Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2022

Fecha de publicación: 1 de enero de 2022

RESUMEN

Tras la revisión de la mejor información científica disponible, el CAV-AEP publica las nuevas recomendaciones para proteger con vacunas a las embarazadas, los niños y los adolescentes residentes en España.

- Se mantienen las mismas recomendaciones que el año anterior en cuanto a las vacunas hexavalentes y a la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos, al refuerzo con tétanos, difteria, tosferina y poliomielitis inactivada (Tdpa-VPI) a los 6 años y con tétanos, difteria y tosferina (Tdpa) a los 12-14 años y a las embarazadas a partir de la semana 27 (desde la semana 20 si hay alto riesgo de parto pretérmino).
- Lo mismo sucede con las vacunas del rotavirus, del meningococo B tetraantigénica (2+1), de la vacuna meningocócica tetravalente (MenACWY), de la triple vírica, de la varicela y de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH), en ambos géneros.
- Como novedades este año el CAV-AEP recomienda:
    - La vacunación antigripal de 6 a 59 meses de edad siempre que sea factible y no perjudique al programa vacunal dirigido a las personas de mayor riesgo.
    - En consonancia con las recomendaciones oficiales nacionales, el CAV-AEP recomienda el uso sistemático a partir de los 5 años de las vacunas covid de ARNm.

(Publicado bajo la licencia Creative Commons CC 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 2022. [Internet]. Madrid: AEP; 2022 [Consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2022

Autoría y conflictos de intereses

Ver documento publicado en Anales de Pediatría: Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrío de Arce A, 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 2022. An Pediatr (Barc). 2022;96(1):59.e1-59.e10.

Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2022 recommendations

ABSTRACT

After reviewing the best available scientific information, CAV-AEP publishes their new recommendations to protect pregnant women, children and adolescents living in Spain through vaccination.

- The same recommendations as the previous year regarding hexavalent vaccines, pneumococcal conjugate vaccine of 13 serotypes, booster with tetanus, diphtheria, pertussis and inactivated poliomyelitis (Tdpa-IPV) at 6 years and with tetanus, diphtheria and pertussis (Tdpa) at 12-14 years and pregnant women from week 27 (from week 20 if there is a high risk of preterm delivery).
- Also with rotavirus, tetraantigenic meningococcal B (2 + 1), meningococcal quadrivalent (MenACWY), MMR, varicella and human papillomavirus (HPV) vaccines, for both genders.
- As novelties this year the CAV-AEP recommends:
    - Influenza vaccination from 6 to 59 months of age whenever feasible and does not harm the vaccination program aimed at people at higher risk.
    - According to official national recommendations, the CAV-AEP recommends the systematic use of covid mRNA vaccines since 5 years old.

CONTENIDO

Introducción

Calendario de vacunaciones de la AEP 2022

- Fig. 1. Calendario de vacunaciones de la AEP 2022
- Tabla 1. Fuentes de información y estrategias de búsqueda bibliográfica CAV-AEP
- Tabla 2. Vacunas recomendadas por el CAV-AEP comercializadas en España

Vacunación frente a la hepatitis B

- Fig. 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 3. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia
- Tabla 4. Recomendaciones de vacunación antineumocócica

Vacunación frente al rotavirus

Vacuna frente al meningococo B

- Tabla 5. Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B

Vacunación frente a los meningococos C y ACWY

- Tabla 6. Vacunas antimeningocócicas tetravalentes disponibles en España
- Tabla 7. Pautas de vacunación con MenACWY

Vacunación frente a la gripe

- Fig. 3. Países con programa de vacunación anual frente a la gripe en niños.
- Tabla 8. Vacunas frente a la gripe disponibles en España para uso pedátrico en la temporada 2021-2022

Vacunación frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis

Vacunación frente a la varicela

Vacunación frente al papilomavirus humano (VPH)

- Tabla 9. Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones
- Tabla 10. Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9

Vacunación frente al SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

Tras un año en el que, más que nunca, se ha comprobado el inmenso valor que en términos de salud poseen las vacunas, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) renueva sus recomendaciones anuales de vacunación para las gestantes, la infancia y la adolescencia residente en nuestro país (Figura 1). Dichas recomendaciones emanan de la revisión de toda la información relevante disponible en este momento, obtenida tras un análisis riguroso de las fuentes del conocimiento científico más usadas en la actualidad (Tabla 1) y adecuándose a la realidad epidemiológica de nuestro país en lo que a las enfermedades prevenibles mediante vacunas se refiere.

En este texto se exponen las bases que sustentan las recomendaciones del CAV-AEP para el año 2022, las cuales aparecen como cada año resumidas en la revista Anales de Pediatría [1] e íntegramente en la web del CAV-AEP. De una forma más detallada, el posicionamiento del comité para cada vacuna y sus indicaciones en situaciones específicas se pueden consultar en el Manual de vacunas en línea, el cual se actualiza constantemente.

Recientemente, nuevas vacunas han pasado a estar disponibles para su uso en la edad infantil en España, destacando la comercialización de un nuevo preparado multicomponente DTPa-VPI [2] que facilitará la vacunación de la cohorte que cumplirá 6 años durante 2022, la primera que recibió una pauta 2+1 con vacuna hexavalente en la época de lactante. Además, se encuentran disponibles: un nuevo preparado tetravalente conjugado con toxoide tetánico contra el meningococo para su empleo a partir de los 12 meses de edad [3] y la primera vacuna (formulación infantil) contra la covid aprobada para niños de 5 a 11 años [4]. Un listado actualizado se expone en la Tabla 2.

Aunque especialmente dirigidas a pediatras, profesionales de la medicina de familia, enfermería y matronas, estas recomendaciones resultan de interés también para las familias y para todos aquellos interesados en la salud infantojuvenil en general. El CAV-AEP, a través de este y otros documentos, busca informar de una manera útil y práctica sobre las vacunas a aplicar en la infancia y la juventud, además de contribuir a la resolución de dudas de profesionales y familias a la hora de cumplir con los programas de vacunación oficiales. También aporta razonamientos adaptados a la realidad epidemiológica de nuestro país (teniendo en cuenta el impacto que la covid ha tenido en la incidencia de muchas enfermedades infecciosas) y aboga por un cambio en el paradigma de las valoraciones farmacoeconómicas clásicamente aplicadas a las vacunas infantiles [5], apostando por enriquecer la protección contra enfermedades infecciosas con el uso de algunas vacunas seguras y eficaces todavía no incluidas en los calendarios oficiales de las comunidades autónomas (CC. AA.) españolas. La labor del CAV-AEP se ejerce con una tremenda responsabilidad, intentando poner de manifiesto la necesidad de optimizar constantemente la protección de la salud infantojuvenil de la población residente en España mediante el uso de vacunas, sopesando en todo momento el balance riesgo/beneficio de cada recomendación y procurando evitar en lo posible la discordancia con las recomendaciones oficiales (salvo excepciones a nuestro entender justificadas por la evidencia científica disponible).

Un calendario de vacunaciones único en todas las CC. AA. de España es deseable y redundaría en un beneficio igualitario en el estado de salud de toda la infancia, por lo que el CAV-AEP se posiciona ante la sociedad y la autoridad sanitaria para que este objetivo pueda llegar a cumplirse en un futuro próximo.

---

[1] Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrío de Arce A, 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 2022. An Pediatr (Barc). 2022;96(1):59.e1-59.e10.

[2] CAV-AEP, Noticias, 2 de noviembre de 2021. Tetraxim: una nueva vacuna de tipo DTPA-VPI (difteria, tétanos, tosferina acelular y poliomielitis).

[3] CAV-AEP. Fichas técnicas de vacunas [consultado 30/dic/2021].

[4] CAV-AEP Noticias, 26 de noviembre de 2021. La EMA recomienda la autorización de la formulación pediátrica de Comirnaty en niños de 5 a 11 años de edad.

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

Durante este año algunas CC. AA. han mejorado su oferta vacunal en sus calendarios oficiales y no parece justificable que dentro de un mismo país existan diferencias en lo que se refiere a la protección que el Sistema Nacional de Salud le ofrece dependiendo del lugar de nacimiento. Por otra parte, este comité quiere poner de manifiesto la necesidad de que se refuerce la actualmente maltrecha Atención Primaria como pieza clave en la obtención de unas coberturas vacunales óptimas, afectadas en mayor o menor medida por la pandemia de la covid. En este sentido han de diseñarse estrategias específicas para mejorar coberturas en todo el territorio nacional (especialmente de segundas dosis de triple vírica y la del virus del papiloma humano), sacando mayor rendimiento a las oportunidades que ofrecen los sistemas informáticos de registro de vacunas y transmitiendo esa información a los profesionales de Atención Primaria.

Las desigualdades existentes hoy en día en el acceso a las vacunas en nuestro país podrían ser salvadas con estrategias de gestión o intervención específicas, adaptadas a cada entorno, como el acercamiento a poblaciones socialmente vulnerables (migrantes, bolsas de susceptibles influenciados por la desinformación o comunidades empobrecidas), la puesta en marcha de fórmulas de cofinanciación de preparados no incluidos en calendarios oficiales, la evaluación y compensación de los infrecuentes daños ocasionados por vacunas o la utilización de canales de acceso global a información veraz y contrastada sobre el inmenso valor que tienen las vacunas en términos de salud.

Las novedades más relevantes de estas recomendaciones respecto a las de años anteriores son: la indicación de vacunación sistemática contra la gripe en niños de 6 a 59 meses (ampliamente justificada en el apartado correspondiente) y la del uso generalizado entre las edades de 5 a 11 años del preparado infantil de la vacuna contra la covid, persiguiendo, eso sí, objetivos algo diferentes a los de la vacunación en población adulta. Como en años anteriores, el CAV-AEP insiste en la necesidad de vacunar sistemáticamente a los lactantes contra rotavirus y meningococo B, a los 12 meses con vacuna MenACWY y en los adolescentes, del virus del papiloma humano independientemente del género y Tdpa. Finalmente, se recuerda a las comunidades autónomas el deber que tienen de cumplir las recomendaciones ministeriales en materia de vacunación de adolescentes desde los 12 hasta los 18 años con preparados MenACWY [6] y contra rotavirus a los nacidos prematuramente [7].

Para culminar, y como justo reconocimiento, cabe resaltar que, como consecuencia de la pandemia y de los extraordinarios momentos que vivimos, en el despliegue de la vacunación contra la covid (una exitosa intervención de Salud Pública sin precedentes) se ha producido por fin un cambio en la relación entre el Ministerio de Sanidad y las sociedades científicas. Así, por primera vez, el CAV-AEP ha podido jugar un papel protagonista en los mensajes lanzados a la sociedad a través de los canales ministeriales oficiales, lo cual representa un avance en la participación que deben tener determinados agentes en el diseño de una estrategia nacional para la vacunación de la población, tal y como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS).

[6] 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.

[7] CAV-AEP Noticias, 25 de noviembre de 2019. Recomendaciones del Ministerio de Sanidad sobre vacunación de los prematuros.

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2022

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 2022.**

VACUNA	Edad en meses						Edad en años				
	2	3	4	11	12	15	3-4	6	12	14	15-18
Hepatitis B[1]	HB		HB	HB							
Difteria, tétanos y tosferina[2]	DTPa		DTPa	DTPa				DTPa/ Tdpa	Tdpa		
Poliomelitis[3]	VPI		VPI	VPI				VPI			
Haemophilus influenzae 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		
Gripe[9]				Gripe (6 meses a 59 meses)							
Sarampión, rubeola y parotiditis[10]					SRP		SRP Var/ SRPV				
Varicela[11]						Var					
Virus del papiloma humano[12]									VPH		
SARS-CoV-2[13]								SARS-CoV-2 (a partir de 5 años)			

https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2022

AEP Asociación Española de Pediatría
CAV Comité Asesor de Vacunas

(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 con 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, con vacuna DTPa-VPI-Hib-HB (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 los casos vacunados anteriormente con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 18 meses), en la dosis de los 6 años se podrá utilizar Tdpa, ya que no precisan 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). En los casos vacunados anteriormente con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 18 meses), no se precisan 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, 3-4 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, varicela y rotavirus. Para el resto de las edades la recomendación es de tipo individual con cualquiera de las dos vacunas (4CMenB o MenB-fHbp), respetando la edad mínima autorizada para cada una de ellas. 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 CC. AA. donde no está incluida la vacuna a los 12 meses en calendario sistemático, si los padres deciden no administrar MenACWY, deberá aplicarse la MenC-TT financiada por su 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 esas edades (Canadá, EE. UU., Argentina, Brasil, Australia, Arabia Saudí, Austria, Bélgica, Grecia, Holanda, Irlanda, Italia, Malta, Reino Unido, San Marino 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 a la gripe. Se recomienda esta vacunación para todos los niños de 6 a 59 meses de edad con vacunas inactivadas parenterales y a partir de los 2 años, si está disponible, también se podría utilizar la vacuna atenuada intranasal. Si es la primera vez que la reciben se aplicarán dos dosis separadas por 4 semanas, como todos los niños menores de 9 años.

Posteriormente precisarán una sola dosis para el resto de las campañas. La dosis es de 0,5 ml en las inactivadas y de 0,1 ml en cada fosa nasal para la atenuada. Para consultar los grupos de riesgo de esta vacuna se puede acceder al manual de vacunas en línea.

(10) 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.

(11) 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.

(12) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH). Vacunación sistemática universal frente al VPH, tanto de chicas como de chicos, a los 12 años, con dos dosis. Las vacunas disponibles en la actualidad son VPH2 y VPH9. Las dos están autorizadas en varones, aunque con VPH2 es aún escasa la experiencia en ellos. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: la bivalente y la nonavalente con pauta de dos dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 14 años y pauta de tres dosis [0,1-2 (según preparado vacunal) y 6 meses] para ≥15 años. Es posible su coadministración con las vacunas MenC, MenACWY, hepatitis A y B y Tdpa. No hay datos de coadministración con la vacuna de la varicela, aunque no debería plantear problemas.

(13) Vacuna frente al SARS-CoV-2. Actualmente están autorizadas dos vacunas en nuestro país a partir de los 12 años, Comirnaty-30 mcgr (Pfizer) y Spikevax-100 mcgr (Moderna) y otra entre 5 y 11 años con otra presentación con menor cantidad de antígeno (Comirnaty-10 mcgr). Se aplicarán dos dosis separadas por 3 semanas en la primera y en la tercera (la Comisión de Salud Pública de España ha decidido que la separación entre las 2 dosis de Comirnaty 10 mcgr sea de 8 semanas, pero si se administra a partir de los 21 días sería válida) y por 4 semanas en la segunda Se pueden administrar con otras vacunas el mismo día o con la separación que se desee.

TABLA 1

Fuentes de información y estrategias de búsqueda bibliográfica CAV-AEP

- TripDatabase: Búsqueda avanzada: (disease) (vaccine) (vaccination)
- Cochrane Library: Disease AND vaccine
- MEDLINE/Pubmed: (“disease/microorganism” [MeSH Terms]) AND (“vaccine” [MeSH Terms] OR “vaccination” [MeSH Terms]). Filters activated: Childbirth-18 years, Human (Sort by: Best Match)
- EMBASE: “disease”/exp AND “vaccine”/exp
- Webs oficiales del Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III
- Páginas web de las agencias reguladoras de medicamentos: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y European Medicines Agency
- CAV-AEP. Fichas técnicas
- Organismos gubernamentales o consultivos internacionales relacionados con la política vacunal: ACIP (EE. UU.), JCVI (RU), STIKO (Alemania), Public Health Agency of Canada, Australian Department of Health
- Comunicaciones y ponencias en congresos nacionales e internacionales
- Fuentes primarias (libros de texto, bibliografía de artículos seleccionados en la búsqueda)
- Datos cedidos directamente por los autores (no publicados)
- Publicaciones no indexadas en bases de datos
- Información procedente de la industria farmacéutica

TABLA 2

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)
DTPa-VPI		Tétanos, difteria, tosferina acelular de carga estándar y polio inactivada	Tetraxim (Sanofi Pasteur)
VNC13		Neumococo conjugado de 13 serotipos	Prevenar 13 (Pfizer)
MenC-TT		Meningococo C conjugado con toxoide tetánico	NeisVac-C (Pfizer)
MenACWY	MenACWY-TT	Meningococos A, C, W e Y conjugados con toxoide tetánico	Nimenrix (Pfizer) y MenQuadfi (Sanofi Pasteur)
	MenACWY-CRM	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)
	VPH9	Virus del papiloma humano de 9 genotipos	Gardasil 9 (MSD)
RV	RV1	Rotavirus monovalente	Rotarix (GSK)
	RV5	Rotavirus pentavalente	RotaTeq (MSD)

VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

Recomendación 2022

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.

Epidemiologia y patogenia

La hepatitis B es una infección de distribución mundial [8]. Según datos de la OMS, se estima que alrededor de 296 millones de personas en todo el mundo son portadores, es decir, padecen una infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), definida por la persistencia del HBsAg durante más de seis meses, con o sin presencia del HBeAg. A nivel global, cada año se producen 1,5 millones de nuevas infecciones y en torno a 820 000 muertes [9]. Son zonas de alta prevalencia (entre el 5 y el 10 % de la población adulta está infectada crónicamente): China, el Sureste asiático, África y algunos países del Este de Europa.

En Europa, la tasa de casos agudos continúa disminuyendo en los últimos años, lo que está en consonancia con los datos globales y muy probablemente refleje el impacto de los programas nacionales de vacunación [10]. Concretamente en 2019, 30 estados miembros de la UE/EEE notificaron 29 996 casos de infección por el virus de la hepatitis B, lo cual se corresponde con una incidencia anual media de 0,4 casos por 100 000 habitantes (con ningún caso en Chipre o Malta y hasta 1,6 casos por 100 000 habitantes en Letonia) [11].

España es un país de baja endemicidad, con una prevalencia de HBsAg entre 0,2 y 0,5 % y de AntiHBs entre 4 y 6 %, siendo la infección neonatal rara, y la infección infantil infrecuente [12]. De hecho, en el año 2020 se notificaron 347 casos de hepatitis B aguda (tasa de incidencia: 0,52 casos por 100 000 habitantes) [12,13].

El VHB se transmite por vía percutánea o por contacto directo con membranas mucosas, exposición a sangre infecciosa o fluidos corporales. El VHB es muy infeccioso, puede transmitirse en ausencia de sangre visible y permanece viable en superficies ambientales durante al menos siete días [14]. Las personas con infección crónica sirven como principal reservorio para la transmisión del VHB. En las zonas endémicas, la principal vía de transmisión es vertical, durante el periodo perinatal (intraútero, canal del parto o tras el nacimiento), y en la primera infancia. En ausencia de medidas profilácticas, hasta un 70-90 % de los hijos de madres HBeAg+ se infectarán, así como un 10-40 % de los hijos de madres HbeAg negativas [15]. El riesgo de cronificación es de un 95 % en el período neonatal, pero suele cursar de forma asintomática, debido a una situación de inmunotolerancia: el paso transplancentario del HBeAg materno induce una ausencia de respuesta específica de los linfocitos T a los antígenos HBeAg y HBcAg del virus, esto condiciona una falta de reconocimiento del HBcAg expresado en los hepatocitos infectados en el periodo posnatal. Si la madre es HBeAg-, el riesgo de contagio es menor, pero si se produce, tienen mayor riesgo de desarrollar una

[8] de la Vega Bueno A, *et al*. Hepatitis víricas. Pediatr Integral. 2020;XXIV: 5-27.

