicas adolescentes ha demostrado conferir un alto grado de protección de la infección genital por este virus, de las verrugas genitales y de las lesiones preneoplásicas cervicales de leve a alto grado (es decir, neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior [CIN2 +] y grado 3 o superior [CIN3 +])^{307,308,309,310}. 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 ([Tabla 7](#)) y hasta de 10 años en chicos con la vacuna VPH-4^{309,311,312,313,314}, se van uniendo los datos

³⁰⁵ Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, *et al.* Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. [Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61:1170-86.](#)

³⁰⁶ de Sanjose S, Delany-Moretlwe S. HPV vaccines can be the hallmark of cancer prevention. [Lancet. 2019;394:450-1.](#)

³⁰⁷ Lei J, Ploner A, Elfström KM, *et al.* HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. [N Engl J Med. 2020;383:1340-8.](#)

³⁰⁸ Drolet M, Bénard É, Pérez N, *et al.*; 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.](#)

³⁰⁹ Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, *et al.* Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. [Clin Infect Dis. 2016;63:519-27.](#)

³¹⁰ Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, *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.](#)

³¹¹ Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, *et al.* Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the

de efectividad positivos comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento^{309,310,315,316}.

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.³¹⁷.

En Suecia, los datos del registro nacional de neoplasias muestran que el 84,4 % de los cánceres de cuello uterino invasores diagnosticados en personas de 30 años o menos están asociados con los tipos 16 o 18 del VPH³⁰⁷.

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 casos³¹⁸. 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 años³¹⁹. En un estudio reciente se observa como la mitad del cáncer de laringe puede estar relacionado con el VPH³²⁰.

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 pulmón³²¹, y el VPH 16 el de cáncer de próstata³²².

El 17 de noviembre de 2020, la OMS³²³ anunció el lanzamiento de la estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino, conocida como la "estrategia 90-70-90", ya que entre sus objetivos está que, para el año 2030, todos los países pueden lograr una cobertura de vacunación contra el VPH del 90 % en mujeres de 9 a 14 años, una cobertura del 70 % de detección mediante cribado realizado, al menos, una vez en mujeres antes de los 35 años y otra antes de los 45 años, y un acceso del 90 % al tratamiento de las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino, con un control y un seguimiento adecuados. Alcanzar estos objetivos para 2030 significaría que la reducción media en la tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino sería del 2 %, 42 % y 97 % para 2030, 2045 y 2120, respectivamente, lo que resultaría en 74 millones de casos evitados, siendo el número acumulado de muertes evitadas debidas a esta neoplasia de aproximadamente 2 millones hasta el año 2040, 5 millones hasta 2050 y más de 62 millones hasta 2120.

En España, la cobertura media de vacunación frente

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.](#)

³¹² Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, *et al.* 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.](#)

³¹³ Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, *et al.* Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [MMWR 2014;63\(RR-05\):1-30.](#)

³¹⁴ Ferris DG, Samakoses R, Block SL, *et al.* 4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. [Pediatrics. 2017;140\(6\):e20163947.](#)

³¹⁵ Luettkett 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.](#)

³¹⁶ Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, *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;217:1590-600.](#)

³¹⁷ Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, *et al.* Trends in human papillomavirus-associated cancers - United States, 1999-2015. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67:918-24.](#)

³¹⁸ Forman D, de Martel C, Lacey CJ, *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. [Vaccine. 2012;30\(Suppl 5\):F12-23.](#)

³¹⁹ Serrano B, Brotons M, Bosch FX, *et al.* Epidemiology and burden of HPV-related disease. [Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:14-26.](#)

³²⁰ Palacios-Saucedo GC, Vázquez-Guillén JM, Rivera-Morales LG, *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.](#)

³²¹ Xiong WM, Xu QP, Li X, *et al.* The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. [Oncotarget. 2017;8:96419-32.](#)

³²² Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, *et al.* Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. [Aging Male. 2020;23\(2\):132-8.](#)

³²³ WHO. [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem.](#) Nov/2020 [consultado 30/dic de 2020].