[9] WHO. Hepatitis B. July 27, 2021 [consultado 28/nov 2021].

[10] Miglietta A, *et al*. Impact of hepatitis B vaccination on acute hepatitis B epidemiology in European Union/European Economic Area countries, 2006 to 2014. Euro Surveill. 2018;23(6):pii=17-00278.

[11] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021.

[12] Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la Hepatitis B en España, 2019. Madrid; octubre 2020.

[13] Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe Semanal de Vigilancia N.º 4 del año 2021.

[14] Martinez JA, *et al*. Viriasis nosocomiales. Virus de la hepatitis, herpesvirus y virus de la gripe. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:471-9.

[15] Indolfi G, *et al*. Hepatitis B virus in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:466-76.

hepatitis fulminante, debido a la mayor probabilidad de virus mutados [16].

Vacuna, respuesta vacunal y esquema de vacunación

La vacuna contra la hepatitis B es el principal pilar de la prevención de esta enfermedad [17]. Se trata de una vacuna inactivada, desarrollada mediante ingeniería genética con técnicas de ADN recombinante, constituida por la principal proteína de superficie del virus (HBsAg) y producida en cultivo de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) modificadas genéticamente mediante la inclusión de plásmidos con el gen viral que codifica esta proteína [18]. La pauta vacunal completa induce una respuesta seroprotectora (antiHBs ≥10 mUI/ml) que confiere niveles de protección superiores al 95 % en los lactantes, los niños y los adultos jóvenes. Esta protección dura por lo menos 20 años y, probablemente, toda la vida [17]. No obstante, los pacientes hemodializados y otros inmunodeprimidos pueden presentar menores tasas de seroconversión, por lo que, a veces, es necesario aumentar la dosis de antígeno o aplicar mayor número de dosis [18].

La vacunación universal frente a la hepatitis B forma parte de las inmunizaciones básicas recomendadas por la OMS, alcanzándose en 2020, coberturas de hasta el 83 % para la pauta completa de 3 dosis a nivel mundial [17]. Además, la proporción de niños menores de 5 años con infección crónica por VHB cayó por debajo del 1 %.

En España, la vacuna se introdujo, como parte de la inmunización sistemática de los adolescentes, entre 1991 y 1996. En 2004, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) introdujo la vacunación en recién nacidos y lactantes en su calendario, coexistiendo con la vacunación en adolescentes hasta su supresión en el calendario de 2013. Desde 2018, la primera dosis se administra a los 2 meses de edad, como vacuna hexavalente.

Las formas comercializadas en España son monocomponentes o combinadas, como en las vacunas hexavalentes (DTPa-VPI-Hib-HB) o como preparado bivalente, unida al componente de la hepatitis A (HA-HB).

La vacunación de los lactantes requiere de, al menos, 3 dosis en forma de vacuna hexavalente, a los 2, 4 y 11 meses de edad. No obstante, en el supuesto de riesgo de transmisión vertical del VHB (recién nacidos hijos de madres HBsAg positivas o con serología desconocida), recibirán, además, al nacimiento (independientemente del peso), una dosis de vacuna HB monocomponente, junto con 0,5 ml de inmunoglobulina específica antihepatitis B (IGHB), en las primeras 12 horas de vida, completándose posteriormente la vacunación, según calendario, hasta un total de 4 dosis.

El intervalo mínimo recomendado entre la 1.ª y la 2.ª dosis es de 4 semanas, entre la 1.ª y la 3.ª de 16 semanas, entre la 2.ª y la 3.ª de 8 semanas y la 3.ª no antes de las 24 semanas o 6 meses de edad.

Estudios demuestran que retrasar la administración de la dosis final a los 11-12 meses, se asocia con mayor inmunogenicidad y, por lo tanto, con mayor persistencia de los títulos de anticuerpos protectores [19], además de poder contrarrestar el efecto inhibitorio de los anticuerpos maternos, en el caso de madres con títulos altos de anti-HBs durante la gestación [20]. Estos datos, añadidos a la drástica disminución de la transmisión vertical del virus en nuestro país, aconsejaron la aplicación de nuevos esquemas de vacunación, ya vigentes en otras regiones de Europa, manteniendo, al mismo tiempo, un adecuado control de la infección perinatal [18,21].

En niños y adolescentes no vacunados, se les administrarán, a cualquier edad, 3 dosis de vacuna monocomponente (o combinada con hepatitis A si existe indicación), según la pauta 0, 1 y 6 meses.

---

[16] Abdel-Hady M, *et al*. Viral hepatitis. En: Deirdre A. Kelly ed. Diseases of the liver and biliary system in children. Ed Deirdre A. Kelly John Wiley& sons Ltd; 2017. p. 191-210.

[17] WHO. Immunization coverage. July 15, 2021 [consultado 28/nov 2021].

[18] Schillie S, *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.

[19] Arístegui Fernández 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, *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.

Control serológico posvacunal

La presencia de anti-HBs típicamente indica inmunidad contra la infección por VHB. Niños y adultos inmunocompetentes con niveles de anti-HBs inducidos por la vacuna contra hepatitis B de ≥10 mUI/ml, 1-2 meses después de haber recibido una serie completa, se consideran seroprotegidas y respondedores, interpretándose como un correlato de protección clínica [22].

Los niveles de anti-HBs disminuyen a lo largo del tiempo después de la vacunación relacionándose inversamente con la edad. Así, aproximadamente el 16 % de las personas vacunadas con menos de 1 año de edad tienen niveles de anticuerpos de ≥10 mUI/ml 18 años después de la vacunación, en comparación con el 74 % de los vacunados en edades superiores [18]. Sin embargo, las personas que inicialmente respondieron a la serie completa de vacunación con 3 dosis de HB y que posteriormente presentan títulos anti-HBs <10 mUI/mL se considera que se mantienen protegidos y no está clara la indicación de una dosis de recuerdo en individuos inmunocompetentes [23,24,25,26,27,28,29]. Por otro lado, sólo se recomienda control serológico posvacunal en grupos de riesgo: hijos de madre HBsAg+, infección por VIH y otros inmunocomprometidos, hemodializados y en pacientes celiacos [30,31,32].

En sujetos no incluidos en grupos de riesgo no se debe llevar a cabo un control serológico de respuesta posvacunación tras completar la serie vacunal frente a la hepatitis B; y si este se realizara y mostrara valores por debajo de 10 mUI/ml, no sería preciso tomar ninguna medida [28]. 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.

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 [33,34]. En estos niños, si pertenecen a grupos de riesgo, puede administrarse una única dosis de vacuna, repetir la

[22] Jack AD, *et al*. What level of hepatitis B antibody is protective? J Infect Dis. 1999;179:489-92.

[23] Le MH, *et al*. Prevalence of Hepatitis B Vaccination Coverage and Serologic Evidence of Immunity Among US-Born Children and Adolescents From 1999 to 2016. JAMA Netw Open. 2020;3:e2022388.

[24] Zhao YL, *et al*. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination. BMC Infect Dis. 2019;19:482.

[25] Mahmood S, *et al*. Immune Persistence After Infant Hepatitis-B Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2018;8:12550.

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

[27] Poorolajal J, *et al*. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(6):CD008256.

[28] Simons BC, *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.

[29] Ni Y, *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.

[30] Anania C, *et al*. Immune response to vaccines in children with celiac disease. World J Gastroenterol. 2017;23:3205-13.

[31] Opri R, *et al*. Immune response to Hepatitis B vaccine in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother. 2015;11:2800-5.

[32] Rousseff T, *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.

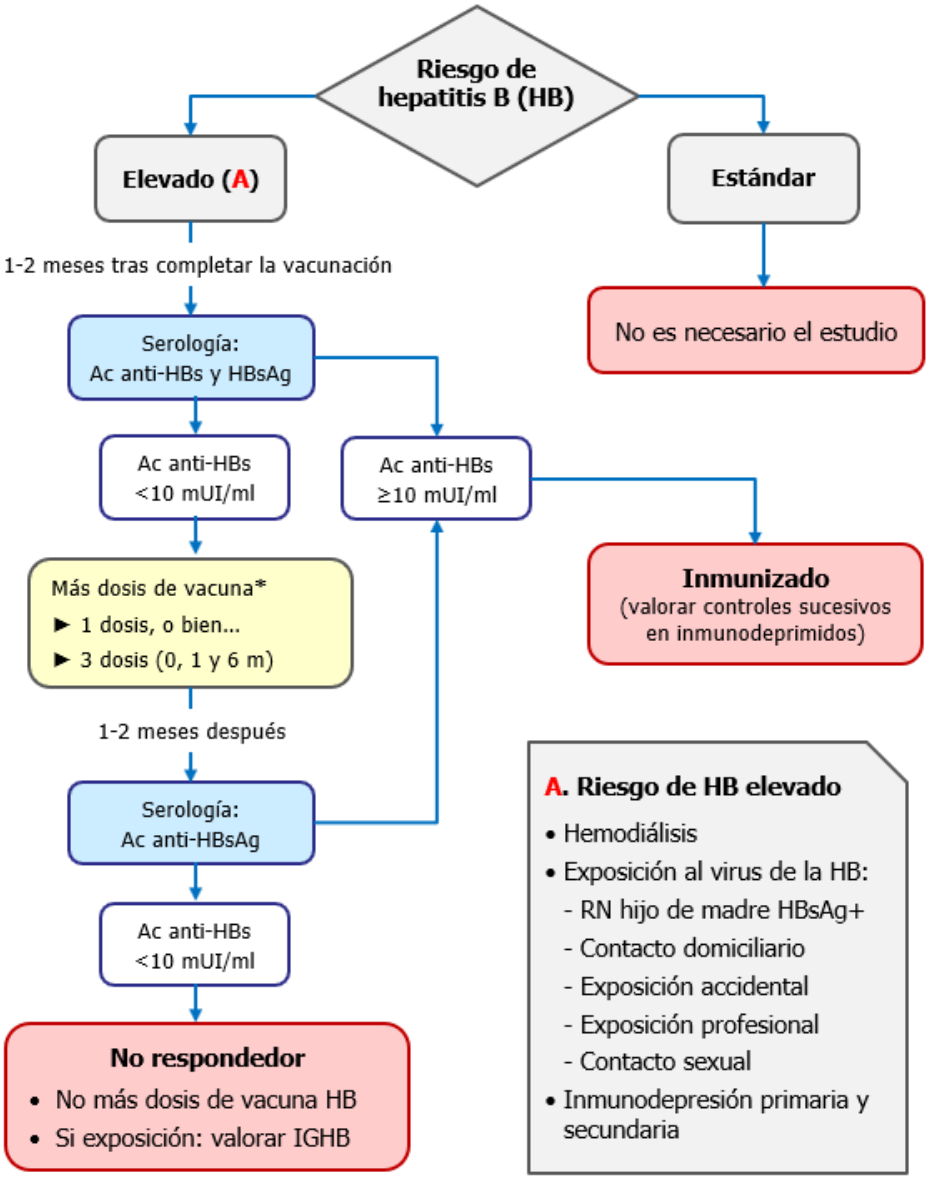
[33] Bagheri-Jamebozorgi M, *et al*. The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy. Hum Vaccin Immunother. 2014;10:3731-6.

[34] Schönberger K, *et al*. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a metaanalysis. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:307-13.

analítica pasados 1-2 meses, y si esta persiste por debajo de las cifras protectoras, completar la pauta.

En la Figura 2 se expone un algoritmo de actuación posvacunal en función del riesgo.

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 2022

Se recomienda el esquema 2+1 con vacunas hexavalentes a los 2, 4 y 11 meses. Es posible adelantar la 1.ª dosis a las 6 semanas de vida. Los niños que hayan recibido esta pauta 2+1, deben recibir DTPa-VPI, preferiblemente, o Tdpa-VPI a los 6 años y Tdpa a los 12-14 años. Se recomienda vacunar con Tdpa a las embarazadas en cada embarazo entre las 27-32 semanas de gestación, lo más precozmente posible en este rango. Si la probabilidad de parto pretérmino es alta, se podría vacunar a partir de las 20 semanas.

DTPa/Tdpa/Td

El esquema 2+1 utilizado en 12 países europeos es seguro, inmunógeno y eficaz. En España se comenzó a implementar, utilizando las vacunas hexavalentes DTPa-VPI-Hib-HB, a lo largo de 2016 en Navarra, Asturias, Cataluña, Madrid, Melilla, Murcia y La Rioja y en 2017, en el resto de las comunidades.

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 y entre los 12-14 años, para completar esquema hasta los 60-65 años, se recomienda una 5.ª dosis con Tdpa, en lugar de Td, con el fin de reforzar la protección frente a tosferina en los adolescentes, debido a que, ni la vacunación, ni la enfermedad natural, confieren inmunidad duradera.

Aunque no son muchos, algunos ensayos recientes muestran que con las pautas 2+1 utilizando vacunas hexavalentes (con intervalo de, al menos, 2 meses entre la serie primaria y de 6 meses para el refuerzo) se consigue una seroprotección suficiente, a pesar de que los títulos son ligeramente inferiores a los obtenidos con las pautas 3+1 usadas previamente [35].

Difteria

Se ha demostrado que, tras el refuerzo, no hay diferencia entre pautas 3+1 y 2+1 en cuanto a concentración de anticuerpos antitoxoide diftérico y que se alcanzan concentraciones séricas superiores a 0,01 UI/ml, límite a partir del cual existe protección.

Antes de la vacunación, la difteria causaba epidemias cíclicas, con alta morbilidad y mortalidad en la infancia, pero desde la introducción de la vacunación sistemática, en los países con elevada cobertura prácticamente ha desaparecido [36].

En España, excepto un caso en un niño no vacunado en el año 2015, no se han detectado casos autóctonos desde 1987 [37].

Esta situación es, sin embargo, inestable pues la cobertura de vacunación con 3 dosis solo alcanza a un 86 % de la población global, y cuando disminuye el nivel de inmunización infantil, se producen brotes de difteria como los acontecidos entre 2017-2019 en Bangladesh (8403 casos), Yemen (3340 casos) o Venezuela (2512 casos).

En el caso de viajes a zonas endémicas de difteria, en los niños se recomienda completar la vacunación utilizando un calendario acelerado y en el adulto aplicar una dosis de refuerzo si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis de recibida. No existe vacuna monocomponente.

Tétanos

El tétanos sigue siendo un problema de salud pública en países de bajo índice de desarrollo humano donde su manifestación más letal es el tétanos materno y neonatal. Se considera que causa unas 250 000 muertes en el mundo cada año, siendo responsable del 5 al 7 % de todas las muertes neonatales y del 5 % de las muertes maternas. La OMS estima que 25 000 recién nacidos murieron por tétanos neonatal en 2018, y aunque supone una reducción del 88 % con respecto

[35] Knuf M, *et al*. Hexavalent vaccines: What can we learn from head-to-head studies? Vaccine. 2021;39:6025-36.

[36] Truelove SA, *et al*. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. Clin Infect Dis. 2020;71:89-97.

[37] Ministerio de Sanidad. Segundo Estudio de Seroprevalencia en España. Septiembre 2020.

a la situación en 2000 no llega al objetivo de su eliminación, que implica alcanzar una incidencia menor de 1 por 1000 en recién nacidos vivos [38].

En Europa se notifican entre 50-150 casos/año, 92 casos en 2018 (0,01/100 000 habitantes), de los cuales el 65 % ocurren en mayores de 65 años [39].

En España, en los 10 últimos años, se ha notificado una media de 8 casos anuales, 2 casos en 2020, el 69 % de ellos mayores de 64 años, casi todos en personas no vacunadas o incompletamente protegidas y ninguno neonatal [37].

La evidencia científica muestra que la vacunación con 5 dosis en la infancia y adolescencia y una dosis de recuerdo a partir de los 60-65 años, o 5 dosis a lo largo de toda la vida para la población adulta, son suficientes para estar protegidos frente a tétanos. Cualquiera de las vacunas en uso consigue títulos de anticuerpos antitetanospasmina ≥0,1 UI/ml después de la primovacunación, valor muy por encima del nivel protector (0,01 UI/ml).

En la profilaxis en heridas tetanígenas se recomienda administrar 1 dosis de tétanos en forma de Td o Tdpa en personas con menos de 3 dosis o con 3-4 dosis si hace más de >5 años de la última. No es necesario con ≥5 dosis, aunque se recomienda valorar una dosis adicional en heridas de muy alto riesgo si hace >10 años de la última dosis [40].

Tosferina

En las dos últimas décadas la incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, tanto en países de bajo o alto índice de desarrollo humano[41]. La OMS estimó que en 2008 la vacunación frente a la tosferina había evitado 670 000 muertes [42]. 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 años [43].

En países de alto índice de desarrollo humano, a pesar de disponer de vacunas con una efectividad aceptable y de haber alcanzado elevadas coberturas vacunales, cada 2-5 años se producen brotes. En la Unión Europea (UE), entre 1998 y 2018 se han registrado cinco oleadas epidémicas y desde 2010, se ha producido una epidemia sostenida, que conserva el patrón cíclico, alcanzando entre 2012-2015 la incidencia más elevada de los últimos 50 años [44]. En España se evidencia este mismo patrón, con un máximo en 2015, año en el que se declararon 8472 casos (tasa 18,25/100 000), de los cuales, el 73,5 % correspondían a niños menores de 1 año, con una tasa máxima en menores de 3 meses (1114/100 000) y un máximo de hospitalizaciones en este mismo grupo (316,0/100 000) [37].

En 2018, los ECDC informaron de 35 627 casos, con una tasa de notificación de 8,2 casos/100 000, que asciende hasta 119,5 casos por 100 000 en menores de 1 año. En España se notificaron 3628 casos 7,76 casos por 100 000 [45].

Los brotes de tosferina afectan a todos los grupos de edad, niños, escolares, adolescentes, y adultos, siendo los adolescentes y los adultos, los que actúan como principal fuente de transmisión de la enfermedad [46,47]. Por este motivo se recomienda la vacunación del adolescente con Tdpa en lugar de Td. Aunque las vacunas acelulares tienen menos efecto sobre la colonización y la transmisión de la *Bordetella* y confieren una inmunidad de menor duración, en una revisión sistemática realizada en 2019 se documenta una efectividad vacunal del 88,89 % tras administrar la

[38] WHO. Protecting all against tetanus: guide to sustaining maternaland neonatal tetanus elimination (MNTE) and broadening tetanus protection for all populations. Geneva. World Health Organization; 2019.

[39] ECDC. Disease data for tetanus from ECDC Surveillance Atlas.

[40] Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tétanos. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; nov/2021. [consultado el 28/dic/2021].

[41] Tan T, *et al*. Pertussis across the globe. Recent epidemiologic trends 2000 to 2013. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:222-32.

[42] WHO. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. Pertussis [consultado 30/dic de 2021].

[43] Yeung KHT, *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.

[44] Decker MD, *et al*. Pertussis (Whooping Cough). J Infect Dis. 2021;224(Suppl 4):S310-20.

[45] European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018; 2020.

[46] Macina D, *et al*. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. Infect Dis Ther. 2021;10:2071-118.

[47] Bereberes G, *et al*. Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries. Nat Commun. 2021;12:2871.

dosis de recuerdo a adolescentes y adultos con vacuna Tdpa [48].

Lo más preocupante de esta situación es la mayor morbi-mortalidad que se produce en lactantes pequeños. En especial, los menores de 2 meses, que todavía no han recibido su primera dosis de vacuna, son los que presentan mayor riesgo de desarrollar tosferina grave y complicaciones 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 y de hospitalización, pero no de forma uniforme en todos los grupos de edad; los niños de 1-2 meses presentan los menores índices de reducción cuando se compara con la época prevacunal [48,49]. Por todo ello, se ha determinado que son el grupo más vulnerable y que las estrategias de vacunación deben enfocarse especialmente para su protección [50,51].

Actualmente, entre las estrategias, la vacunación del neonato no se considera una opción porque se estima que este no produce anticuerpos de forma adecuada y la vacuna no le protegería de forma inmediata. Además, no existen vacunas disponibles para ser administradas a esta edad. Sin embargo, existen estudios en marcha que evalúan nuevas vacunas [52], uno de ellos, un ensayo clínico aleatorizado, tiene como objetivo confirmar si la administración de una vacuna de tosferina acelular monocomponente en los primeros 5 días de vida es segura y eficaz. Esta vacuna en caso de desarrollarse podría ser adecuada como vacunación de recién nacidos hijos de madres no vacunadas durante el embarazo [53].

Vacunación en el embarazo

Se han propuesto diversas estrategias para hacer frente a la tosferina en los lactantes, como la estrategia del nido, la vacunación de adolescentes, la vacunación de la embarazada, la vacunación maternal preconcepcional y en el posparto inmediato. Entre las estrategias disponibles, la vacunación de la mujer embarazada, que permite el paso de anticuerpos transplacentarios al neonato es la que se considera más efectiva [54].

La vacunación en el embarazo no solo es efectiva para prevenir la enfermedad, sino la gravedad de la misma. En menores de 2 meses, reduce el riesgo de hospitalización, disminuye el riesgo de admisión en UCI de los hospitalizados y acorta los días de estancia en caso de ingreso [55,56].

Las autoridades sanitarias optaron por implementar la vacunación maternal frente a tosferina basándose en los datos de seguridad, inmunogenicidad y protección de los niños frente a tétanos neonatal de los hijos de madres vacunadas 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 al final del segundo, a partir de las 20 semanas, a las mujeres que no estuvieran vacunadas anteriormente [57]. Debido a la evidencia de pérdida de inmunidad vacunal con el tiempo, esta recomendación se modificó en 2012 para incluir la vacunación, en cada embarazo de todas las

[48] Xu J, *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.

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

[50] González-López JJ, *et al*. Epidemiology, prevention and control of pertussis in Spain: New vaccination strategies for lifelong protection. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2021:S0213-005X(21)00185-3.

[51] Kang L, *et al*. Clinical characteristics of 967 children with pertussis: a single-center analysis over an 8-year period in Beijing, China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021, 16/Aug;1-12.

[52] Locht C. The Path to New Pediatric Vaccines against Pertussis. Vaccines. 2021;9:228.

[53] Wood N, *et al*. Immunogenicity and Safety of Monovalent Acellular Pertussis Vaccine at Birth: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2018;172:1045-52.

[54] Nguyen HS, *et al*. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. Am J Obstet Gynecol. 2021;S0002-9378(21)00777-8.

[55] Mbayei SA, *et al*. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. Clin Infect Dis. 2019;69:218-26.

[56] Winter K, et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. Clin Infect Dis. 2017;64:9-14.

[57] 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.

mujeres, independientemente de haber recibido Tdpa con anterioridad y aconsejando como periodo óptimo la administración entre las 27 y 36 semanas de gestación [58]. 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 embarazo [59]; esta recomendación se reafirmó en el año 2014. En abril de 2016 se modificó, ampliándose la ventana de vacunación a las 20-32 semanas, basándose en un estudio suizo que encontró mejores niveles de anticuerpos en los recién nacidos vacunados en el segundo trimestre de la gestación [60], 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 administrar la vacuna entre las 27 y 36 semanas de embarazo.

En la actualidad más de 40 países en el mundo, 28 de ellos europeos, recomiendan la vacunación frente a tosferina en mujeres embarazadas [61].

En España el CAV-AEP inició esta recomendación en el año 2013 [62]. Pero no se implementó de forma homogénea hasta la recomendación del CISNS a finales de 2015 [63].

Diversos trabajos han demostrado la seguridad de la vacunación prenatal de tosferina [64,65]. En una revisión sistemática, con datos de 138 277 mujeres vacunadas durante el embarazo no se ha observado exceso de efectos adversos, tanto para la madre y la gestación, como para el feto y el recién nacido [66]. En otra publicación, revisión sistemática también, se analizan 22 estudios, 14 de ellos de 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 tres estudios se detectó un mayor riesgo de fiebre y corioamnionitis en mujeres vacunadas, pero sin asociación con una mayor frecuencia de secuelas clínicamente relevantes, como prematuridad o ingreso en UCI neonatal [67]. 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 asociado 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) [68].

En cuanto a la efectividad vacunal, RU en 2014 comunicó un 91 % (IC 95 %: 84-95) de la misma para evitar la tosferina en menores de 3 meses, utilizando el método de cribado. Una efectividad similar, e incluso superior, 93 %, se demostró mediante un estudio de casos y controles en menores de 8 semanas, en el mismo país [65]. Los datos aportados por el NHS del RU sustentaron la continuidad de la vacunación maternal. El último informe publicado con datos de 2021 informa de una efectividad del 95 % [69].

---

[58] 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.

[59] 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 2021].

[60] Eberhardt CS, *et al*. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. Clin Infect Dis. 2016;62:829-36.

[61] Maltezou HC, *et al*. Vaccination programs for pregnant women in Europe, 2021. Vaccine. 2021;39:6137-43.

[62] Moreno-Pérez D, *et al*, CAV-AEP. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. An Pediatr (Barc). 2013;78:59.e1-27.

[63] 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.

[64] Amirthalingam G, *et al*. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet. 2014;384:1521-8.

[65] Dabrera G, *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.

[66] Gkentzi D, *et al*. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102:F456-63.

[67] Vygen-Bonnet S, *et al*. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. BMC Infect Dis. 2020;20:136.

[68] Pool V, *et al*. Arthus Reaction as an Adverse Event Following Tdap Vaccination. Vaccines (Basel). 2020;8:385.

[69] Public Health England. Pertussis: laboratory confirmed cases reported in England 2021. Laboratory confirmed

En Australia, un estudio de casos-controles describe una menor eficacia para evitar la enfermedad leve en menores de 3 meses 69 % (IC 95 %: 13-89) frente a la enfermedad grave que requiera hospitalización 94 % (IC 95 %: 59-99) [70].

En España un estudio publicado en 2020 muestra una eficacia para evitar la enfermedad leve en menores de 3 meses del 65 % y del 71 % para el riesgo de enfermedad grave con hospitalización [71]. Mientras que un estudio de casos-controles publicado en noviembre de 2021 informa una efectividad en menores de 2 meses para todo tipo de enfermedad del 88,0 % [72].

Los datos de efectividad proceden la mayor parte de las veces de estudios observacionales. Dos revisiones sistemáticas [67,73] muestran que la efectividad vacunal frente a tosferina oscila entre el 69-91 % para prevenir la enfermedad y entre el 91-94 % para prevenir la hospitalización, siendo del 95 % para prevenir la muerte por tosferina en lactantes. 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 meses [73].

Además de la efectividad vacunal, es 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 % [73].

Varios estudios han demostrado la inmunogenicidad de las vacunas de tosferina durante el embarazo, y 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 importante el nivel de anticuerpos en el lactante, interesan factores como su funcionalidad. Un estudio suizo [60], 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 meses. Respecto a la funcionalidad de los anticuerpos en sangre de cordón, medida por el índice de avidez relativa de la inmunoglobulina G en cordón umbilical frente a toxina pertúsica y frente a hemaglutinina filamentosa, es mayor en mujeres vacunadas entre las 27-30 (+6) semanas de gestación que en las vacunadas a las 31-36 y >36 semanas [74]. 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 gestación [75]. 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

cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme in England.

[70] Saul N, *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.

[71] Chong-Valbuena A, *et al*. Impact in children under the age of one of Tdap vaccination programme on pregnant women in Castelló. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2020;38:485-8.

[72] Godoy P, *et al*. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn: a matched case control study: Maternal pertussis vaccination in protecting newborn. J Infect. 2021;83:554-8.

[73] Kandeil W, *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.

[74] Abu Raya B, *et al*. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. Vaccine. 2015;33:1948-52.

[75] Healy CM, *et al*. Association between third trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. JAMA. 2018;320:1464-70.

proteína CRM197 [76]. 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 [77,78,79]. 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 de los 11 meses 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 [80,81]. 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 posrefuerzo [82], en un trabajo novedoso se comunican resultados de la cohorte más amplia estudiada, que muestran un mes después de las dosis de primovacunación, una interferencia en los anticuerpos anti pertactina, antitoxina pertúsica y antihemaglutinina filamentosa, en términos de media geométrica de concentración de anticuerpos e índice de respuesta vacunal, pero no en lo que se refiere a seroprotección [83]. 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 vida [84].

Es muy importante el seguimiento de las consecuencias epidemiológicas de la vacunación maternal de tosferina, por lo que 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 enfermedad [85].

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 primovacunación 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 motivo [86].

---

[76] Ladhani SN, *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.

[77] Voysey M, *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.

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

[79] Martinón-Torres F, *et al*. Impact of maternal diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccination on pertussis booster immune responses in toddlers: Follow-up of a randomized trial. Vaccine. 2021;39:1598-1608.

[80] Munoz FM, *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.

[81] Hardy-Fairbanks AJ, *et al*. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1257-60.

[82] Halperin SA, 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.

[83] Perrett KP, *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;38:2105-14.

[84] Amirthalingam G, *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.

[85] Bento AI, *et al*. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. Euro Surveill. 2017;22:pii=30510.

[86] ECDC. Vaccination schedules for individual European countries and specific age groups. [consultado 30/dic de 2021].

Una de las cuestiones todavía no resueltas, es precisar cuál es el momento óptimo de la vacunación en el embarazo. La vacunación en el segundo trimestre de la gestación produce mayores niveles de anticuerpos en los lactantes e incrementa las oportunidades de vacunación. Hay al menos, 12 países que como RU recomiendan la administración a partir de la semana 20. Sin embargo, hay estudios que encuentran que el mejor momento para la vacunación es el tercer trimestre, entre las 27 y 31 semanas del embarazo [78]. A pesar de las diferencias encontradas en los niveles de anticuerpos según el momento del embarazo en que se vacuna, la efectividad vacunal comunicada no difiere si se vacuna en el segundo o tercer trimestre como muestra un estudio realizado en Argentina [87].

El CAV-AEP a la vista de todos estos datos 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, con el fin de que no se pueda achacar a la vacuna cualquier alteración en la misma.

Poliomielitis

Respecto a la vacunación frente a la poliomielitis hay que tener presente que a lo largo de 2022 los primeros niños que recibieron la pauta 2+1 en 2016 llegarán a los 6 años de edad y deben recibir la 4.ª dosis de vacuna de polio inactivada, preferentemente aplicando vacuna DTPa-VPI o, si no está disponible o el niño es mayor de 7 años, Tdpa-VPI. La vacuna Tetraxim es la primera y única vacuna DTPa-VPI disponible en España en el momento actual.

Desde que en 1988 se lanzara la Iniciativa para la Erradicación Mundial de la Poliomielitis (GPEI), los casos de polio se han reducido en más de un 99 %. Cuatro de las seis regiones de la OMS han alcanzado este objetivo: las Américas (1994), Pacífico Occidental (2000), Europa (2002) y Asia Sudoriental (2014). En España, el plan de acción dirigido a mantener el estado de eliminación se actualizó en 2016, y entre las áreas prioritarias de intervención incluye el mantener las altas coberturas de vacunación; en 2019 la cobertura media nacional para la serie básica fue del 95,5 % [88,89,90].

En estos momentos hay 2 países que no han cesado en la transmisión de la polio: Afganistán y Pakistán. En 2014, la OMS indicó que todos los residentes en países que exportan el virus y los visitantes que vayan a residir más de cuatro semanas en uno de esos países deben recibir una dosis adicional de vacuna antipoliomielítica, entre cuatro semanas y doce meses antes de emprender el viaje internacional [88,90,91].

Haemophilus influenzae tipo b

Antes de la vacunación, *Haemophilus influenzae* (Hib) era el responsable de una significativa morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años que no producen una respuesta de anticuerpos adecuada frente al polisacárido capsular tras la colonización ni en la enfermedad invasora [92,93].

Las vacunas conjugadas frente al Hib han sido muy efectivas y han disminuido en >95 % la incidencia de la enfermedad invasora por Hib entre los niños vacunados, habiéndose ampliado además el impacto vacunal a nivel poblacional, por el efecto de inmunidad de grupo, de forma que la enfermedad invasora por Hib prácticamente ha desaparecido en nuestro medio.

Aunque con el esquema 2+1 el nivel de IgG anti-PRP (polirribosilribitol fosfato) es inferior que el que se obtiene con la pauta a 3+1, los resultados de los estudios no apoyan una estrategia sobre otra, en países con altas coberturas de vacunación, y solo se deben valorar la indicación de dosis adicionales en inmunodeprimidos.

---

[87] Romanin V, *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.

[88] World Health Organization. Statement of the Twenty-Third IHR Emergency Committee Regarding the International Spread of Poliovirus, 7/ene de 2020 [consultado 30/dic de 2021].

[89] Bigouette JP, *et al*. The Global Polio Eradication Initiative-polio eradication cannot be the only goal. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1129-35.

[90] Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. Plan de acción en España para la Erradicación de la Poliomielitis. Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda y Vigilancia de Enterovirus en España, año 2019. Madrid, 1 julio 2020.

[91] PGEI, Polio Global Eradication Initiative. This week.

[92] Hong E, *et al*. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) seroprevalence in France: impact of vaccination schedules. BMC Infect Dis. 2021;21:715.

[93] Gilsdorf JN. Hib Vaccines: Their Impact on *Haemophilus influenzae* Type b Disease. J Infect Dis. 2021;224(Supplement_4):S321-30.

Prematuros

El recién nacido prematuro es especialmente vulnerable a las infecciones debido a la inmadurez de las barreras cutáneomucosas y del sistema inmune. Estos niños deben ser vacunados de acuerdo a su edad cronológica, independientemente de su edad gestacional y de su peso al nacimiento, siendo sumamente importante iniciar la vacunación a los 2 meses para no retrasar la protección [94,95].

El CAV-AEP recomienda las vacunas hexavalentes con el mismo esquema que los nacidos a término, es decir 2+1. Esta misma recomendación la contempla el documento sobre "Vacunación en prematuros" del Ministerio de Sanidad de España [96].

[94] Gagneur A, *et al*. Immunization of preterm infants. Hum Vaccin Immunother. 2015;11:2556-63.

[95] Chiappini 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.

[96] 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 2021].

VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

Recomendación 2022

Se mantiene la recomendación de 2021 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 introducción de la vacunación antineumocócica en los calendarios de vacunación infantil ha supuesto una disminución drástica de la enfermedad neumocócica y las muertes relacionadas con esta infección. Así 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 [97].

Se ha estimado que, en 2015, 294 000 muertes fueron debidas a infecciones neumocócicas en menores de 5 años [97]. La mayoría de estas muertes ocurre en los países de índice de desarrollo humano bajo en los que las tasas de enfermedad neumocócica invasora son hasta 20 veces más altas que en Europa. La mortalidad infantil asociada a las infecciones neumocócicas varía en los países de bajo y alto de índice de desarrollo humano; en los primeros la mayoría de las muertes se debe a neumonías, siendo el neumococo el segundo agente infeccioso que causa más neumonías que requieren hospitalización en la comunidad después del virus respiratorio sincitial. En los países de alto índice la mortalidad obedece a meningitis. En los adultos, sin embargo, la mayoría de las muertes se asocian a neumonía neumocócica.

Enfermedad neumocócica invasora (ENI)

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 alto índice como en los de bajo índice.

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 puede acompañar de un incremento de ENI por los serotipos no vacunales (SNV). Así, aunque la ENI ha disminuido notablemente, aún siguen existiendo casos predominantemente por SNV.

Las dos vacunas neumocócicas conjugadas (VNC10 y VNC 13), se están empleando en distintos lugares del mundo. Si bien no hay estudios comparativos sobre la efectividad de ambas vacunas, si se ha objetivado que en algunos países donde se administra la vacuna VNC10, aun habiendo existido un importante descenso de la ENI en general, siguen produciéndose casos de enfermedad neumocócica por serotipos que no

[97] WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2019;94:85-104.

contiene esta vacuna y sí la VNC13 como son el 3, 6A y 19A [98,99,100,101,102,103,104,105].

Todo esto 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 [99,106].

En los países de bajo índice, la VNC10 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 marcada[107]. 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 [103,108,109,110,111]. El impacto global en la ENI es diferente de unos países y 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 muertes [112].

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 serotipo. 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 edad [113].

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 % (IC 95 %: 37,3-89,7 %) la ocurrencia de ENI por este

---

[98] National Institute for Health Welfare Finland. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland - THL [consultado 30/dic de 2021].

[99] Isturiz R, *et al*. Streptococcus pneumoniae serotype 19A: worldwide epidemiology. Expert Review Vaccines. 2017;16:1007-27.

[100] Vestjens SMT, *et al*. Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in The Netherlands. Vaccine. 2017;35:4112-8.

[101] Brandileone MC, *et al*. Distribution of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes before and 5years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. Vaccine. 2018;36:2559-66.

[102] Cassiolato AP, *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.

[103] Hanquet G, *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.

[104] Vestjens SMT, *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.

[105] Perdrizet J, *et al*. Cost-effectiveness analysis of replacing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Brazil infants. Hum Vaccin Immunother. 2021;17:1162-72.

[106] Picazo JJ, *et al*. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. Vaccine. 2019;37:2200-7.

[107] Hammitt LL, *et al*. Effect of tenvalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. Lancet. 2019;393:2146-54.

[108] Pilishvili T, *et al*. Use of data to drive pneumococcal conjugate vaccine policy. Lancet Infect Dis. 2018;18:366-8.

[109] de Miguel S, *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. 2021;73:e3778-87.

[110] Martínez-Osorio J, *et al*. Invasive pneumococcal disease in children under 60 months before and after availability of 13-valent conjugate vaccine. An Pediatr (Engl Ed). 2021 Jul 6:S2341-2879(21)00113-7.