al VPH en chicas adolescentes en 2019 (último año del que se han ofrecido datos) es del 89,3 % para la primera dosis y el 79,0 % para la segunda. La cobertura entre las comunidades autónomas es muy heterogénea, variando para la primera dosis entre el 84,1 % de Castilla la Mancha al 99,9 % de Galicia. Para la segunda dosis oscila entre el 75,1 de Madrid y el 91,0 % de La Rioja. Aragón, Asturias, Baleares y Canarias no aportaron datos de sus coberturas. Además, habitualmente Asturias tiene un problema de registro con la 2.ª 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 2.ª dosis, por lo que siempre figura anormalmente baja su cobertura²⁰⁸. 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^{324,325}. 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 y del 70 % (IC 95 %: 32-88) con la vacuna tetravalente¹⁷³. 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-45¹⁷³. En Escocia, se ha comprobado una efectividad significativa frente a la infección por esos tres tipos durante los primeros 7 años de la vacunación sistemática³²⁶, evidenciando ese efecto de protección cruzada³²⁷. En Países Bajos 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 vacunación³²⁸. 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 %, respectivamente³²⁹. 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 45, respectivamente³³⁰. Actualmente, en la ficha técnica de la VPH-2 aparece la indicación frente a los tipos 31, 33 y 45¹⁷³, y en la de VPH-4 la indicación incluye al tipo 31¹⁷³.

En otro estudio se demostró que hay protección cruzada frente a genotipos filogenéticamente

³²⁴ Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. [Papillomavirus Res. 2019;7:138-40.](#)

³²⁵ Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, *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.](#)

³²⁶ Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, *et al.* Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. [Lancet Infect Dis. 2017;17:1293-302.](#)

³²⁷ Brotherton JM. Confirming cross-protection of bivalent HPV vaccine. [Lancet Infect Dis. 2017;17:1227-8.](#)

³²⁸ Woestenbergh PJ, King AJ, van Benthem BHB, *et al.* 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.](#)

³²⁹ Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, *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.](#)

³³⁰ Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, *et al.* Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. [PLoS One. 2018;13:e0201653.](#)

relacionados con el genotipo 16 (VPH 31, 33, 35, 52, 58) incluido en la vacuna VPH-4, pero no para los relacionados con el genotipo 18 (VPH 39, 45, 59, 68). 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-4³³¹.

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis³⁰⁸ 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.

En Japón, en una revisión realizada en mujeres vacunadas con vacuna bivalente o tetravalente, no observan una disminución en la tasa de infección por los tipos de VPH 52 y 58 (que tienen el segundo mayor riesgo carcinogénico después de VPH 16 y 18) entre 2015-2017 respecto a 2014, observando incluso una tendencia al aumento de infecciones por el tipo 58³³².

En Costa Rica, tras 11 años del programa de vacunación frente a VPH con vacuna bivalente, observan que persiste una sustancial protección cruzada contra VPH 31, 33 y 45, y en menor medida contra VPH 35 y 58³³³.

En 4 países nórdicos (Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia) y tras un seguimiento de 14 años a mujeres vacunadas entre los 16 y 23 años de edad con tres dosis de la vacuna tetravalente, no encontraron protección cruzada con genotipos no incluidos en la vacuna³³⁴.

Efectividad

Hasta la actualidad disponíamos de datos de efectividad vacunal de las diferentes vacunas para la prevención de las lesiones cervicales de alto grado, precursoras del cáncer de cérvix. Recientemente se han publicado por primera vez datos que confirman la efectividad vacunal frente al cáncer de cérvix. Según los datos pertenecientes a los registros demográficos y de salud suecos a nivel nacional de una población de 1 672 983 niñas y mujeres de 10 a 30 años desde 2006 hasta 2017, la razón de la tasa de incidencia de la población vacunada frente a la población no vacunada fue de 0,51 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,32 a 0,82). Después de un ajuste adicional para otras covariables, la tasa de incidencia fue de 0,37 (IC del 95%, 0,21 a 0,57). Estos datos implican una reducción de la Tasa de Incidencia Ajustada de Cáncer Cervical Invasor del 88 % en vacunadas antes de los 17 años y del 53 % en las que se vacunan después de los 17 años, con una reducción global estimada de un 74 %³⁰⁷. Es por tanto la primera evidencia de protección de las vacunas frente a un cáncer provocado por el VPH.

Los datos de efectividad poblacional publicados siguen confirmando los excelentes datos ya conocidos de los ensayos clínicos con las tres vacunas^{335,336}. Siguen publicándose datos de diferentes países que demuestran la efectividad y disminución de los tipos específicos tras la vacunación frente al VPH, así como la duración de la protección en el tiempo^{334,337,338}. También en nuestro país se sigue confirmando el impacto de la vacunación sobre la infección por genotipos incluidos en las vacunas³³⁹. El mayor impacto se observa a

³³¹ Covert C, Ding L, Brown D, *et al.* Evidence for cross-protection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction. [Hum Vaccin Immunother.](#) 2019;15:1962-9.