[111] Ouldali N, *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;21:137-47.

[112] Chapman R, *et al*. Ten years public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: A modelling analysis. Vaccine. 2020;38:7138-45.

[113] Kaplan SL, *et al*. Invasive Pneumococcal Disease in Children's Hospitals: 2014-2017. Pediatrics. 2019;144:e20190567.

serotipo en los sujetos vacunados [114]. Sin embargo, no se ha apreciado efecto en las personas no vacunadas [109,111,115], 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 VNC [115]. 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 serotipos [116]. Por otra, el impacto de las VNC en la colonización nasofaríngea por los serotipos 3, 19A y 19F es menor que frente a otros serotipos [117]. Se ha visto que para impedir esta colonización por el serotipo 19F, se necesitan niveles más altos de anticuerpos que para otros SV [118,119].

La efectividad de las VNC frente a meningitis es algo menor que frente a otras formas de ENI [120,121,122,123], aunque la variabilidad entre los diferentes países es amplia. En Nicaragua [124] y Uruguay [125] la reducción de la meningitis neumocócica fue de más del 70 %. Sin embargo, en Burkina Faso fue sólo del 32 % [126]. En Madrid, tras la introducción de la VNC13, la meningitis neumocócica disminuyó un 62 %, sobre todo merced a una disminución del 83 % del 19A [127]. 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 vacuna [128]. Según la vigilancia epidemiológica que se viene haciendo en España, el 24F también se encuentra entre los primeros serotipos causantes de ENI en los niños menores de 5 años, siendo el primero en los menores de 2 años (14,52 %) [109].

---

[114] Sings HL, *et al*. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Clin Infect Dis. 2019;68:2135-43.

[115] Klugman KP, *et al*. Time to Third Generation vaccines. Lancet Infect Dis. 2021;21:14-6.

[116] Andrews NJ, *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.

[117] Ladhani SN, *et al*. 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. 2021;21:e93-102.

[118] Dagan R, *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.

[119] Voysey M, *et al*. Serotype-specific correlates of protection for pneumococcal carriage: an analysis of immunity in 19 countries. Clin Infect Dis. 2018;66:913-20.

[120] Imohl M, *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.

[121] Ben-Shimol S, *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.

[122] Ben-Shimol S, *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.

[123] Oligbu G, *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.

[124] Becker-Dreps S, *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.

[125] Pirez MC, *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.

[126] Kambire D, *et al*. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis-Burkina Faso, 2014-2015. J Infect. 2018;76:270-9.

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

[128] Ouldali N, *et al*. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. Lancet Infect Dis. 2018;18:983-91.

La desaparición del 19A representado en la vacuna VCN13 en un área tras la vacunación podría plantear que esta vacuna pueda ser sustituida por la VNC10, sin embargo, la experiencia como la sucedida en 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 frecuente [129].

Enfermedad neumocócica no invasora

El impacto de las VNC se ha documentado tanto en la ENI como en la no invasora (neumonía y OMA), siendo en ésta última mayor de lo esperado [130]. 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 % [131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143].

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, en mayor o menor medida, inmunidad de grupo frente a sus SV.

El impacto de las VNC no sólo se ha demostrado en los países de alto índice, sino también en los de bajo índice, donde el mayor descenso ocurre en las neumonías más graves [144]. Dada la elevada incidencia y mortalidad de las neumonías en los países más desfavorecidos [145] el impacto final de las VNC en ellos puede ser mucho mayor que en los países ricos.

---

[129] Desmet S, *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;21:127-36.

[130] Wasserman M, *et al*. Twenty-Year Public Health Impact of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in US Children. Emerg Infect Dis. 2021;27:1627-36.

[131] Griffin 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.

[132] Tregnaghi MW, *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.

[133] Greenberg D, *et al*. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. Vaccine. 2015;33:4623-9.

[134] Sgambatti S, *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.

[135] Suarez V, *et al*. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. Vaccine. 2016;34:4738-43.

[136] Alicino C, *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.

[137] Andrade AL, *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.

[138] Fathima P, *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.

[139] Palmu AA, *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.

[140] van Deursen AMM, *et al*. Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. Vaccine. 2017;35:7107-13.

[141] Warren JL, *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.

[142] Wiese AD, *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.

[143] Sotomayor RJ, *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.

[144] Mackenzie GA, *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.

[145] Wahl B, *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.

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 neumonías víricas y bronquiolitis [138,146]. Los estudios realizados durante la pandemia covid también demuestran que la coinfección del SARS-CoV-2 y neumococo si bien es poco frecuente, se asocia con mayor morbilidad y mortalidad [147].

El impacto de ambas VNC en la OMA ha sido también, en general, mayor al predicho por los estudios de eficacia [132,148,149]. 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 SNV [148].

En varios países latinoamericanos, la VNC10 disminuyó un 56 % las OMA neumocócicas y un 67 % las OMA producidas por los SV [132]. 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 [149,150]. 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 negativo [151]. 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 complejas [152].

Inmunidad de grupo

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 [101,103,109,128,137,141,153,154,155,156].

Un metanálisis 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

[146] Mackenzie GA, *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.

[147] Park DE, *et al*. Upper Respiratory Tract Co-detection of Human Endemic Coronaviruses and High-density Pneumococcus Associated With Increased Severity Among HIV-Uninfected Children Under 5 Years Old in the PERCH Study. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:503-12.

[148] Ben-Shimol S, *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.

[149] Sigurdsson S, *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.

[150] Wiese AD, *et al*. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on hospitalizations for pneumonia in the United States. Expert Rev Vaccines. 2019;18:327-41.

[151] Ben-Shimol S, *et al*. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. Clin Infect Dis. 2016;63:611-8.

[152] Dagan R, *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.

[153] Tsaban G, *et al*. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. Vaccine. 2017;35:2882-91

[154] Weinberger DM, *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.

[155] Gonzalez-Diaz A, *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.

[156] Suaya JA, *et al*. Streptococcus pneumoniae serotype distribution and antimicrobial nonsusceptibility trends among adults with pneumonia in the US, 2009-2017. J Infect. 2020;81:557-66.

mortalidad de personas hospitalizadas con esta forma de ENI disminuyó un 33 %. No hubo ningún efecto sobre la meningitis neumocócica [157].

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. La utilización de VNC7 o la VNC10, vacunas que no contienen el 19A [158] no producen inmunidad de rebaño para este serotipo.

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 década [158]. 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 más frecuente en esta forma de infección neumocócica) y 19F; sin embargo, sí existe protección indirecta frente al 19A [156].

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 inferior al periodo de tiempo deseable en nuestro país [109,155,159,160,161]. Sin embargo, los serotipos 3 y 19A todavía representan una proporción significativa en la ENI del adulto [109], 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 meses [162], que es la población en la que la meningitis neumocócica es más frecuente [163].

Serotipos emergentes

La efectividad de las VNC frente a los serotipos que contienen hace que en la actualidad la mayoría los casos de ENI en los países en los que se utilizan estas vacunas estén producidos por SNV [164].

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 %), no encontrándose el serotipo 24F; en Latinoamérica el más común fue el 12F (4 %) mientras que ningún serotipo restante superó el 2,5 % de todos los casos de ENI [165]. En países de Oriente Medio como Israel también se ha visto un incremento de serotipos no contenidos en las vacunas de segunda generación, 15B/C, 11A, que se encuentran en la VNC20, y también otros como el 23B,15A y 35B [164].

Sin embargo, el fenómeno de reemplazamiento o emergencia no hace referencia solo a la diferente distribución de serotipos, sino a un aumento de la prevalencia, que en alguno de ellos ha sido tan acusado [103,126,154,158,166] como para llegar a disminuir el efecto neto de la vacunación. Sin embargo, en algunos países, como EE. UU. este fenómeno no se ha

[157] Vadlamudi NK, *et al*. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2019;69:34-49.

[158] Shiri T, *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.

[159] Camara J, *et al*. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. PLoS One. 2017;12:e0175224.

[160] Latasa Zamalloa P, *et al*. Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36:612-20.

[161] Ciruela P, *et al*. Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. Int J Infect Dis. 2019;86:122-30.

[162] Ruiz-Contreras J, *et al*. 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.

[163] Kent A, *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.

[164] Ben-Shimol S, *et al*. Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Dynamics in Young Children of Serotypes Included in Candidate Extended-Spectrum Conjugate Vaccines. Emerg Infect Dis. 2021;27:150-60.

[165] Balsells E, *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.

[166] Savulescu C, *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.

producido [167]. Esta variabilidad es difícil de explicar y puede deberse a la diversidad de serotipos circulantes en los diferentes países, a fluctuaciones temporales [108], a la existencia de algún clon predominante con capacidad de colonización mayor que otros o al diferente uso de los antibióticos. El aumento de los serotipos que no están incluidos en la vacuna que se está utilizando en una determinada área, suele ocurrir en las franjas de edad consideradas más vulnerables, es decir, los menores de 2 años y los mayores de 65 años, reflejando la mayor vulnerabilidad por inmadurez inmunitaria fisiológica o por inmunosenescencia, o la presencia de comorbilidades [126,154,166,168]. En general, en la mayoría de los países europeos no ha existido una preponderancia clara de un serotipo [166], 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 ENI [168].

En Francia, el SNV más frecuente ha sido el 24F en los niños, mientras que en los adultos lo han sido el 12F, 22F y 9N [169]. En España, el fenómeno de reemplazamiento también ha ocurrido [109,155,160]. En los niños el SNV más frecuente ha sido el 24F, de forma parecida a lo que ha sucedido en Francia [111,128], mientras que en los adultos han sido los serotipos 8, 12F, 9N y 22F (este último en mayores de 65 años) [109,155,160] de manera muy similar a lo que ha ocurrido en el Reino Unido [168] o Francia [111].

Particularmente preocupante en nuestro país es el incremento del serotipo 8, que se ha triplicado en los últimos años [109].

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 SNV 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 edad [106]. 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 generación [115]. 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 20 [115].

El impacto de todas estas vacunas dependerá, una vez más, de la prevalencia de los serotipos circulantes en un lugar concreto. El empleo de estas vacunas podría en teoría descender el porcentaje de ENI causada por los serotipos emergentes no contenidos en VNC13 en todas las edades de un 41,8 % descrita por Ouldali en Francia a 34,9 % con la VNC15, a 14,2 % con la VNC20 y a 8,6 % con la VNC24. En nuestro país el impacto de la vacuna 15-valente se prevé discreto, 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 país [109], aunque el 22F aparece como el segundo más frecuente (después del 8) en los mayores de 65 años. Tampoco mejorará de forma significativa la cobertura en la neumonía del adulto [170]. El impacto de la VNC20 sí que lo aumentaría significativamente, ya que contiene el 8 (el más común en adultos en nuestro país y cada vez más presente en los niños), además de

[167] 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 2021].

[168] Ladhani SN, *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.

[169] Cohen R, *et al*. Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation. Clin Infect Dis. 2021;72:1453-6.

[170] Vyse A, *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.

otros serotipos también prevalentes en nuestro medio [109]. 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 años [109] y tiene un papel muy relevante en la meningitis de este grupo de edad [111].

La innovación y el desarrollo en el mundo de la prevención mediante el diseño de nuevas vacunas neumocócicas no se termina aquí, y si bien en el último año y medio el despliegue de investigación se ha centrado en las vacunas para la COVID-19, se ha podido anunciar algún producto preclínico 30-valente [171].

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 primovacunación más una dosis de refuerzo) vs 2+1 (dos dosis de primovacunación 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 [172,173]. Además, con ambas pautas la mayoría de los sujetos alcanza el dintel protector de anticuerpos (≥0,35 µg/mL). Un modelo matemático 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 neumonía [174]. Además, según un estudio publicado por Public Health England ha demostrado que la tasa de colonización nasofaríngea con ambas pautas podría ser similar [117].

Todas estas consideraciones han servido como argumentos para la utilización del esquema 1+1 en vacunación universal [117] 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 SV [172]. Por tanto, la pauta 1+1 podría no proporcionar suficiente protección en el primer año de vida [117,175,176]. 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 alto índice de desarrollo humano, esto no es extrapolable a los países de bajo índice, 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. La experiencia de Reino Unido podría servir en un futuro para valorar un esquema 1+1 en nuestro país, donde la vacunación tiene unas altas coberturas.

Grupos de riesgo y recomendaciones de la vacunación antineumocócica

Los grupos de riesgo y las recomendaciones de vacunación antineumocócica se muestran en la Tabla 3 y en la Tabla 4. 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.

[171] Vaxcyte. SutroVax announces name change to Vaxcyte. 2020.

[172] Goldblatt D, *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.

[173] Madhi SA, *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.

[174] Choi YH, *et al*. 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.

[175] Isturiz R, *et al*. Reassessing the 1+1 pneumococcal conjugate vaccine schedule. Lancet Infect Dis. 2018;18:382.

[176] Perniciaro S, *et al*. Reassessing the 1+1 pneumococcal conjugate vaccine schedule. Lancet Infect Dis. 2018;18:381-2.

TABLA 3 **Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y la adolescencia**		
Grupo de riesgo	**Enfermedad o situación**	
Niños inmunocompetentes	Antecedente de enfermedad neumocócica invasora Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de alfa1-antitripsina, bronquiectasias Enfermedad cardiaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardiaca o alteraciones hemodinámicas Síndrome de Down (solo en el caso de documentación de alguna inmunodeficiencia de alto riesgo para ENI, seguir las recomendaciones para los niños inmunodeprimidos) Personas con alteraciones neurológicas que impliquen riesgo de broncoaspiración de líquidos o secreciones, como parálisis cerebral o crisis convulsivas recurrentes Diabetes mellitus tipo 1 Hepatopatías crónicas Fístulas del espacio subaracnoideo, excluyendo las válvulas de derivación ventrículo-peritoneales Niños con implante coclear	Estos grupos de riesgo precisan una **pauta mixta VNC13 + VNP23**
Niños con asplenia (anatómica o funcional) (pacientes de alto riesgo: ver Tabla 4)	Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías graves Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica	
Niños inmunodeprimidos (pacientes de alto riesgo: ver Tabla 4)	Infección por VIH Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático) Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico activo o bien en remisión que esté recibiendo tratamiento Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas, leucemias, linfomas, trasplantes de médula ósea o de órgano sólido)	
Prematuros menores de 32 semanas o de 1700 gramos de peso al nacer Los niños prematuros (<32 semanas o <1700 g) 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		Este grupo de riesgo precisa **solo VNC13 (2+1) sin VNP23**

TABLA 4

Recomendaciones de vacunación antineumocócica

1. Todos los niños españoles menores de 5 años deben ser vacunados frente al neumococo con la pauta 2+1, 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. Las pautas de vacunación 3+1 (tres dosis de primovacunación, más un refuerzo en el 2.º año de vida) se siguen administrando en otros países
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 3), 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 3) 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, si no la tiene aplicada correctamente en edades previas; 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 2022

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

La gastroenteritis por rotavirus (RV) afecta a todos los niños. Los estudios indican que, a la edad de 5 años, casi todos ellos han desarrollado anticuerpos contra el RV [177]. La mayor carga de enfermedad ocurre en niños sin factores 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 lactantes [178], como ya viene haciendo la OMS desde 2013.

Virología

Los rotavirus son virus de ARN de doble hélice de la familia *Reoviridae*. Se clasifican según dos proteínas de superficie en la cápside externa: la proteína "P" y la glicoproteína "G", lo que permite un sistema de clasificación binario. Las proteínas G y P son los objetivos inmunológicos de las vacunas para generar los anticuerpos que protegen contra enfermedades y reinfecciones [179]. Si bien se han descrito más de 60 combinaciones de G y P en humanos, únicamente hay cinco cepas (P [8] G1, P [4] G2, P [8] G3, P [8] G4 y P [8] G9) que se asocian con el 80-90 % de la carga mundial de morbilidad infantil [180].

Epidemiología

El informe de la base de datos EuroRotaNet de 2019 [181] informó que en la temporada 2018-2019 se incorporaba una nueva cepa a las que circulan con una prevalencia >1 %, la G8P[8], aparecida fundamentalmente en Reino Unido. Así mismo, se podía observar que la proporción de casos por la cepa G1P[8], habitualmente la preponderante, continuaba disminuyendo, suponiendo en esa última temporada sólo un 9 % del total. No se observó una cepa dominante de manera global (proporciones similares de G3P[8], G9P[8] y G2P[4]), con una dominancia que varía de unos países a otros. En España, la cepa predominante en 2018-2019, fue G1P[8], seguida de G9P[8]. Seguía sin haber evidencia de que los programas de vacunación frente al RV estuvieran dando lugar a la emergencia de nuevas cepas que pudieran escapar a la protección de las vacunas.

El último informe disponible [182], correspondiente a la temporada 2019-2020 hace énfasis en que la pandemia de la COVID-19 ha causado impacto en las detecciones de RV y, por tanto, los datos extraídos de las mismas deben ser tratados con cautela. En esta última temporada no se ha detectado la aparición de ninguna cepa nueva y sigue sin haber evidencia alguna de que los programas de vacunación faciliten la aparición de cepas que escapen a las vacunas. En el contexto de una incidencia significativamente reducida de la enfermedad por RV en los países europeos con programas de vacunación contra el mismo, ha habido una disminución en la proporción y en el número absoluto de infecciones causadas por G1P [8] en todos los países bajo vigilancia, siendo el genotipo más detectado el G3P [8]. En nuestro país el genotipo G1P [8] ha seguido siendo el predominante, seguido del G9P[8] con una cierta alternancia estacional.

Clínica

El RV infecta a casi todos los niños durante la infancia o la primera infancia. La transmisión se por vía fecal-oral a través del contacto personal cercano y de fómites [183].

[177] Bishop R. Natural history of human rotavirus infection. Arch Virol Suppl. 1996;12:119-28.

[178] Dornbusch HJ, *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.

[179] Cunliffe NA, *et al*. A critical time for rotavirus vaccines: a review. Expert Rev Vaccines. 2005;4:521-32.

[180] Parashar U, *et al*. Rotavirus vaccines, in Plotkin's Vaccines, 7th edition, Plotkin S, Orenstein W, Offit P, et al. (eds). 2018. Elsevier: Philadelphia, US.

[181] European Rotavirus Surveillance Network. Annual Report 2019. [Consultado el 30/dic/2021].

[182] European Rotavirus Surveillance Network. Annual Report 2020. Consultado el 30/dic/2021].

[183] Cortese MM, *et al*. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the

El período de incubación es de uno a tres días, después del cual la enfermedad puede comenzar abruptamente, con fiebre y vómitos que a menudo preceden al inicio de la diarrea [180,183]. Hasta un tercio de los niños desarrollará fiebre alta [184,185]. La enfermedad suele durar entre tres y ocho días.

Los niños con RV son infecciosos mientras presentan síntomas y hasta aproximadamente ocho días después de la aparición de los mismos. Los pacientes inmunodeprimidos pueden ser infecciosos hasta 30 días después del inicio de los síntomas [186]. Durante la fase aguda de la enfermedad se eliminan grandes cantidades de RV en las heces y solo se requieren unos pocos viriones para causar infección en un huésped susceptible [187].

La infección por RV en los primeros tres meses de vida suele ser leve o asintomática. Esto posiblemente se deba a la protección pasiva de los anticuerpos adquiridos desde la madre, la lactancia materna y la estructura celular intestinal de los recién nacidos [183,187].

El cuadro de gastroenteritis por rotavirus (GEA-RV) grave con deshidratación ocurre predominantemente en bebés y niños de entre 3 meses a 2 años [177]. En el transcurso de la vida se tienen repetidas exposiciones al RV, pero después de la vacunación o de las infecciones en la primera infancia, estas suelen ser más leves.

El espectro clínico varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad aguda grave con diarrea y vómitos frecuentes y de gran volumen, que provocan deshidratación, alteraciones electrolíticas y sus secuelas. El espectro de enfermedades del RV es más grave que el de otras causas comunes de diarrea en los niños [177].

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 GEA-RV en lactantes y niños pequeños, tanto en los países de bajo índice de desarrollo humano como en los de alto índice [188].

En países de nuestro entorno que incluyen esta vacunación en el calendario sistemático (actualmente 17 países de Europa tienen introducida la vacuna en calendario, uno la recomienda y dos la promueven en ciertos lactantes) [189] 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 anteriores [190]. 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 adultos [191].

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 GEA-RV (94,4 %) tras 4 años del inicio de la vacunación sistemática [192]. 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

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2009;58(RR-2):1-25.

[184] Rodriguez WJ, *et al*. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. J Pediatr. 1977;91:188-93.

[185] Ruuska T, *et al*. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis. 1990;22:259-67.

[186] Ministry of Health, 2012. Communicable Disease Control Manual. Wellington: Ministry of Health. Updated November 2021. [consultado 30/dic/2021]

[187] Bishop RF, *et al*. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. N Engl J Med. 1983;309:72-6.

[188] Burnett E, *et al*. Global Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. J Infect Dis. 2017;215:1666-72.

[189] European Centre for Disease Prevention and Control. Immunisation schedules by target disease: rotavirus [consultado 30/dic/2021].

[190] Walker JL, *et al*. Effectiveness of oral rotavirus vaccination in England against rotavirus-confirmed and all-cause acute gastroenteritis. Vaccine. 2019;1:100005.

[191] Thomas SL, *et al*. Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. Vaccine. 2017;35:680-6.

[192] Hemming-Harlo 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;6:317-23.

ocasionado un descenso de los ingresos hospitalarios por GEA-RV del 67-71 %, dependiendo de la edad, lo que supuso un ahorro de 6 millones de euros/100 000 niños en 7 años, por las estancias evitadas [193]. Otro 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 sistemático [194].

En un estudio realizado en Bélgica, en 2016, se comprobó una notable disminución de la infección nosocomial asociada a la enfermedad por rotavirus tras el inicio de la vacunación universal en 2006 y en el que, comparando la tasa de infección nosocomial pre y posvacunal, se apreció una reducción del 85 % en la misma y una disminución promedio de 2 días en la estancia hospitalaria [195].

Un reciente metaanálisis sobre la relación entre la vacuna frente al RV y la reducción de gastroenteritis en menores de 5 años concluye que existe evidencia sobre la alta y mantenida protección de las vacunas frente al RV y reafirma el bajo riesgo de sus efectos adversos en menores de 2 años. Los datos agrupados sugieren que ambas vacunas confieren protección frente a la GEA-RV grave causada por las cepas G1, G2, G3, G4, G9 y P[8], no habiéndose observado diferencias significativas entre la protección frente a cepas parcial o totalmente heterotípicas en comparación con las homotípicas, hecho que es de vital relevancia en los países de bajo índice de desarrollo humano en los que es fácil que circulen cepas de distintos genotipos simultáneamente. La revisión concluye dando apoyo a incrementar las tasas de vacunación en todo el mundo [196].

La más reciente actualización de la revisión Cochrane sobre la eficacia de las vacunas frente al RV para la prevención de la diarrea por RV incluye 60 estudios que cumplieron los criterios establecidos, con un total de 228 233 pacientes. De ellos 36 fueron realizados con la vacuna monovalente (RV1; Rotarix) y 12 con la vacuna pentavalente (RV5; RotaTeq). Los seguimientos hechos en países con bajas tasas de mortalidad por la enfermedad demostraron que ambas vacunas son capaces de prevenir más del 90 % de los casos de diarrea grave por RV y no se observó un incremento de efectos adversos graves, o este fue mínimo, con ninguna de ellas cuando se comparó con los grupos a los que se administró placebo o a los que no la recibieron. Los perfiles de seguridad y de eficacia son superponibles en ambos preparados vacunales [197].

Beneficios indirectos

Los beneficios que se obtienen con esta vacunación, tanto directos sobre los lactantes vacunados como indirectos en forma de protección de grupo en convivientes [198] o en niños de otras edades no vacunados, son muy claros aun cuando estos efectos son más evidentes en los países con alto índice de desarrollo humano, comparado con aquellos que lo tienen menor, y están relacionados con las coberturas vacunales [199], habiéndose incluso demostrado reducciones en las hospitalizaciones por gastroenteritis agudas no causadas por RV en los grupos de edad vacunados y en las tasas de hospitalización por GEA-RV y no debidas a RV en los grupos de mayor edad [200,201].

Por otra parte, existen evidencias de la diseminación extraintestinal del RV con la infección natural y su

[193] Orrico-Sanchez A, *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.

[194] Díez-Domingo J, *et al*. ¿Qué hemos aprendido sobre rotavirus en España en los últimos 10 años? An Pediatr (Barc). 2019;91:166-79.

[195] Standaert B, *et al*. 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.

[196] Sun Z, *et al*. Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. JAMA Pediatr. 2021;175:e210347.

[197] Bergman H, *et al*. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019:CD008521.

[198] Cortese M, *et al*. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. J Infect Dis. 2015;211:558-62.

[199] Rosettie KL, *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.

[200] Field EJ, *et al*. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. Pediatrics. 2010;126:e506-12.

[201] Pollard S, *et al*. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine . Vaccine. 2015;33:3795-800.

implicación en manifestaciones extradigestivas [202], como por ejemplo convulsiones [203,204] si bien estos hallazgos no han sido encontrados en otros estudios [205].

Un reciente análisis sobre el coste/efectividad de la inclusión de la vacuna de forma sistemática en los calendarios de inmunización en un país con bajas tasas de mortalidad, como es Japón, concluye que el beneficio económico sería favorable, incluso desde el punto de vista del proveedor de servicios sanitarios, en un escenario en el que se valore pormenorizadamente el efecto protector de la vacuna en todos los ámbitos (ingresos, consultas, protección de grupo…) [206].

En nuestro país se han evaluado los costes económicos de la enfermedad por RV por Álvarez Aldeán y cols. [207], estimándose estos en aproximadamente 28 millones de € al año atribuibles al sistema sanitario y unos 50 millones de €/año desde la perspectiva social, con una pérdida de la productividad de sus padres o cuidadores en dos tercios de los casos.

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 de alto índice, 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) [208,209]. 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 [210,211]. 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 placebo [212].

Duración de la protección

La duración de la protección proporcionada por las vacunas contra el RV es difícil de evaluar debido al efecto de protección de grupo que se produce después de la implementación de la vacuna en el calendario vacunal sistemático. En un gran estudio multicéntrico llevado a cabo en los EE. UU. se encontró que las vacunas monovalente (RV1) y pentavalente (RV5) brindan una protección duradera y ampliamente heteróloga contra la infección. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia vacunal para los ciclos completos de RV5 y RV1 en una comparación directa de datos durante un período de tiempo de 4 años. La efectividad de la vacuna persistió

[202] Rivero-Calle I, *et al*. Systemic features of rotavirus infection. J Infect. 2016;72 Suppl:S98-105.

[203] Salas A, *et al*. Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations for seizures: Heterologous or unforeseen direct vaccine effects? Vaccine. 2019;37:3362-8.

[204] Pringle KD, *et al*. Trends in rate of seizure-associated hospitalizations among children <5 years old before and after rotavirus vaccine introduction in the United Sates, 2000–2013. J Infect Dis. 2018;217:581-8.

[205] Biggart R, *et al*. Lack of impact of rotavirus vaccination on childhood seizure hospitalizations in England - An interrupted time series analysis. Vaccine. 2018;36:4589-92.

[206] Kurosawa T, *et al*. Cost-utility Analysis of Rotavirus Vaccines Including the Latest Evidence and Data as of June 2020 in Japan. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:162-8.

[207] Álvarez Aldeán J, *et al*. Economic and psychosocial Impact of rotavirus infection in Spain: A literature review. Vaccine. 2014;32:3740-51.

[208] Glass RI, *et al*. Rotavirus Vaccines - Balancing Intussusception Risks and Health Benefits. N Engl J Med. 2014;370:568-70.

[209] Rosillon D, *et al*. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:763-8.

[210] Vesikari T, *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.

[211] 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.

[212] WHO. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions rotavirus vaccine. Jun/2018 [consultado 30/dic/2021].

hasta el séptimo año de vida para RV5 y hasta el tercer año de vida para RV1. A destacar que esas diferencias en la duración se deben a que la RV1 se autorizó en los EE. UU. aproximadamente dos años después que la RV5, lo que afectó la cobertura vacunal y a la fortaleza del estudio correspondiente para los grupos de mayor edad analizados para RV1 [213].

Otros estudios de eficacia en países de alto índice de desarrollo humano con seguimientos prolongados han demostrado niveles de protección elevados contra la enfermedad grave hasta el tercer año de vida [214,215].

Recomendaciones

Hay disponibles en las farmacias españolas dos vacunas frente al RV, la monovalente (RV1), Rotarix y la pentavalente (RV5), RotaTeq.

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 [216,217]. 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 grave [218], se recomienda la vacunación igualmente. En 2019 la Sociedad Española de Neonatología y el CAV-AEP (RotaPREM) [219] 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 precaución [220]. 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 estableció la recomendación de la vacunación de los RN prematuros menores de 32 semanas para todo el territorio nacional [221]. Aquellos que han recibido la primera dosis en el ámbito hospitalario deben continuar la pauta de vacunación correspondiente desde atención primaria, estando la vacuna financiada en ambas situaciones al estar incluidos en los grupos de riesgo tributarios de dicha prestación[222].

Rotarix se administra en 2 dosis y RotaTeq en tres, por vía oral. Ambas vacunas no son intercambiables entre sí. 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 admite 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 semanas [3].

---

[213] Payne DC, *et al*. Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012-2013. Clin Infect Dis. 2015;61:1792-9.

[214] Vesikari T, *et al*. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. Eur J Pediatr. 2010;169:1379-86.

[215] Rogawski E, *et al*. Quantifying the impact of natural immunity on rotavirus vaccine efficacy estimates: a clinical trial in Dhaka, Bangladesh (PROVIDE) and a simulation study. J Infect Dis. 2018;217:861-8.

[216] WHO. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88:49-64.

[217] 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.

[218] Dahl RM, *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.

[219] Álvarez-Aldeán J, *et al*. Recomendaciones para la vacunación frente a ROTAvirus de los recién nacidos PREMaturos (RotaPREM). An Pediatr (Barc). 2019;91:205.e1-7.

[220] Monk HM, *et al*. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. Pediatrics. 2014;133:e1555-60.

[221] 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.

[222] CAV-AEP. Rotavirus. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ago/2021 [consultado 30/dic/2021].

Vacunación parcial

Los estudios en niños parcialmente vacunados (aquellos que no han completado las pautas de dos dosis con RV1 o de tres dosis con RV5) muestran que en los países con alto índice de desarrollo humano la protección decae entre un 69 y un 93 % y su duración no está clara [223].

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones

- Historia de reacción anafiláctica después de la administración de una dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.
- Historia de invaginación intestinal o de alguna malformación que predisponga a ella.
- Inmunodeficiencia combinada grave.
- Hijos de madres que hayan recibido anticuerpos monoclonales anti-TNFα del tipo infliximab o adalimumab durante el segundo y tercer trimestre de la gestación.

Precauciones

- Es recomendable esperar a la resolución del cuadro antes de vacunar un niño en el curso de una gastroenteritis aguda moderada o grave.
- En niños inmunosuprimidos deben valorarse los riesgos y beneficios de la vacunación.
- Vacunados con contactos intradomiciliarios inmunocomprometidos.

Pautas de vacunación mixtas

Se recomienda completar la pauta vacunal con el mismo preparado con el que se ha iniciado. Recientemente se han publicado pautas mixtas con una respuesta inmune comparable y que parecen seguras [224]. En caso de haber recibido una dosis y si no se pudiera determinar el preparado o se le hubieran administrado dos dosis de diferente fabricante, se deberá completar la pauta con cualquiera de las vacunas disponibles hasta un total de 3 dosis, observando los plazos máximos de administración de cada una de ellas [225].

Coadministración

Las vacunas frente al RV pueden ser administradas simultáneamente con cualquier otra vacuna del calendario. Debido a su contenido en sacarosa es posible que tengan un efecto mitigante sobre el dolor [226] por lo que lo que podría ser de utilidad administrarlas antes de las vacunas inyectables [227].

Aspectos legales

Las vacunas frente al RV, al ser un producto biológico, deben, de forma obligatoria, prescribirse en receta médica normalizada, debiendo constar en ella el nombre comercial del preparado junto al el resto de los datos de obligado cumplimiento [228] y deben ser administradas en una consulta médica dentro de un entorno sanitario con capacidad de reconocimiento de cualquier tipo de reacción adversa inmediata y con competencia para actuar frente a ella.

Resumen

- Transmisión fecal-oral por contacto directo y a través de fómites.
- Periodo de incubación de 1 a 3 días.
- Periodo de contagio durante el periodo clínico y hasta 8 días después del inicio del cuadro. Hasta 30 días después de la aparición de síntomas en pacientes inmunocomprometidos.
- Carga de enfermedad en todos los niños durante la infancia. La enfermedad grave suele ocurrir entre los 3 meses y los 2 años.
- Alta eficacia de la vacuna contra la diarrea grave producida por RV; cierta evidencia para la eficacia contra cualquier causa de diarrea y para la protección de grupo.

---

[223] Patel MM, *et al*. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? Lancet Infect Dis. 2012;12:561-70.

[224] Mohammed A, *et al*. Association between mixed rotavirus vaccination types of infants and rotavirus acute gastroenteritis. Vaccine. 2015;33:5670-7.

[225] WHO. Rotavirus vaccines: WHO position paper – July 2021. Wkly Epidemiol Rec. 2021;96:301-20.

[226] Isanaka S, *et al*. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. N Engl J Med. 2017;376:1121-30.

[227] Taddio A, *et al*. A randomized trial of rotavirus vaccine versus sucrose solution for vaccine injection pain. Vaccine. 2015;33:2939-43.

[228] CAV-AEP. Aspectos legales de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP [internet]. Madrid: AEP; ago/2021. [Consultado 30/dic/2021].

VACUNACIÓN FRENTE AL MENINGOCOCO B

Recomendación 2022

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) es una enfermedad poco común, con una epidemiología impredecible, que es potencialmente mortal y puede dejar secuelas permanentes. La incidencia global es difícil de establecer debido a las diferencias entre países en los sistemas de vigilancia y declaración de EMI. En un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la EMI es la causa de cerca de 500 000 casos y 50 000 defunciones por año en todo el mundo [229]. La incidencia de la enfermedad y el serogrupo de la bacteria son altamente dinámicos y variables, lo cual presenta desafíos profundos para el control y la prevención. Entre las posibles secuelas tras pasar una meningitis se encuentran, entre otras, la pérdida de audición, discapacidad visual y física, disfunciones cognitivas, cicatrices y amputaciones de miembros, y alteraciones del comportamiento, con una muy importante repercusión emocional, social y económica para los pacientes y sus familias. Según estimaciones de 2017, en todo el mundo se habrían perdido por meningitis más de 20 millones de años de vida sana (años perdidos por discapacidad o por muerte prematura) [230].

La pandemia por SARS-CoV-2 ha supuesto un descenso llamativo en la incidencia de 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). En España, en el periodo que va desde la temporada 2013-14 a la 2018-19 se produjo un incremento continuado de la incidencia de EMI, tendencia que se truncó con la irrupción de la pandemia en el primer trimestre de 2020, que trajo consigo un descenso muy acusado (32,2 %) en la incidencia de EMI en la temporada 2019-20 respecto a la temporada anterior, mientras que el descenso ha sido aún mayor en la temporada 2020-21 (78,9 % con respecto a la 2019-20), donde hubo 8 casos de EMI en menores de 14 años, todos por el serogrupo B (MenB), mientras que en la temporada anterior en este mismo grupo de edad hubo 45 casos de EMI (29 por MenB, 3 por serogrupo C, 9 por W y 6 por Y). Al igual que en otras temporadas, la mayor tasa de incidencia por edad ocurrió en los menores de un año (1,14) seguido por los niños entre 1 y 4 años (0,19) [231,232].

La baja frecuencia de EMI 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), lo que ha supuesto un obstáculo importante en la inclusión de las vacunas frente al MenB en los calendarios oficiales de vacunación. 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 de efectividad procedentes de países en los que se instaure una vacunación sistemática con vacunas contra MenB adquieren suma importancia.

[229] OMS. Marzo 2012. Primer Simposio Regional sobre el Meningococo para América Latina y el Caribe [consultado 30/dic de 2021].

[230] OMS. Septiembre 2021. Derrotar a la meningitis para 2030: una hoja de ruta mundial [consultado 30/dic de 2021].

[231] Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red n.º 42. Enfermedad meningocócica, finalización de la temporada 2020-2021 [consultado 30/dic de 2021].

[232] CAV-AEP. Noticias. 18 de noviembre de 2021. Enfermedad meningocócica en España, temporada 2020-2021 [consultado 30/dic de 2021].

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 los estudios convencionales de coste-efectividad de estas vacunas desde la perspectiva coste/años de vida ajustados a la calidad (AVAC) realizados 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. Estas valoraciones no incluyen otros puntos de vista muy importantes, los 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 hora de decidir si introducir o no una vacuna en el calendario sistemático [233].

Afortunadamente, hay especialistas en economía de la salud [5], que consideran que las evaluaciones clásicas de coste-utilidad (AVAC) no son las más apropiadas para analizar estrategias preventivas globales en salud infantil. En menores de edad, estos estudios se realizan a partir de cuestionarios validados que cumplimentan sus padres o tutores, lo cual no siempre es 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, debido a 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 la colonización nasofaríngea [234].

Según el "Estudio de evaluación de la carga de la enfermedad meningocócica frente a la no vacunación" patrocinado por la Asociación Española de Meningitis (AEM) y realizado por el Grupo de I+D en Economía de la Salud y Gestión de Servicios Sanitarios del Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) y la Universidad de Cantabria, y presentado en febrero de 2021, el 55 % de quienes padecen una EMI sufren secuelas físicas, y el 60 % requiere apoyo emocional continuo, demandando cuidados y terapias, estimando su coste anual en 11 050 euros, pudiendo llegar esa cantidad hasta los 922 000 euros durante toda la vida del paciente [235].