³³² Sekine M, Yamaguchi M, Kudo R, *et al.* Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection after Initiation of HPV Vaccination. [Vaccines \(Basel\).](#) 2020;8:425.

³³³ Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, *et al.* Durability of Cross-Protection by Different Schedules of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. [J Natl Cancer Inst.](#) 2020;112:1030-7.

³³⁴ Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, *et al.* Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. [EClinicalMedicine.](#) 2020;23:100401.

³³⁵ Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. [Expert Rev Vaccines.](#) 2018;17:1085-91.

³³⁶ Arbyn M, Xu L, Simoons C, *et al.* Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2018;5:CD009069.

³³⁷ Shiko Y, Konno R, Konishi H, *et al.* Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. [BMC Infect Dis.](#) 2020;20:808.

³³⁸ Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, *et al.* Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. [Papillomavirus Res.](#) 2020;10:100203.

³³⁹ Brotons M, Monfil L, Roura E, *et al.* Impact of a single-

mayor cobertura y cuando se establece rescate a otras poblaciones³²⁷.

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 2018³⁰⁸, 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^{309,340}, incluso cierto grado de protección cruzada frente a los tipos 31, 33 y 45 con la VPH-2³⁴⁰. 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)³⁴¹.

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^{342,343}. Un reciente metaanálisis muestra los resultados del impacto según los datos de 8 ensayos clínicos, con una reducción similar al resto de estudios publicados³⁴⁴.

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 grupo³⁴⁵.

age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. [Prev Med. 2020;138:106166.](#)

³⁴⁰ Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, *et al.* Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. [Emerg Infect Dis. 2016;22:56-64.](#)

³⁴¹ Donken R, King AJ, Bogaards JA, *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.](#)

³⁴² Ali H, Donovan B, Wand H, *et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. [BMJ. 2013;346:f2032.](#)

³⁴³ Mariani L, Vici P, Suligoi B, *et al.* Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. [Adv Ther. 2015;32:10-30.](#)

³⁴⁴ Lukács A, Máté Z, Farkas N, *et al.* The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. [BMC Public Health. 2020;20:691.](#)

³⁴⁵ Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, *et al.* Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct

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 vacunadas³⁰⁹. 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-4³⁴⁶. 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 Escocia³⁴⁷. 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^{335,336,348}. Estos datos se confirman con los resultados de la vacunación de las preadolescentes en Escocia con la vacuna bivalente VPH-2³⁴⁹, en donde se ha generado una elevada reducción de la enfermedad cervical preinvasora del 86 % (IC 95 %: 75-92) para CIN 3 o superior.

En países como Australia, se prevé la eliminación del cáncer de cuello de útero para dentro de 20 años³⁵⁰. 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 multifactorial³⁵¹ 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 respiratoria recurrente de inicio juvenil desde la introducción de la vacunación frente al VPH³⁵².

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 cervical³⁵³.

Se especula en algunas publicaciones con la posibilidad de que la vacunación pueda desencadenar el reemplazo por genotipos no dirigidos si compiten con los tipos dirigidos a la vacuna. Según los datos de vigilancia de los diferentes genotipos a lo largo de todos estos años, se considera improbable la sustitución del genotipo del VPH. Los datos actuales denotan falta de aumentos sistemáticos de la prevalencia de tipos distintos a los de las vacunas en la primera década posterior a la vacunación, además de la presencia de protección cruzada para algunos tipos distintos de vacunas, que puede incrementar la protección frente a otros genotipos no incluidos³⁵⁴.

and herd effects of vaccination. [Vaccine. 2019;37:3918-24.](#)

³⁴⁶ Brotherton JM, Saville AM, May CL, *et al.* Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. [Cancer Causes Control. 2015;26:953-4.](#)

³⁴⁷ Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, *et al.* Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. [Br J Cancer. 2014;111:1824-30.](#)

³⁴⁸ Stanley M. Preventing cervical cancer and genital warts - How much protection is enough for HPV vaccines? [J Infect. 2016;72\(Suppl\):S23-8.](#)

³⁴⁹ Palmer T, Wallace L, Pollock 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.](#)