El 28 de septiembre de 2021, la OMS y sus asociados presentaron la primera estrategia mundial para

[233] OMS. 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 2021].

[234] Marshall HS, *et al*. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. N Engl J Med. 2020;382:318-27.

[235] Asociación Española contra la Meningitis. Febrero 2021. Estudio de evaluación de la carga de la enfermedad meningocócica frente a la no vacunación. [consultado 30/dic de 2021].

derrotar la meningitis en el documento "Derrotar a la meningitis para 2030: una hoja de ruta mundial", donde se pide a todos los Estados miembros que se comprometan a poner en marcha todas las medidas necesarias para derrotar a la meningitis antes de 2030 [230]. En este documento se establece un plan para hacer frente a las principales causas de la meningitis bacteriana aguda (meningococo, neumococo, *Haemophilus influenzae* y estreptococo del grupo B) basado en tres objetivos principales:

- Eliminar las epidemias de meningitis bacteriana.
- Reducir mediante la vacunación el número de casos de meningitis bacteriana prevenible en un 50 % y las defunciones en un 70 %.
- Reducir la discapacidad y mejorar la calidad de vida después de una meningitis debida a cualquier causa.

A fin de alcanzar esos objetivos, se identificaron 5 pilares fundamentales y 19 objetivos estratégicos:

1. Prevención y control de epidemias: lograr una mayor cobertura vacunal entre la población, desarrollar nuevas vacunas, mejorar las estrategias de prevención y asegurar una respuesta más eficaz a las epidemias de meningitis.
2. Diagnóstico y tratamiento: rápida confirmación y óptima atención de pacientes con meningitis bacteriana aguda.
3. Vigilancia de enfermedades: sistemas nacionales de vigilancia eficaces, necesarios para orientar las medidas de prevención y control de la meningitis, documentar los efectos de las vacunas y mejorar las estimaciones de la carga de morbilidad, en particular las secuelas de la meningitis.
4. Apoyo y atención para las personas afectadas por meningitis: acceso a la atención para facilitar el diagnóstico precoz y el tratamiento, la gestión mejorada de las secuelas y la prestación de apoyo, en particular la rehabilitación.
5. Promoción y compromiso: asegurar la prioridad de la hoja de ruta y su integración en los planes nacionales, asegurar una alta sensibilización respecto de la meningitis y sus efectos en la población, así como un compromiso con el acceso equitativo a servicios de prevención de la meningitis y al tratamiento y apoyo para todos los afectados por esta enfermedad.

En las reuniones para la elaboración de esta hoja de ruta participaron por España dos representantes del Ministerio de Sanidad y una representante de la Asociación Española contra la Meningitis.

El 29 de septiembre de 2021, la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Asociación Española de Enfermería Pediátrica (AEEP), la Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC) y la Asociación Española contra la Meningitis (AEM) presentaron un manifiesto titulado "Respuesta española contra la meningitis: Objetivo derrotar la meningitis 2030", donde se reivindica, entre otros aspectos, la inclusión de la vacuna contra la meningitis B en el calendario vacunal sistemático en España, para poner fin a la desigualdad entre CC. AA. [236].

Vacunas frente al meningococo B

Desde hace unos 40 años, distintos grupos de investigadores han intentado diseñar una vacuna eficaz y segura contra MenB basándose en el empleo del polisacárido capsular, imitando los procedimientos empleados para fabricar vacunas contra otras bacterias encapsuladas (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b u otros serogrupos de meningococo). La escasa inmunogenicidad generada por el polisacárido del meningococo B, su similitud con la estructura de diversos ácidos polisiálicos de la membrana de las neuronas humanas y la gran variabilidad dentro del mismo serogrupo, hizo fracasar dicha estrategia. El paso siguiente se centró en la conjugación del polisacárido con proteínas transportadoras, como por ejemplo toxoide tetánico; el resultado no fue mucho más alentador ya que se puso de manifiesto tolerancia inmunológica a los glucopéptidos siálicos de la cápsula [237].

Un nuevo enfoque en la investigación consistió en identificar antígenos no capsulares que están expuestos en la superficie bacteriana, conservados y con capacidad para inducir anticuerpos bactericidas en suero. Las primeras vacunas desarrolladas se basaron en las proteínas de las vesículas de membrana externa (*Outer Membrane Vesicles*, OMV) y se utilizaron en países como Cuba (VA-MENGOC-BC), donde todavía se utiliza, Noruega (MenBvac), Nueva Zelanda (MeNZB),

[236] Asociación Española de Pediatría. Septiembre 2021. Manifiesto de respuesta española contra la meningitis: Objetivo derrotar a la meningitis 2030. [consultado 30/dic de 2021].

[237] Rivero I, *et al*. Vacunas antimeningocócicas. Situación epidemiológica mundial y estrategias de prevención mediante la vacunación. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:257-67.

Brasil, Chile y Francia, para controlar los brotes clonales de MenB en la década de 1980, y también en Nueva Zelanda de 2004 a 2008. Estas vacunas se diseñaron para cepas específicas, proporcionando protección cuando un brote de EMI está causado por una cepa de *Neisseria meningitidis* con una porina (PorA) similar (no necesariamente idéntica) al incluido en la vacuna, siendo la protección deficiente para otras cepas de MenB. Además, la reactogenicidad que provocaban estas vacunas era elevada [238,239,240].

La publicación en el año 2000 del genoma meningocócico hizo posible el desarrollo de una nueva generación de vacunas recombinantes basadas en proteínas. La vacunología inversa (partiendo de la secuencia genómica del microorganismo se identifican aquellos antígenos que puedan llegar a ser candidatos vacunales) permitió la selección de antígenos subcapsulares de membrana externa con baja variabilidad y alta capacidad de inducir anticuerpos bactericidas, permitiendo el desarrollo de la vacuna 4CMenB. Posteriormente se autorizó otra vacuna recombinante adsorbida en fosfato de aluminio (MenB-fHbp), basada en un antígeno de superficie subcapsular expresado en prácticamente todos los aislados meningocócicos, la lipoproteína de membrana externa rLP2086, conocida también como proteína de unión del factor H humano (fHbp), con capacidad de generar anticuerpos bactericidas. Este antígeno fue identificado por proteómica, un enfoque combinado de detección bioquímica e inmunológica que estudia proteomas (conjunto de proteínas expresadas por un genoma) [241,237,240].

Vacuna biantigénica MenB-fHbp (Trumenba)

Es una vacuna constituida por las variantes A05 y B01 de la proteína subcapsular fHbp, que están lipidadas (la lipidación funciona como un adyuvante más). Esta lipoproteína es una proteína de superficie que se expresa en casi todas las cepas aisladas de meningococo B y se ha visto que es capaz de generar anticuerpos en humanos. La LP2086 se une al inhibidor de la vía alternativa al complemento del huésped (Factor H), evadiendo así la acción del complemento, logrando aumentar la supervivencia de la bacteria en un 50 %. Se conocen dos subfamilias inmunológicamente distintas de fHbp: A y B, con una identidad de secuencia entre ellas del 60-75 %. La vacuna MenB-fHbp contiene una variante de cada una de ellas. Las respuestas inmunitarias a fHbp son en gran medida específicas de subfamilias, lo que indica que una amplia cobertura inmunológica requiere antígenos de ambas subfamilias. 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 [237,240].

La vacuna fue autorizada en octubre de 2014 por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (Food and Drug Administration, FDA) para su uso en personas de 10 a 25 años, con pauta 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 meses [242]. En la ficha técnica se recogen las dos opciones (2 o 3 dosis), pero en mayo de 2017 el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) de los Estados Unidos recomendó usar la pauta de 2 dosis en adolescentes sanos y la de 3 dosis en aquellos con factores de riesgo. En 2020, el ACIP recomendó en personas en grupos de riesgo, tanto para vacunación con MenB-fHbp como con 4CMenB, una dosis única de refuerzo 1 año después de completar la vacunación primaria, y cada 2-3 años a partir de entonces si persiste la condición de riesgo. También en personas de riesgo, si ocurre un brote de EMI en su entorno, recomiendan una dosis única si hace un año o más de la finalización de la serie primaria, aunque puede adelantarse esa dosis a partir de 6 meses, si así lo consideran los profesionales de la salud [243].

---

[238] Acevedo R, *et al*. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. Expert Review of Vaccines. 2019;18:15-30.

[239] Ruiz García Y, *et al*. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the Neisseria effect. npj Vaccines. 2021;6:130.

[240] Safadi MAP, *et al*. Translating meningococcal serogroup B vaccines for healthcare professionals. Expert Rev Vaccines. 2021;20:401-14.

[241] Serruto D, *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.

[242] FDA. Trumenba [consultado 30/dic de 2021].

[243] Mbaeyi SA, *et al*. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on

En mayo de 2017, MenB-fHbp fue autorizada en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) para su uso a partir de los 10 años, en pauta de 2 dosis (0 y 6 meses), sin especificar edad máxima de administración [244]. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó su prescripción con receta médica 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.

Los resultados de un reciente estudio de fase 3 sobre persistencia de la actividad bactericida sérica mediante el complemento humano (hSBA) generada por MenB-fHbp tras 4 años de la administración de una serie primaria de 2 o 3 dosis y tras un refuerzo 48 meses después de la primovacunación, reflejan que los títulos de hSBA disminuyeron durante los 12 meses posteriores a la vacunación primaria y luego se mantuvieron estables durante 48 meses. Un mes después de la dosis de refuerzo, del 93,4 al 100 % de los sujetos alcanzaron altos títulos de hSBA, y en el seguimiento en los 12 y 26 meses posteriores, los títulos eran más altos que en los mismos tiempos de seguimiento tras la vacunación primaria. El refuerzo fue seguro, bien tolerado e indujo respuestas inmunitarias indicativas de memoria inmunológica. Las reacciones locales más frecuentes con el refuerzo fueron dolor en el lugar de la inyección, cansancio y cefalea. Los autores concluyen que la vacunación de refuerzo durante la adolescencia tardía puede prolongar la protección contra la EMI por MenB [245].

Vacuna tetraantigénica 4CMenB (Bexsero)

Contiene tres proteínas subcapsulares recombinantes que se identificaron mediante vacunología inversa de la secuencia completa del genoma de una cepa de MenB patógena de referencia (cepa MC58): la adhesina A de *Neisseria* (*Neisseria adhesin A*, NadA), la proteína no lipidada de unión al factor H (*factor H binding protein*, fHbp) de la subfamilia B variante B24, y el antígeno de unión a la heparina de *Neisseria* (*Neisserial Heparin Binding Antigen*, NHBA). Estos antígenos proteicos se seleccionaron en función de la expresión en superficie y su capacidad para inducir anticuerpos bactericidas séricos contra cepas de MenB homólogas y heterólogas. NadA se une a células epiteliales humanas, monocitos y macrófagos, y participa en la adhesión bacteriana y la invasión de células epiteliales humanas. fHbp se une al factor regulador H del complemento humano, permitiendo así que la bacteria escape a la acción del complemento. NHBA es una lipoproteína que se une a la heparina, lo que mejora la supervivencia de las bacterias en la sangre, participando también en la adhesión a las células epiteliales. El cuarto componente de 4CMenB es una vesícula de membrana externa (OMV) que contiene porina A, incluida en la vacuna para brindar protección contra cepas que expresan el serosubtipo P1.4 de PorA [246].

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, no habiendo datos de uso en personas mayores de 50 años. En España, el 5 de abril de ese año fue declarada de uso hospitalario por la AEMPS hasta que a finales de septiembre de 2015 se modificó a medicamento de prescripción con receta médica para su venta en oficinas de farmacia. También está autorizada en otros países para su uso en lactantes, como, por ejemplo, Canadá, Australia, Brasil y Argentina. En enero de 2015 fue autorizada por la FDA para su uso en personas de 10 a 25 años.

La pauta inicial aprobada en ficha técnica por la EMA constaba de 3 dosis de primovacunación cuando esta se iniciaba a los 2 meses de edad, con un intervalo mínimo de un mes entre ellas, y una dosis entre los 12 y 15 meses de edad, con un intervalo desde la última dosis de primovacunación no inferior a 6 meses. Estudios posteriores confirmaron que la pauta 2+1 era suficientemente inmunógena cuando se iniciaba a los 3 meses de edad, con un intervalo de 2 meses entre dosis primarias [247,248], por lo que la EMA autorizó en

Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(No. RR-9):1-41.

[244] EMA. Trumenba [consultado 30/dic de 2021].

[245] Østergaard L, *et al*. Persistence of hSBA titers elicited by the meningococcal serogroup B vaccine menB-fHbp for up to 4 years after a 2-or 3- dose primary series and immunogenicity, safety and tolerability of a booster dose through 26 months. Vaccine. 2021;39:4545-54.

[246] Rappuoli R, *et al*. Meningococcal B vaccine (4CMenB): the journey from research to real world experience. Expert Rev Vaccines. 2018;17:1111-21.

[247] Martinón-Torres F, *et al*. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised openlabel phase 3b trial. Vaccine. 2017;35:3548-57.

[248] Martinón-Torres F, *et al*. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB

junio de 2018 un cambio en la ficha técnica de 4CMenB introduciendo esta variación. Basándose en los datos de efectividad en Reino Unido de la pauta 2+1 con inicio a los 2 meses tras la introducción de 4CMenB como vacuna sistemática [249], la EMA autorizó un nuevo cambio en la ficha técnica en mayo de 2020, admitiendo como válida la primovacunación con dos dosis desde los 2 meses de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre ellas [250]. La actual pauta posológica completa de 4CMenB según la edad a la que se inicie la vacunación se refleja en la Tabla 5. 4CMenB ha demostrado en los ensayos clínicos que es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica [251,252,253].

La vacuna puede administrarse de forma conjunta con otras vacunas como la hexavalente, neumococo conjugada, rotavirus, triple vírica, varicela, MenC o MenACWY. En menores de 12 meses, la administración conjunta con otras vacunas inactivadas parenterales puede incrementar la reactogenicidad, por lo que se podrían separar por un intervalo de 1 o 2 semanas entre ellas. Esta precaución no es aplicable a las vacunas MenACWY, triple vírica y varicela, ni tampoco a la vacuna oral frente al rotavirus. El empleo profiláctico de paracetamol cuando 4CMenB se administra conjuntamente con las vacunas hexavalente y neumococo conjugada, reduce la probabilidad de fiebre, así como de otros efectos adversos locales y sistémicos, sin afectar a la respuesta inmunitaria de las vacunas administradas. En el Reino Unido se recomienda el uso de paracetamol en dosis previa a la administración de la vacuna seguida por 2 dosis posteriores a intervalos de 4-6 horas [254].

Evaluación de la inmunogenicidad de las vacunas frente a MenB

La demostración de la eficacia de la vacuna en la prevención de una enfermedad poco frecuente supone un gran desafío. La baja incidencia global de EMI requeriría de ensayos de eficacia clínica tradicionales con un número excesivamente alto de participantes. Dado que este enfoque no es factible, se ha desarrollado una medida sustituta de la eficacia de la vacuna antimeningocócica: el ensayo de anticuerpos bactericidas séricos (SBA), que se realizan con sueros humanos, cepas de prueba meningocócicas específicas y complemento exógeno procedente de humanos (hSBA) o crías de conejos (rSBA), y miden el nivel de anticuerpos funcionales desarrollados en el suero, ya sea por exposición ambiental o vacunación, capaces de matar a los meningococos mediante lisis mediada por el complemento. El ensayo SBA se utiliza como sustituto para predecir la protección obtenida por una vacuna y se acepta a nivel mundial para la autorización de las mismas, como pasó con 4CMenB y con MenB-fHbp, que se autorizaron sobre la base de la inmunogenicidad demostrada en ensayos clínicos en términos del porcentaje de sujetos que alcanzaron niveles umbral considerados protectores en el ensayo de SBA utilizando suero humano como fuente de complemento (hSBA). Un título de hSBA de, al menos, 1:4 está ampliamente aceptado como marcador de protección contra la EMI. Los rSBA no son apropiados para medir la eficacia de una vacuna frente a MenB, porque al mezclarlo con cepas de ese serogrupo provoca títulos engañosamente más altos de rSBA en comparación con los títulos de hSBA. Estos ensayos tienen la limitación de que hay miles de cepas de MenB invasoras genéticamente diversas circulando en todo el mundo y varían ampliamente en su expresión de proteínas de superficie.

Además de los estudios pivotales de inmunogenicidad de MenB-fHbp con hSBA, con el fin de analizar más a fondo la cobertura de esta vacuna en diversas cepas del serogrupo B, se desarrolló un ensayo in vitro llamado MEASURE (Meningococcal Antigen Surface Expresión), que facilita la evaluación fenotípica de la

vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. J Infect. 2018;76:258-69.

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

[250] EMA. Bexsero [consultado 30/dic de 2021]

[251] Gossger N, *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.

[252] Iro MA, *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.

[253] Martinón-Torres F, *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.

[254] Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Meningococos. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; dic/2021 [consultado 30/dic de 2021].

expresión de fHbp en la superficie bacteriana mediante la detección y cuantificación por citometría de flujo de la expresión de cualquier variante de fHbp de ambas subfamilias en cepas individuales de MenB. Esta técnica permite hacer una estimación de la eficacia teórica de la vacuna, considerando la cantidad de fHbp que expresen las cepas estudiadas. El ensayo MEASURE se validó cuantificando los niveles de expresión de fHbp de 1814 cepas del serogrupo B, de las que el 91 % expresó un nivel suficiente para ser susceptible a la destrucción bactericida por anticuerpos inducidos por MenB-fHbp [240].

En un esfuerzo por superar las limitaciones asociadas con el ensayo hSBA, también se evaluó la amplitud de la cobertura de 4CMenB contra las cepas que causan la EMI por MenB utilizando el sistema de tipificación de antígenos meningocócicos (Meningococcal Antigen Typying System, MATS), técnica de ELISA especifica que mide la expresión fenotípica y la reactividad cruzada de cada uno de los tres antígenos principales en cepas individuales de MenB. Combinado con el genotipado convencional para PorA, MATS proporciona una estimación de si un aislado dado sería susceptible de muerte bactericida por anticuerpos inducidos por 4CMenB, es decir, expresa la proporción de cepas circulantes de meningococo B que podrían ser teóricamente eliminadas con los anticuerpos protectores generados como respuesta a la vacunación. Dado que MATS proporciona una estimación de la contribución de cada antígeno de forma independiente, no se mide la cooperación de anticuerpos que reconocen diferentes antígenos, lo que explica la subestimación de la protección predicha por MATS, demostrada en el Reino Unido, donde la cobertura prevista de MATS fue del 73 % en las cepas clínicas circulantes, mientras que el ensayo bactericida mostró una cobertura del 88 % de las cepas [246]. Por otro lado, MATS se ha utilizado también para evaluar la cobertura de 4CMenB frente a otros serogrupos meningocócicos diferentes al B, pero el MATS se establece y calibra en función de las cepas MenB, por lo que tiene una capacidad limitada para predecir la cobertura real frente a otros serogrupos de meningococo [239].