³⁵⁰ Hall MT, Simms KT, Lew JB, *et al.* The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. [Lancet Public Health. 2019;4:e19-27.](#)

³⁵¹ Hall MT, Smith MA, Brotherton JML, *et al.* Cancer elimination thresholds: one size does not fit all - Authors' reply. [Lancet Public Health. 2019;4:e87.](#)

³⁵² Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, *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.](#)

³⁵³ Luostarinen T, Apter D, Dillner J, *et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. [Int J Cancer. 2018;142:2186-7.](#)

³⁵⁴ Man I, Vänskä S, Lehtinen M, *et al.* Human papillomavirus genotype replacement: still too early to

VPH y varones

Las evidencias sobre la carga de la enfermedad relacionada con el VPH en varones son más sólidas y están, cada vez más, mejor cuantificadas³¹⁹.

Diferentes estudios muestran que los varones tienen un mayor riesgo de infección y de ciertos cánceres de la cavidad oral relacionados con VPH. Del 20-30 % de los carcinomas de orofaringe y en más del 50 % de carcinomas de amígdalas contienen ADN del VPH. 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 oncogénico³⁵⁵. 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 años³⁵⁶. 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 masculino³⁵⁷. 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 cuello³⁵⁷.

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^{358,359}. Algunos

estudios han sugerido que la vacunación contra el VPH podría proteger contra la progresión de los cánceres orales, ya que las vacunas contra el VPH pueden inhibir eficazmente la infección por el VPH³⁶⁰. Recientemente la vacuna VPH-9 ha incluido en su ficha técnica en EE. UU. la indicación de prevención frente al cáncer de orofaringe y de cabeza y cuello, mediante aprobación acelerada por la FDA basada en su efectividad para prevenir la enfermedad anogenital relacionada con el VPH. Está pendiente de su aprobación por parte de la EMA en Europa, condicionada a los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando sobre la prevención de estas patologías¹⁷³. Un estudio de efectividad realizado tras la administración de vacuna VPH-2 frente a las infecciones orofaríngeas por el VPH asociadas con el aumento de cánceres de cabeza/cuello en los países occidentales en una cohorte, mostró una eficacia vacunal frente a las infecciones orofaríngeas por VPH-16/18, VPH-31/45 y VPH-31/33/45 del 82,4 % (IC del 95 %: 47,3-94,1), 75,3 % (IC del 95 %: 12,7-93,0) y 69,9 % (IC del 95 %: 29,6-87,1), respectivamente, en un periodo de 6 años³⁶¹.

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 2011³⁴². 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 mujeres³⁶². Esta discrepancia puede ser

tell? [J Infect Dis. 2020;jiaa032](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa032).

³⁵⁵ Rodríguez-Álvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Husein-El, *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](https://doi.org/10.1371/journal.pone.02210).

³⁵⁶ Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, *et al.* Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. [PLoS One. 2013;8:e54375](https://doi.org/10.1371/journal.pone.02210).

³⁵⁷ Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, *et al.* 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](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0819-1).

³⁵⁸ Lehtinen T, Söderlund-Strand A, Petäjä T, *et al.* Human papillomavirus (HPV) prevalence in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination. [J Infect Dis. 2017;216:966-8](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa032).

³⁵⁹ Harder T, Wichmann O, Klug SJ, *et al.* Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. [BMC Med. 2018;16:110](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0819-1).

³⁶⁰ Schlecht NF, Masika M, Diaz A, *et al.* Risk of oral human papillomavirus infection among sexually active female adolescents receiving the quadrivalent vaccine. [JAMA Netw Open. 2019;2:e1914031](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0819-1).

³⁶¹ Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, *et al.* Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. [Int J Cancer. 2020;147:170-4](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0819-1).

³⁶² Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, *et al.* Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human

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 superior³⁶³. Cada vez existen más modelos publicados que sugieren que vacunar tanto a hombres como a mujeres es más beneficioso para reducir las infecciones y enfermedades por VPH que vacunar solo a las mujeres, aunque la vacunación masculina muestre una menor rentabilidad que la vacunación femenina³⁶⁴.

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 países³⁶⁵, no alcanza coberturas suficientes como para proporcionar los mismos beneficios que supondría la vacunación de los preadolescentes en ambos sexos, lo que los pone en un riesgo sustancialmente mayor de infecciones y enfermedades por VPH³⁶⁶. 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 general³⁶⁷.

Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied. [J Infect Dis. 2020;222:948-56.](#)

³⁶³ Stanley M, O'Mahony C, Barton S. HPV vaccination. What about the boys? [BMJ. 2014;349:g4783.](#)

³⁶⁴ Datta S, Pink J, Medley GF, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. [BMC Infect Dis. 2019;19:552.](#)

³⁶⁵ McGrath L, Fairley CK, Cleere EF, *et al.* 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.](#)

³⁶⁶ Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, *et al.* Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. [J Infect Dis. 2016;213:199-205.](#)

³⁶⁷ Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, *et al.* Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. [Expert Rev Vaccines. 2019;18:153-60.](#)

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 políticos³⁶⁸.

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](#). La vacuna para esta recomendación debería ser preferentemente VPH-9, con las que hay amplia experiencia en varones tanto en ensayos clínicos como en calendarios oficiales³⁶⁹. Por extrapolación de datos con la antigua vacuna 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 chicos³⁶⁹.

La vacunación en varones está incluida en el calendario de 37 países. 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)³⁷⁰. En 2020, Suecia y Portugal la han introducido también en su calendario y se espera su inclusión en 2021 en Francia y Países Bajos. 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 conclusiones³⁷¹.

Seguridad

Tras más de 300 millones de dosis administradas en

³⁶⁸ Powell N, Hibbitts S, Evans M. Gender neutral vaccination against HPV. [BMJ. 2018;362:k3837.](#)

³⁶⁹ CAV-AEP. [Virus del papiloma humano](#). Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; ene/2020 [consultado 30/dic de 2020].

³⁷⁰ CAV-AEP Noticias, 29 de julio de 2018. [Alemania y Reino Unido recomiendan vacunar a varones frente al VPH](#) [consultado 30/dic de 2020].

³⁷¹ 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.](#)

el mundo, múltiples estudios^{372,373} han demostrado que estas vacunas exhiben una excelente seguridad y tolerancia en diferentes grupos de edad, con un balance beneficio/riesgo muy favorable, por lo que las principales instituciones sanitarias internacionales continúan apoyando la vacunación sin reticencias³⁷⁴. Los datos derivados de las revisiones de los ensayos clínicos concluyen que son vacunas muy seguras en ambos sexos^{335,336}. Se han publicado recientemente datos sobre la evolución de la notificación de eventos adversos (EA) relacionados con la vacuna VPH en la Comunidad Valenciana. En el estudio se observa que las tasas de notificación para la inmunización frente al VPH han disminuido considerablemente con dos períodos de tendencia observados para las niñas de 14 a 15 años, habiéndose comunicado en su mayoría efectos adversos leves³⁷⁵.

Se ha descartado la asociación de estas vacunas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neurológicas, tanto con metaanálisis de ensayos clínicos³⁷⁶ como con datos de origen poblacional en países con vacunación sistemática^{377,378,379,380,381,382,383}.

Un metaanálisis con 11 estudios descarta la asociación de la vacunación con las enfermedades desmielinizantes³⁸³. 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 reumatoide³⁸⁴. 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 desmielinizantes³⁸⁰. 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 años³⁸¹. 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 dosis³⁷². Otro estudio retrospectivo 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

³⁷² Gee J, Sukumaran L, Weintraub E, *et al.* Risk of Guillain-Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink. [Vaccine. 2017;35:5756-8.](#)

³⁷³ Bi D, Apter D, Eriksson T, *et al.* Safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in adolescents aged 12-15 years: end-of-study results from a community-randomized study up to 6.5 years. [Hum Vaccin Immunother. 2020;16:1392-403.](#)

³⁷⁴ World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Weekly Epidemiol Record.* 2017;92:241-68.

³⁷⁵ Egoavil CM, Tuells J, Carreras JJ, *et al.* Trends of Adverse Events Following Immunization (AEFI) Reports of Human Papillomavirus Vaccine in the Valencian Community-Spain (2008-2018). [Vaccines \(Basel\). 2020;8:117.](#)

³⁷⁶ Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, *et al.* HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. [J Prev Med Hyg. 2018;59:E194-9.](#)

³⁷⁷ Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, *et al.* An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:983-91.](#)

³⁷⁸ Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, *et al.* Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: six years of case-referent surveillance. [J Autoimmun. 2017;79:84-90.](#)

³⁷⁹ Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, *et al.* Absence of

association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. [Expert Rev Vaccines. 2018;13:1-4.](#)