En la temporada 2007/2008, la eficacia estimada de la vacuna en Europa mediante el MATS era del 78 % [255]. 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 % [256]. 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.

También se ha cuestionado 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 meningococo [257].

Seguridad de las vacunas frente a MenB

En EE. UU., entre octubre de 2014 y diciembre de 2018, se recibieron 2106 comunicaciones referidas a

[255] Vogel U, *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.

[256] Parikh SR, *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.

[257] Abad R, *et al*. Should we continue to monitor 4CMenB coverage with MATS? Lancet Infect Dis. 2017;17:681-3.

MenB-fHbp en el sistema pasivo de vigilancia de la seguridad de las vacunas (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS), lo que significó 698 declaraciones por millón de dosis distribuidas. La edad media de los vacunados fue de 17 años, siendo mujeres el 55 %. La vacuna MenB-fHbp se administró simultáneamente con otras vacunas en el 37 % de las notificaciones. La mayoría de los eventos adversos (57 %) comenzaron el mismo día de la vacunación y los más frecuentes fueron fiebre (27 %), cefalea (25 %) y dolor local (16 %). Se registraron 44 que se consideraron como graves (2 % de todas las comunicaciones, quince por millón de dosis distribuidas) de las que 42 precisaron hospitalización, figurando entre ellos dos casos de síndrome de Guillain-Barré, tres de síncope, dos de convulsiones, ocho de cefaleas, una de uveítis potencialmente autoinmune y una de hipersensibilidad. Los autores, tras aclarar que las notificaciones no implican una relación de causalidad, no identificaron ningún aspecto nuevo en relación a la seguridad de la vacuna respecto a los identificados en los ensayos clínicos, tal y como se describen en la ficha técnica, y siguen siendo limitados los datos en relación a embarazo y a la vacunación de personas con trastornos de base. Aconsejan a los profesionales sanitarios que sigan declarando efectos adversos clínicamente significativos [258].

Un estudio observacional de seguridad poscomercialización de 4CMenB en Reino Unido, demuestra el buen perfil de seguridad tras su inclusión en el calendario sistemático. La población de estudio incluyó a niños nacidos a partir del 1 de mayo de 2015 y que recibieron una o más dosis de la vacuna 4CMenB (107 231 niños, 239 505 dosis). El 93 % de las dosis de 4CMenB se administraron el mismo día que otras vacunas del programa de inmunización nacional: a los 2 meses junto a vacuna pentavalente (DTPa-Hib-VPI), VNC 13 y rotavirus monovalente, a los 4 meses junto pentavalente y VNC 13, y a los 12 meses junto a una vacuna bivalente Hib/MenC, VNC 13 y triple vírica. Se recogieron datos procedentes de The Health Improvement Network (THIN) desde el 1 de mayo de 2015 (antes de iniciar la vacunación) hasta mayo de 2018 (convulsiones hasta el 31 de diciembre de 2018), sobre anafilaxia en las 24 horas siguientes a la administración de la vacuna, convulsiones y convulsiones febriles en los días 0-6 tras la vacunación, y de enfermedad de Kawasaki, encefalomielitis aguda diseminada y síndrome de Guillain-Barré en los días 1-28 siguientes a la vacunación. Se declararon 43 convulsiones y 23 convulsiones febriles tras 239 505 dosis administradas, y 4 casos de enfermedad de Kawasaki después de 194 929 dosis. Los datos que se obtuvieron tras el análisis de los resultados fueron:

- Las proporciones ajustadas de la tasa de incidencia, incluidas todas las dosis de 4CMenB, fueron de 1,43 (IC95 %: 1,02-2,02) para convulsiones y de 1,72 (IC95 %: 1,08-2,75) para convulsiones febriles.
- La tasa de convulsiones fue similar (1,50-1,57) para cualquier dosis de primovacunación y la dosis de refuerzo, y fue menor (0,36) cuando no se había administrado 4CMeB junto con otras vacunas.
- La tasa de convulsiones febriles fue de 2,62 para las dosis de primovacunación independientemente de si se administró junto con otras vacunas o no, y de 1,51 para la dosis de refuerzo.
- No hubo casos suficientes para modelar la enfermedad de Kawasaki. No hubo casos de encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré ni anafilaxia.

Como conclusión, los autores destacan que fueron pocos los eventos adversos declarados después de la vacunación 4CMenB, con un mayor riesgo de convulsiones y convulsiones febriles. No es posible atribuir el hallazgo a una vacuna específica ya que la mayoría de 4CMenB se administró con otras vacunas [259].

Datos de protección cruzada frente a MenW y frente al gonococo

En 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 real, ya que hubo un 69 % menos de casos esperados de EMI por MenW en niños elegibles para vacunación con 4CMenB, independientemente de si estaban completamente vacunados o no. Se estima que se previnieron 98 casos de EMI por MenW en niños menores de 5 años, mientras que el programa de vacunación MenACWY para adolescentes previno

[258] Duffy J, *et al*. Safety surveillance of bivalent meningococcal group B vaccine, Vaccine Adverse Events Reporting System, 2014-2018. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa516.

[259] Hall G, *et al*. Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB vaccination within the routine UK immunisation program. Vaccine. 2021;39:3296-303.

indirectamente entre 114 (escenario conservador) y 899 (escenario extremo) casos en aquellas cohortes elegibles para 4CMenB durante los primeros cuatro años de ambos programas. La efectividad de la vacuna fue del 88 %, pero con amplios intervalos de confianza (IC95 %: -29 a 98) debido al pequeño número de casos. La gravedad de la enfermedad fue similar en niños inmunizados y no inmunizados con 4CMenB, y no hubo diferencias entre las tasas de ingreso en UCI entre ambos grupos. El impacto de 4CMenB sobre MenW se explica por la reactividad cruzada de los anticuerpos generados frente al péptido NadA, aunque no se descarta la actividad sinérgica de los anticuerpos frente al resto de componentes antígenos de la vacuna. Los autores concluyen que 4CMenB tiene el potencial de ayudar a proteger contra otros serogrupos meningocócicos, aunque el nivel de protección dependerá de la presencia y el grado de expresión de los antígenos de la vacuna en la superficie meningocócica. Además, si bien 4CMenB tiene la ventaja de brindar una amplia protección directa contra la EMI por MenW, las vacunas conjugadas MenACWY seguirían siendo la vacuna de elección frente a estos serogrupos en adolescentes, porque no solo son altamente efectivas contra todos ellos, sino que también brindan protección indirecta (inmunidad de grupo) al reducir las tasas de colonización nasofaríngea a esas edades, mientras que las vacunas frente a MenB no disminuyen la colonización [260].

Existe un creciente interés de salud pública en el control de las infecciones de transmisión sexual (ITS) a través de la vacunación debido a la importante carga mundial de morbilidad que suponen. Se estima que cada año se producen 78 millones de nuevas infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, con 2300 muertes y entre medio millón y un millón de años de vida perdidos ajustados por discapacidad, siendo mayor la carga de enfermedad en países con índice de desarrollo humano (IDH) bajo y medio.

El gonococo tiene capacidad para causar infecciones repetidas sin inducir inmunidad protectora. Además, actualmente no existe una única monoterapia para el tratamiento empírico de la gonorrea debido a las altas resistencias a antibióticos que presenta, lo que ha elevado los costos de tratamiento y ha requerido el establecimiento de grandes programas de vigilancia para rastrear la propagación de cepas resistentes. Por todo ello, una vacuna eficaz frente a gonococo no solo ayudaría a reducir la incidencia de enfermedad, si no que es posible que ayude a disminuir las resistencias. *Neisseria gonorrhoeae* ha desafiado históricamente el desarrollo de vacunas por la expresión de moléculas de superficie antigénicamente variables [261]. Ninguno de los candidatos a vacunas probados en ensayos clínicos ha brindado protección contra la gonorrea, debido en gran parte a sus diversos mecanismos de evasión inmunitaria, la falta de un modelo animal que imite la enfermedad natural y nuestra comprensión limitada de lo que se requiere para inducir una respuesta inmunitaria protectora (correlato de protección). Una vacuna gonocócica exitosa deberá inducir una respuesta inmune protectora mayor que la generada durante la infección natural y contrarrestar o superar los mecanismos utilizados por las bacterias para evadir la respuesta inmune adaptativa [262]. Sin embargo, varios enfoques diferentes han identificado candidatos prometedores a vacunas gonocócicas [263,264].

Hay una homología genética del 80-90 % en las secuencias primarias entre *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, y la mayoría de los factores de virulencia presentes en una tienen un equivalente en la otra, lo que proporciona, al menos, un mecanismo biológicamente plausible para la protección cruzada. Diversos estudios han mostrado cierta protección contra la gonorrea de las vacunas antimeningocócicas con vesículas de membrana externa (OVM) en su composición.

Un estudio ecológico realizado en Cuba mostró una rápida disminución en la incidencia de gonorrea después de una campaña nacional de vacunación frente a meningococos B y C realizada entre diciembre de 1988 y diciembre de 1990 con la vacuna combinada

[260] Ladhani S, *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. 2021;73:e1661-8.

[261] Vincent LR, *et al*. Biological feasibility and importance of a gonorrhea vaccine for global public Health. Vaccine. 2019;37:74-26.

[262] Haese EC, *et al*. Vaccine Candidates for the Control and Prevention of the Sexually Transmitted Disease Gonorrhea. Vaccines (Basel). 2021;9:804.

[263] Semchenko EA, *et al*. The Serogroup B Meningococcal Vaccine Bexsero Elicits Antibodies to Neisseria gonorrhoeae. Clin Infect Dis. 2019;69:1101-11.

[264] Lin EY, *et al*. Epidemiology, Treatments, and Vaccine Development for Antimicrobial-Resistant Neisseria gonorrhoeae: Current Strategies and Future Directions. Drugs. 2021;81:1153-69.

VA-MENGOC-BC, que contiene OMV de MenB, sugiriendo la presencia de un reconocimiento mucoso cruzado entre ambas neiserias [265]. En otro estudio ecológico realizado en Noruega tras la campaña de vacunación en adolescentes entre 1988-1992 con la vacuna MenBvac, examinaron retrospectivamente la asociación entre la cobertura vacunal en ese periodo y las tasas nacionales de gonorrea en mayores de 16 años durante 1993-2008. En general, las tasas de gonorrea disminuyeron entre hombres y mujeres después de la campaña de vacunación, aunque con un efecto limitado [266].

En Nueva Zelanda, un estudio retrospectivo de casos y controles mostró que una vacuna meningocócica del grupo B (MeNZB), que contiene OVM (porinas A y B, lipopolisacáridos y fosfolípidos), se asoció con un riesgo reducido de gonorrea en adolescentes y adultos de 15 a 30 años. Utilizando los casos de clamidia como control, se predijo que la eficacia estimada contra la gonorrea de la vacuna MeNZB entre adolescentes y adultos de 15 a 30 años de edad después del ajuste por origen étnico, área geográfica, sexo y nivel socioeconómico, fue del 31 % (IC95 21–39 %). La protección disminuyó con el tiempo (9 % a los 5 años) y la eficacia de la vacuna fue menor (14 %) en individuos con infección concurrente por clamidia. El modelo matemático realizado sugiere que una vacuna con una eficacia del 30 % podría disminuir la prevalencia de gonorrea en un 30 % en los 20 años posteriores a la implementación de la vacuna, si la protección inducida por la vacuna pudiera mantenerse durante más de 10 años. Este beneficio potencial es aún de mayor importancia en vista del aumento de la resistencia a los antibióticos [267]. En el mismo país y con la misma vacuna, se hizo otro estudio retrospectivo de cohorte cuyo objetivo fue estimar la efectividad de MeNZB contra la hospitalización asociada a la gonorrea. Después del ajuste por género, etnia y nivel socioeconómico, se estimó que la efectividad de la vacuna contra la hospitalización causada por gonorrea fue del 24 % (IC 95 %: 1-42 %) [268].

En Quebec (Canadá), un estudio analizó las notificaciones de gonorrea durante los períodos previos y posteriores a la vacunación de un programa de inmunización con 4CMenB dirigido a personas entre 6 meses y 20 años. Se observó una disminución en las notificaciones de gonorrea del 59 % entre personas de 14 a 20 años durante el período posterior a la vacunación, mientras que las notificaciones aumentaron en los mayores de 21 años, pero los intervalos de confianza fueron amplios debido al pequeño número de casos registrados [269].

Un trabajo de investigación mediante análisis bioinformático de alelos y proteínas de ambas neiserias y de anticuerpos tras la vacunación, cuyo objetivo era conocer la similitud de los antígenos OMV presentes en MeNZB y en 4CMenB respecto de los antígenos presentes en *Neisseria gonorrhoeae*, obtuvo unos resultados que muestran un alto nivel de identidad de secuencia entre OMV de ambas vacunas, y entre los antígenos y las proteínas gonocócicas, y que los anticuerpos inducidos por OMV reconocen proteínas gonocócicas y, por tanto, tienen una potencial capacidad para generar una respuesta inmune frente a esta bacteria, lo que puede representar el mecanismo que subyace a la observación de la reducción de las tasas de gonorrea en personas vacunadas con MeNZB. Por otra parte, la glucoproteína de superficie de la vacuna 4CMenB NHBA es el único antígeno que se conserva y se expone a la superficie en *Neisseria gonorrhoeae* y, por tanto, accesible a los anticuerpos inducidos por la vacuna, observándose hasta un 69 % de analogía en la secuencia de nucleótidos, lo que sugiere que 4CMenB puede resultar en una protección cruzada adicional contra la gonorrea, por encima de la predicha para MeNZB. La fisiopatología de la protección podría residir en la reducción de la colonización genital mucosal responsable de la transmisión y de la ascensión bacteriana al tracto genital superior [263].

Se esperan con interés los datos de seguimiento a largo plazo de la cohorte de adolescentes de Australia del Sur vacunados con 4CMenB incluida en su

[265] Pérez O, *et al*. Mucosal approaches in Neisseria vaccinology. Vaccimonitor. 2009;18:53-5.

[266] Whelan J, *et al*. Ecologic Study of Meningococcal B Vaccine and *Neisseria gonorrhoeae* Infection, Norway. Emerg Infect Dis. 2016;22:1137-9.

[267] Petousis-Harris H, *et al*. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. Lancet. 2017;390:1603-10.

[268] Paynter J, *et al*. Effectiveness of a Group B Outer Membrane Vesicle Meningococcal Vaccine in Preventing Hospitalization from Gonorrhea in New Zealand: A Retrospective Cohort Study. Vaccines (Basel). 2019;7:5.

[269] Longtin J, *et al*. Possible impacts of wide-scale vaccination against serogroup B *Neisseria meningitidis* on gonorrhoea incidence rates in one region of Quebec, Canada. Open Forum Infect Dis. 2017;4(Suppl 1):S734-5.

programa de inmunización desde febrero de 2019, que comparará los datos de incidencia de EMI y gonorrea de los 6 años anteriores a la introducción de la vacuna y los 3 años posteriores. Estos resultados también tendrán importancia internacional para otros países que estén considerando la implementación de un programa de vacunación frente a MenB [270].

También hay en marcha ensayos clínicos aleatorizados, cuyo objetivo es comprobar si hay diferencias entre el grupo vacunado con dos dosis de 4CMenB y el grupo control en la incidencia posterior de infección por gonococo en hombres que tienen sexo con hombres (ensayos MenGO y GoGoVax, ambos en fase 3), así como un ensayo randomizado, doble ciego y controlado con placebo en personas entre 18 y 50 años, actualmente en fase 2 [239].

Experiencia con 4CMenB en Reino Unido

El 1 de septiembre de 2015 Reino Unido incluyó en su calendario sistemático 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) [271] y un rescate para los nacidos en mayo (con pauta 1+1 a los 4 y 12 meses) y junio (pauta 2+1 a los 3, 4 y 12 meses). Todos estos esquemas estaban fuera de las recomendaciones de la ficha técnica. Como ya se ha comentado, a raíz de la experiencia británica y sus buenos resultados en cuanto a efectividad, la pauta 2+1 de inicio a los 2 meses se incluyó la ficha técnica de Bexsero desde mayo de 2020 [250].

Tras los 10 primeros meses del programa, y con una cobertura vacunal del 95,5 % para la primera dosis y del 88,6 % para la segunda, se obtuvo 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 vacunación [272].

Los datos a 3 años de iniciado el programa, fueron publicados en 2020 [249]. El efecto de la vacunación se evaluó comparando la incidencia de enfermedad observada frente a la esperada, en base al número de casos en cohortes equivalentes en los 4 años anteriores al inicio de la vacunación. Para tener en cuenta los cambios a lo largo del tiempo en la incidencia de EMI por MenB no relacionados con la vacunación, las tasas de casos se ajustaron en las cohortes de niños menores de 5 años no elegibles para recibir la vacuna por su edad. La efectividad de la vacuna se calculó mediante el método de cribado o screening indirecto, en el cual se usa la proporción de vacunación entre los casos de EMI y la proporción de vacunación en la población diana del programa o cobertura vacunal. Las coberturas en estos años se han mantenido constantemente altas y así, en los primeros 3 meses de 2018, el 92,5 % de los niños en Inglaterra habían completado la primovacunación y el 87,9 % había recibido las tres dosis. Después de la introducción de la vacunación, se ha observado un claro impacto en las cohortes vacunadas:

- La disminución de la incidencia de EMI por MenB en las 3 temporadas analizadas con respecto a la incidencia esperada, ajustada según los cambios en el tiempo de las tasas de incidencia de EMI respecto a las temporadas 2010-2015, fueron:
  - Temporada 2015-2016 (incompleta, ya que la vacunación se inició en septiembre): en la cohorte de 18 a 52 semanas (2 dosis de primovacunación): reducción del 28 % de incidencia (IC95 %: 1-48).
  - Temporada 2016-2017: cohortes de 18 a 52 semanas (2 dosis antes de refuerzo), reducción del 77 % (IC95 %: 62-86); En la cohorte de 12 a 23 meses (pauta 2+1), disminución del 57 % (IC95 %: 34-72).
  - Temporada 2017-2018: cohorte de 18 a 52 semanas (2 dosis antes de refuerzo), reducción del 70 % (IC95 %: 51-81); cohortes de 12 a 23 meses (pauta 2+1), disminución del 80 % (IC95 %: 64-89), mientras que en la de 2-3 años (recibieron 2+1 con inicio en septiembre de 2015, por lo que la cobertura fue parcial) el descenso en la incidencia fue del 57 % (IC95 %: 26-75).
- Cuando se combinaron los grupos de edad en los que todos los niños eran elegibles para la vacunación, la reducción en la incidencia de la

[270] Marshall HS, *et al*. Evaluating the effectiveness of the 4CMenB vaccine against invasive meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child and adolescent program: protocol. Hum Vaccin Immunother. 2021;17:1450-4.

[271] Public Health England. Junio 2015. MenB vaccination: Introduction from September 2015 [consultado 30/dic de 2021].