³⁸⁰ Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, *et al.* Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. [JAMA. 2015;313:54-61.](#)

³⁸¹ Willame C, Rosillon D, Zima J, *et al.* Risk of new onset autoimmune disease in 9-to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. [Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2862-71.](#)

³⁸² Suragh TA, Lewis P, Arana J, *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.](#)

³⁸³ Mouchet J, Salvo F, Raschi E, *et al.* Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. [Pharmacol Res. 2018;132:108-18.](#)

³⁸⁴ Chao C, Klein NP, Velicer CM, *et al.* Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. [J Intern Med. 2012;271:193-203.](#)

analizaron la misma hipótesis³⁸⁵. Un estudio de cohorte, que incluyó a casi 1 millón de niñas, después de la vacunación con VPH-4 mostró que no se identificaron EA graves, como EA autoinmunitarios, neurológicos y tromboembólicos venosos, en comparación con las tasas de antecedentes³⁸⁶. Una revisión sistemática y metanálisis publicada recientemente concluye que no se observó asociación entre las vacunas frente al VPH y enfermedades autoinmunes y otras enfermedades raras³⁸⁷.

En la actualidad ya disponemos de nuevos datos de seguridad que se van ampliando para la vacuna VPH-9, en los que no se detectan problemas de seguridad nuevos o inesperados ni patrones de notificación de EA clínicamente importantes. El perfil de seguridad de VPH-9 es consistente con los datos de los ensayos previos a su comercialización y de los datos de seguridad posteriores de su predecesora, la vacuna VPH-4.

Pauta de vacunación

La edad óptima de vacunación, tanto para chicas como para chicos, son los 11-12 años de edad, con 2 dosis separadas por 6 meses ([Figura 1](#)) salvo para inmunodeprimidos para los que aún se recomienda la pauta clásica de 3 dosis, incluso en menores de 14-15 años^{374,388,389}. 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, decidió en 2019 adelantar la edad de vacunación a los 10 años con el objeto de mejorar las coberturas vacunales y evitar los síncope propios de la adolescencia³⁹⁰. Recientemente la American Cancer Society (ACS) ha actualizado sus directrices respecto a la vacunación frente al VPH, recomendando a los sanitarios ofrecer la vacuna rutinariamente a niños y niñas de entre 9 y 12 años, alentando a hacerlo especialmente entre los 9 y 10 años, con el objetivo de mejorar las coberturas de vacunación. Por otra parte, es más probable que se completen las series de vacunación cuanto más precozmente se inicia la pauta vacunal, además de generar una respuesta inmune más potente³⁹¹. De hecho, investigaciones recientes en ese país apuntan a que más padres son favorables a la vacunación si esta comienza a los 9 o 10 años³⁹².

Dados los beneficios que puede seguir aportando, la recomendación de vacunación es también extensible a edades posteriores, tanto en caso de retraso en su administración por diferentes motivos (vacunación de rescate), como en personas incluidas en grupos de riesgo.

En España las vacunas autorizadas para su uso en ambos sexos contienen 2 (VPH-2) o 9 genotipos (VPH-9). La vacuna con 4 genotipos (VPH-4), que aún se utiliza en algunas CC. AA. para vacunación sistemática, ha dejado de comercializarse en España. La posología aprobada actualmente para las vacunas frente al VPH es la que se expone en la [Tabla 9](#)¹⁷³.

³⁸⁵ Klein N, Goddard K, Lewis E, *et al.* Long-term risk of developing type 1 diabetes after HPV vaccination in males and females. [Vaccine. 2019;37:1938-44.](#)

³⁸⁶ Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, *et al.* Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: Cohort study. [BMJ. 2013;347:f5906.](#)

³⁸⁷ Willame C, Gadoen K, Bramer W, *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Postlicensure Observational Studies on Human Papillomavirus Vaccination and Autoimmune and Other Rare Adverse Events. [Pediatr Infect Dis J. 2020;39:287-93.](#)

³⁸⁸ 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.](#)

³⁸⁹ 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/dic de de 2020].

³⁹⁰ 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/dic de 2020].

³⁹¹ Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste, *et al.* Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. [CA Cancer J Clin. 2020;70:274-80.](#)

³⁹² Biancarelli DM, Drainoni ML, Perkins RB. Provider Experience Recommending HPV Vaccination Before Age 11 Years. [J Pediatr. 2020;217:92-7.](#)

En cuanto a la VPH-4, la 2.^a dosis debe ser administrada, al menos, un mes después de la 1.^a dosis, y la 3.^a dosis, al menos, 3 meses después de la segunda. Las 3 dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año³⁶⁹.

Con relación a la VPH-2, la 2.^a dosis puede administrarse entre 1 y 2,5 meses después de la primera, y la 3.^a dosis entre 5 y 12 meses tras la primera³⁶⁹.

En cuanto a la VPH-9, la 2.^a dosis se debe administrar, al menos, un mes después de la primera dosis y la 3.^a 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 pauta³⁶⁹. Los sujetos vacunados con VPH-4 pueden ser vacunados con un régimen de dos-tres dosis de VPH-9 en función de su edad³⁹³. 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 sistemáticos³⁹⁴. 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 única³⁹⁵, 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 dosis³⁹⁶. En Australia, el análisis de la

efectividad vacunal para CIN 2 y adenocarcinoma *in situ* (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 cobertura³⁴⁶. 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 dosis³⁹⁷. 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 utilizado³⁹⁸.

En un estudio realizado en Países Bajos se analizó la respuesta inmune frente al VPH en mujeres tras siete años de haber recibido una, dos o tres dosis de la vacuna bivalente. Los autores concluyen que una dosis de vacuna bivalente es inmunógena, pero con un considerable menor título de anticuerpos que en las vacunadas con más dosis³⁹⁹.

En una reciente revisión sistemática de la eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de vacuna frente al VPH en comparación con esquemas de dos o tres dosis, se muestra que las tasas de seropositividad fueron altas en todos los que recibieron la vacuna, aunque los títulos de anticuerpos fueron inferiores en

³⁹³ Bosch FX, Moreno D, Redondo E, *et al.* Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017. [Semergen. 2017;43:265-76.](#)

³⁹⁴ Markowitz LE, Drolet M, Perez N, *et al.* Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. [Vaccine. 2018;36\(32 Pt A\):4806-15.](#)

³⁹⁵ Burger EA, Campos NG, Sy S, *et al.* Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. [Vaccine. 2018;36\(32 Pt A\):4823-9.](#)

³⁹⁶ Stanley M, Dull P. HPV single-dose vaccination: impact potential, evidence base and further evaluation. [Vaccine. 2018;36\(32 Pt A\):4759-60.](#)

³⁹⁷ Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, *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;189\(4\):265-76.](#)

³⁹⁸ Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, *et al.* 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.](#)

³⁹⁹ Pasmans H, Schurink-van't Klooster T, Bogaard M, *et al.* Long-term HPV specific immune response after one versus two and three doses of bivalent HPV vaccination in Dutch girls. [Vaccine. 2019;37:7280-8.](#)

los que recibieron una sola dosis comparados con los que recibieran dos o tres dosis. Los autores concluyen que una sola dosis puede ser igual de eficaz que dos o tres en mujeres jóvenes hasta siete años más tarde⁴⁰⁰.

El CAV-AEP recomienda que la vacunación sistemática en las diferentes CC. AA., se realice con el preparado elegido en cada una de ellas

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, 8 años en los estudios publicados^{338,401}. 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^{402,403}. En la [Tabla 9](#), se expone la pauta aprobada para esta vacuna³⁶⁹.

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 %) ⁴⁰⁴. Como ya se ha comentado anteriormente, en EE. UU. la ficha técnica de la vacuna VPH-9 ha incluido la indicación de prevención

frente al cáncer de orofaringe y de cabeza y cuello, estando pendiente la aprobación en Europa por parte de la EMA.

Países como Australia y EE. UU. utilizan ya la vacuna VPH-9 en sus programas de vacunación para ambos sexos^{388,405}. Esta política vacunal se ha extendido a países europeos como Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca y Reino Unido, entre otros. En España, 8 CC. AA. ya administran la VPH-9 en calendario a chicas de 12 años: Cataluña desde 2017, Navarra y País Vasco desde 2018, Aragón, Canarias, Castilla-León, Galicia y la ciudad autónoma de Melilla desde 2019, e Islas Baleares desde 2020. Castilla La Mancha ha anunciado el cambio a VPH-9 a partir del 1 de febrero de 2021.

A priori, los datos de coste-efectividad parecen favorables para la introducción de esta vacuna en todo el territorio nacional⁴⁰⁴. 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 SNS. 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-4⁴⁰⁴. En personas previamente vacunadas con VPH-2 o VPH-4 se puede plantear la revacunación con esta nueva vacuna³¹², situación para la que actualmente solo existen recomendaciones de expertos^{393,406}.

Se ha publicado recientemente por los CDC los datos de la extraordinaria seguridad de la VPH-9, analizando el VAERS y el Vaccine Safety Datalink^{407,408}.

⁴⁰⁰ Whitworth H, Gallagher K, Howard N, *et al.* Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. [Vaccine. 2020;38:1302-14.](#)

⁴⁰¹ Guevara A, Cabello R, Woelber L, *et al.* Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. [Vaccine. 2017;35:5050-7.](#)

⁴⁰² Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, *et al.* Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: A meta-analysis of randomized trials. [J Immunol Res. 2017;2017:3736201.](#)

⁴⁰³ Luxembourg A, Moeller E. 9-valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. [Expert Rev Vaccines. 2017;16:1119-39.](#)

⁴⁰⁴ López N, Torné A, Franco A, *et al.* 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.](#)

⁴⁰⁵ Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, *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\(41\):1700737.](#)

⁴⁰⁶ Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, *et al.* Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. [Vaccine. 2016;34:757-61.](#)

⁴⁰⁷ Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, *et al.* Safety of the

El ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) ha publicado en 2020 una guía con orientaciones sobre la vacunación frente a VPH en países de la Unión Europea. Respecto a la vacuna nonavalente, destaca los datos de inmunogenicidad que sugieren la no inferioridad respecto a las vacunas tetravalente y bivalente, su mayor inmunogenicidad en hombres y mujeres de 9 a 15 años en comparación con las mujeres de 16 a 26 años, y la reducción del riesgo de infecciones persistentes por VPH, verrugas genitales y lesiones intraepiteliales anales de alto grado en hombres y mujeres de 16 a 26 años. Respecto al análisis de coste-eficacia señala que, si la prioridad es aumentar la cobertura de vacunación entre las niñas, puede ser más rentable la consecución de este objetivo que la inclusión de varones en los programas de vacunación, mientras que, si el objetivo principal es prevenir las enfermedades relacionadas con el VPH en general, una vacunación universal contra el VPH sin distinción de género puede ser más rentable⁴⁰⁹.



9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. [Pediatrics. 2019;144\(6\):e20191791.](#)

⁴⁰⁸ Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, *et al.* Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. [Pediatrics. 2019;144\(6\):e20191808.](#)

⁴⁰⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. [Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction.](#) Stockholm: ECDC; 2020 [consultado 30/dic de 2020].

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^{312,313}

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 y 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	La vacunación sistemática frente al VPH solo de las chicas genera una inmunidad de grupo parcial en los chicos, debido a varias razones: <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 • 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 • Los hombres que tienen sexo con hombres no pueden beneficiarse de la inmunidad de grupo que se puede generar vacunando solo a las chicas
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	Actualmente, las 3 vacunas frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad Hay 37 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 Portugal la han incorporado a su calendario sistemático en 2020 y Francia y Países Bajos lo han anunciado para 2021



TABLA 9Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9 (fichas técnicas de Cervarix, Gardasil* y Gardasil 9)¹⁷³

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 2.^a dosis se administra antes de pasados 6 meses de la 1.^a, se debe administrar una 3.^a dosis • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.^a dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.^a y la 3.^a, al menos, 3 meses después de la 2.^a. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año** 	<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 2.^a dosis debe administrarse entre 5-13 meses después de la 1.^a; si se administra antes de 5 meses es preciso administrar una 3.^a dosis • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.^a dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.^a y la 3.^a, al menos, 3 meses después de la 2.^a. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año**
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 2.^a dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la 1.^a y la 3.^a 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 2.^a dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.^a y la 3.^a, al menos, 3 meses después de la 2.^a • Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año** 	<ul style="list-style-type: none"> • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses • La 2.^a dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.^a y la 3.^a, al menos, 3 meses después de la 2.^a • Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año**
<p>* Gardasil (VPH-4): previsto el cese de comercialización en 2021, aunque alguna comunidad autónoma podrá disponer de ella por efecto de concursos de compra previos</p> <p>** En todo caso, pese a lo recogido en 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>		



30 de diciembre de 2020

Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP)

<https://vacunasaep.org/> • @CAV_AEP