[272] Parikh SR, *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.

EMI del grupo B fue del 75 % (63 casos observados vs 253 esperados), mientras que en las cohortes en las que solo algunos niños eran elegibles la reducción fue del 45 % (106 casos observados vs 193 esperados). Por tanto, se estimó que los casos evitados en los primeros 3 años del programa fueron 277 (IC95 %: 236-323), resultado de la diferencia entre el número de casos observados (169) y el de casos esperados (446 casos), es decir, un 62 % menos de casos esperados.

- La efectividad de la vacuna frente a cualquier cepa de meningococo B fue del 24,1 % para los niños que había recibido una dosis de vacuna, del 52,7% para los que habían recibido 2 dosis, y del 59,1 % para los que habían completado la pauta de 3 dosis. La efectividad frente a las cepas cubiertas por la vacuna (cepas positivas para MATS) fue del 64,4 % para los que habían recibido 2 dosis y del 71,2 % para los que habían recibido 3 dosis.
- La dosis de refuerzo de los 12 meses protegió contra la EMI del grupo B durante, al menos, 2 años, lo cual fue tranquilizador dadas las preocupaciones iniciales sobre la rápida disminución de los niveles de anticuerpos.
- Después de la administración de más de 3 millones de dosis, no se detectaron problemas de seguridad, ni aumento en la incidencia de enfermedad de Kawasaki o de convulsiones.
- 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

El impacto de la vacuna también se ha comprobado en Italia tras la inclusión de 4CMenB en un programa de vacunación en lactantes en las regiones de Toscana y Veneto [273].

La región de Toscana introdujo la vacunación con 4CMenB para los nacidos a partir del 1 de enero de 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. En la era prevacunal la tasa de incidencia anual de EMI por MenB por cada 100 000 niños en la Toscana era de 1,96 (IC95 %: 1,52-2,40). Tras la introducción de la vacunación, y con una cobertura vacunal del 83,9 %, la tasa cayó hasta 0,62 (IC95 %: 0,60-0,64), siendo de 0,12 (IC 95 %: 0,08-0,15) si se tienen en cuenta solo a los vacunados.

La región de Veneto inició el programa en 2015, pero con un esquema 2+1 a los 7, 9 y 15 meses de edad. La tasa de incidencia anual prevacunal de EMI por MenB era de 1,94 (IC95 %: 1,92-1,96), descendiendo a 1,34 (IC95 %: 1,31-1,38) en los años posteriores con coberturas del 81,7 %, siendo de 0,53 (IC95 %: 0,50-0,56) teniendo en cuenta solo a los vacunados.

El impacto general (evaluando tanto a niños vacunados como no vacunados) fue del 68 % (IC95%: 0,10-0,89) en Toscana y del 31 % en Veneto (IC95 %: -0,56 a 0,69). La reducción fue aún más pronunciada en la edad de mayor incidencia de riesgo, los niños de 0 a 1 año, disminuyendo en un 74% en Toscana (de 5,54 a 1,45 por cada 100 000 niños menores de 12 meses) y un 58 % en Veneto (de 4,65 a 1,96 por 100 000). Estas diferencias son explicadas por los autores por el inicio más precoz de la vacunación en Toscana y sugiere que la vacunación lo más temprana posible conduce a un mayor impacto en la incidencia de EMI.

El impacto total (evaluando sólo a niños vacunados) fue demostrado con una desaparición casi completa de casos en los vacunados, con una efectividad estimada del 93,6 % (IC95 %: 55,4-99,1) en Toscana y del 91,0 % (IC95 %: 59,9-97,9) en Veneto.

La reducción relativa de casos (RCR) fue del 65,4 % en Toscana y del 31,2 % en Veneto. Considerando la población vacunada, la RCR fue de 91,3 % y 80,3 %, respectivamente.

Los autores concluyen que estos datos respaldan el potencial de prevención de un programa de vacunación 4CMenB a escala nacional en Italia.

El Plan Nacional de Inmunización 2017-2019 [274], con el fin de eliminar las diferencias entre regiones, ofrece la vacunación de forma gratuita para todos los menores de un año, con una pauta 3+1, no recomendando la administración de 4CMenB al mismo tiempo que otras inmunizaciones de rutina (el calendario vacunal

[273] Azzari C, *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;8:469.

[274] Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute de Italia. 2017. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019 [consultado 30/dic de 2021].

sistemático italiano se inicia a los 3 meses con hexavalente y neumococo conjugada) y proponiendo la primovacunación a los 3 meses y medio, 4 meses y medio y 6 meses, y la dosis de refuerzo a los 13 meses, aunque esta pauta varía en cada región según su calendario de vacunaciones. En algunas regiones italianas, la recomendación de la vacunación frente a MenB también se ha extendido a otros grupos de edad entre los 10 y los 13 años.

Experiencia con 4CMenB en Portugal

En diciembre de 2020, un grupo colaborativo luso-británico [275] publicó los resultados del estudio de casos y controles PT-BEST realizado en 31 servicios de pediatría de Portugal durante el periodo comprendido entre octubre de 2014 hasta marzo de 2019, en el que el 84 % de los casos de EMI fueron causados por MenB. La cobertura media vacunal con 4CMenB durante ese periodo fue del 47 % (financiación privada).

El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad de la vacunación con 4CMenB frente a EMI por serogrupo B en niños y adolescentes desde los 2 meses hasta los 18 años de edad. También se analizaron las consecuencias de la EMI, en términos de mortalidad y secuelas, en el grupo de vacunados respecto de los no vacunados.

Se incluyeron 299 pacientes (98 casos de EMI, 201 controles), con seguimiento hasta fallecimiento o alta (último seguimiento junio 2019). Los controles se eligieron entre pacientes ingresados en el mismo hospital que el caso, con afecciones no relacionadas, y se emparejaron por sexo, edad y lugar de residencia. La medida principal predefinida fue la EMI del grupo B en los casos en comparación con los controles en pacientes que habían recibido el programa completo recomendado de 4CMenB para su edad (69 casos y 142 controles).

El porcentaje de pacientes ingresados por EMI debida a MenB que estaban vacunados previamente con 4CMenB fue considerablemente menor que el del grupo control (7,2 % vs 23 %), calculándose una efectividad vacunal estimada del 79 % (OR: 0,21; IC95 %: 0,08-0,55) en los sujetos (lactantes, niños y adolescentes hasta 18 años) que recibieron, al menos, 2 dosis de la vacuna. Igualmente, el porcentaje de vacunados entre los ingresados por EMI por cualquier serogrupo fue claramente inferior al de sus controles. Ninguno de los pacientes con EMI que habían recibido, al menos, una dosis de 4CMenB, fallecieron o tuvieron secuelas permanentes, mientras que en el grupo de casos que no habían recibido la vacuna tuvieron secuelas 16 y fallecieron 7.

Estos datos sirvieron para la inclusión de 4CMenB en el calendario sistemático portugués el 1 de octubre de 2020, con inicio para los que cumplían 2 meses de edad a partir del 1 de enero de 2021. Los nacidos desde enero de 2019 hasta septiembre de 2020 que iniciaron la vacunación no financiada por prescripción médica pueden completar la pauta con cargo al plan nacional de vacunación hasta el día antes de cumplir los 5 años de edad, respetando el esquema recomendado para su edad. Los niños que tuvieron EMI por MenB antes de los 2 años de edad, deben comenzar o completar el programa de vacunación con 4CMenB a partir del mes después del inicio de la enfermedad, hasta el día antes de cumplir los 5 años de edad, de acuerdo con el programa de vacunación recomendado para su edad [276].

Experiencia con 4CMenB/MenB-fHbp en brotes en Canadá y Estados Unidos

En 2003, comenzó un brote de un clon de MenB (ST269) en Quebec (Canadá) que afectó principalmente a niños y adolescentes. El brote alcanzó su punto máximo en la región de Saguenay-Lac-Saint-Jean, donde la incidencia de EMI por MenB alcanzó 6,2/100 000 habitantes (en menores de 20 años llegó a 11,4 por 100 000). En 2014 se inició una campaña de vacunación masiva a corto plazo con 4CMenB, dirigida a todas las personas de esa región con edades comprendidas entre 2 meses y 20 años. El 82 % de la población objetivo (49 000) recibió, al menos, una dosis de vacuna. No se notificaron casos de EMI por MenB en personas vacunadas entre 2015 y 2016. Tampoco hubo casos en las personas de ese grupo etario no vacunados (unas 10 000), ni entre 2700 bebés no vacunados nacidos en 2015 tras terminar la campaña, lo que sugiere protección de grupo. Durante este período, en toda la región solo hubo dos casos de EMI en adultos no vacunados. El riesgo relativo ajustado de enfermedad se redujo significativamente a

[275] Rodrigues F, *et al*. Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. JAMA. 2020;324:2187-94.

[276] Servicio Nacional de Saùde de Portugal. Septiembre 2020. Programa Nacional de Vacinação 2020 [consultado 30/dic de 2021].

0,22 (IC95 %: 0,05-0,92). No se plantearon problemas de seguridad durante la campaña [277].

Posteriormente se hizo otro análisis de la campaña y 4 años después solo ha habido 5 casos, 4 de ellos en no vacunados y 1 de ellos de 6 años, vacunado con 2 dosis a los 2 años. Con un 83 % de cobertura con, al menos, una dosis de 4CMenB se observó un 96 % de reducción en la población diana, un 79 % de efectividad vacunal y un 86 % de impacto global [278].

4CMenB y MenB-fHbp se han utilizado en varios brotes de EMI por MenB en campus universitarios de EE. UU. desde 2013. Tras los brotes que ocurrieron en 2013 (Universidad de California, Santa Bárbara), 2013-2014 (Universidad de Princeton en Nueva Jersey), 2015 (Universidad Católica de Providence en Rhode Island y Universidad de Oregón), 2016 (Universidad de Santa Clara en California, Universidad de Rutgers en New Brunswick y Universidad de Wisconsin) y 2016-2017 (Universidad Estatal de Oregón), no hubo nuevos casos de EMI por MenB tras las campañas en los estudiantes vacunados [279].

Vacunación frente al meningococo B en otros países

En Europa, además de Reino Unido (2015), Italia (2017) y Portugal (2021), la vacuna 4CMenB ha sido incluida también en los calendarios oficiales de Andorra e Irlanda en 2016, San Marino en 2017, Lituania en 2018 y Malta en 2019. Casi todos estos países la administran con pauta 2+1 a los 2, 4 y 12 meses, salvo Lituania (3, 5 y 12-15 meses). San Marino tiene una pauta 3+1 con inicio a los 4 meses. Austria y República Checa hacen recomendación sistemática, pero por el momento no la financian. El 3 de junio de 2021, la Haute Autorité de Santé [280] francesa ha recomendado la vacunación frente a MenB en lactantes con una pauta 2+1 e inicio a los 2 meses de edad, estando pendiente la decisión final del Ministère des Solidarités et de la Santé.

En EE. UU. están autorizadas tanto MenB-fHbp (2014) como 4CMenB (2015) para su uso en adolescentes y adultos entre 10 y 25 años. En febrero de 2015, el ACIP recomendó su uso en grupos de riesgo de padecer una EMI por MenB (recomendación Categoría A: para todas las personas mayores de 10 años pertenecientes a grupos de riesgo), así como en brotes en campus universitarios. En junio de ese mismo año, añadió el uso en adolescentes y adultos jóvenes de 16 a 23 años, con los de 16 a 18 años como grupo preferente, aunque no de manera sistemática (Categoría B: recomendada para la toma compartida de decisiones clínicas individuales entre médico y paciente). En 2019, el ACIP recomendó que las personas con determinadas afecciones médicas y el personal que trabaja con muestras de *Neisseria meningitidis* reciban una dosis de refuerzo de vacuna 1 año después de la finalización de la serie primaria y, a partir de entonces, cada 2-3 años. En caso de brotes, se recomienda una única dosis de refuerzo si ha pasado ≥1 año desde la finalización de la serie primaria (se puede considerar un intervalo ≥6 meses si lo recomienda Salud Pública) [243].

Tan solo Australia meridional financia la vacuna tanto a lactantes (desde el 1 de octubre de 2018) como a adolescentes (desde el 1 de febrero de 2019). Los lactantes reciben 3 dosis de 4CMenB a las 6 semanas, 4 y 12 meses de edad, y los adolescentes de 15 años reciben 2 dosis de 4CMenB o MenB-fHbp a través de los programas escolares de vacunación, con un intervalo mínimo de 8 semanas entre las dosis. Se llevaron a cabo programas de rescate (2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas entre dosis) en niños de 1 a 4 años y de 16 a 20 años durante aproximadamente 15 y 13 meses, respectivamente. La vacuna empleada en menores de 10 años fue 4CmenB, mientras que en mayores eran tanto 4CMenB como MenB-fHbp. La cobertura de cepas predicha por MATS para 4CMenB fue del 90 %. La vacunación redujo significativamente la EMI por MenB en adolescentes de 16 a 19 años en un 71 % (IC95 %: 15-90) en los 2 años siguientes a la vacunación con 4CMenB de la cohorte de 2017 en comparación con 2003-2016 [281].

[277] De Wals P, *et al*. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup b meningococcal disease in one region of Quebec, Canada. Clin Infect Dis. 2017;64:1263-7.

[278] Deceunick G, *et al*. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. Vaccine. 2019;37:4243-5.

[279] Grogan J, *et al*. Serogroup B meningococcus outbreaks, prevalence, and the case for standard vaccination. Curr Infect Dis Rep. 2017;19:30.

[280] Haute Autorité de Santé. Junio 2021. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques: Le sérogroupe B et la place de Bexsero®. Vaccine Recomendation[Consultado 30/dic de 2021].

[281] Martinón-Torres F, *et al*. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination. J Infect. 2021;83:17-26.

Evolución de las recomendaciones del Ministerio de Sanidad de España sobre vacunación frente al meningococo B

El 20 de junio de 2013 la Ponencia de Vacunas aprobó el documento "Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública" en el que se concluía que, con la información disponible y la situación epidemiológica, en ese momento no se consideraba justificada la inclusión de la vacuna en el calendario sistemático de vacunaciones [282]. El Ministerio de Sanidad aprobó en abril de 2014 [283] las recomendaciones de utilización financiada de la vacuna 4CMenB en personas con riesgo alto de padecer EMI y en brotes. Entre esas indicaciones figuraban las "Personas que han sufrido más de un episodio de EMI", y además no se recomendaba, ante la aparición de casos esporádicos, la vacunación ni al caso ni a sus contactos sanos, salvo a los contactos cercanos con factores de riesgo. Estas dos situaciones fueron modificadas en una adenda en enero de 2015 [284], quedando la indicación en "Personas que han sufrido un episodio de EMI" independientemente del estado previo de vacunación", y "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 el documento "Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones" aprobado por la Comisión de Salud Pública en julio de 2018 [285], se recomienda la vacunación frente a EMI, además de a los grupos ya especificados, a las personas con déficit de complemento y en personas que hayan sufrido trasplante de progenitores hematopoyéticos. En marzo de 2019, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones publicó el documento "Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva" [286] donde se considera que "La información disponible en este momento muestra una corta duración de la protección, ausencia de protección en la población no vacunada y, aunque hay datos provisionales para diferentes periodos, no se dispone de los datos de efectividad tras tres años de utilización en Inglaterra. Además, hay que resaltar su alta reactogenicidad cuando se administra concomitantemente con las vacunas del calendario infantil", concluyendo que "teniendo en cuenta las limitaciones de la vacuna (corta duración de la protección, no desarrollo de protección comunitaria y ausencia de los datos de efectividad tras utilización de la vacuna durante 3 años en Inglaterra) y la situación epidemiológica, no se considera su inclusión en el calendario de vacunación en el momento actual". Estas consideraciones en cuanto a la efectividad han sido claramente rebatidas por los datos publicados tras el uso sistemático de 4CMenB en Reino Unido, como se ha expuesto con anterioridad en este documento.

Las indicaciones actualmente vigentes para el uso financiado de las vacunas frente a MenB son:

- 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 anatómica o disfunción esplénica grave (anemia de células

[282] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de Trabajo MenB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Junio de 2013. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública [consultado 30/dic de 2021].

[283] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de Trabajo MenB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Abril de 2014. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B [consultado 30/dic de 2021].

[284] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de Trabajo MenB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Enero de 2015. Modificación en "Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B" [consultado 30/dic de 2021].

[285] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Grupo de trabajo de vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Julio de 2018. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones [consultado 30/dic de 2021].

[286] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Grupo de Trabajo MenB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Marzo de 2019. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva [consultado 30/dic de 2021].

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.
  - Además de estas situaciones, El CAV-AEP también la recomienda en infecciones por VIH, aunque en este caso al no estar entre las indicaciones aprobadas, 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, 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.

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, pueden existir todavía algunos interrogantes en torno al uso de vacunas proteicas frente a MenB de forma sistemática, como:

- Se desconoce la efectividad real de ambas vacunas en distintos países, ya que influyen factores como los serotipos circulantes de MenB, factores sociales, demográficos o algunos relacionados con la predisposición genética a adquirir EMI. Los datos con los que contamos parten de ensayos in vitro (MATS, MEASURE) o procedentes de otros países (Reino Unido, Italia, Canadá, Australia, Portugal). Sin embargo, como se ha comentado, los resultados publicados muestran una elevada efectividad vacunal en la vida real, incluso por encima de la predicha por MATS, allá donde se ha incorporado la vacunación frente a MenB en calendario sistemático.
- 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 hasta 36 meses después de la vacunación completa con 4CMenB en la infancia [253] y 7,5 años en adolescentes de 11 a 17 años vacunados con 4CmenB [253,287], y una respuesta robusta al refuerzo hasta 4 años después de dos dosis de MenB-fHbp así como persistencia de altos títulos de anticuerpos bactericidas hasta 26 meses después del refuerzo [245,288].
- Los estudios realizados hasta ahora refuerzan la idea de que provocan un escaso impacto en la colonización nasofaríngea por MenB de los vacunados [234], por lo que no es esperable la generación de protección indirecta o inmunidad de grupo que sí han demostrado otras vacunas meningocócicas (conjugadas). En una reciente revisión sistemática y metaanálisis, los autores concluyen que 4CMenB no tuvo ningún efecto

[287] Watson PS, *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.

[288] Vesikari T, *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.

sobre el estado de portador (RR 1,12 [IC95 %: 0,90-1,40]), como tampoco lo tuvo MenB-fHbp (RR 0,98 [IC95 %: 0,53-1,79]) [289].

- 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 productos [5].

Inclusión de 4CMenB en calendarios sistemáticos en algunas comunidades autónomas de España

A pesar de las incertidumbres antes mencionadas, y de las recomendaciones publicadas en marzo de 2019 por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, dos CC. AA. iniciaron la vacunación sistemática con 4CMenB en lactantes con pautas 2+1 a lo largo de ese mismo año:

- Castilla y León a los 3, 5 y 12 meses para los nacidos a partir del 1 de enero de ese año no vacunados anteriormente (Orden de 15 de abril con entrada en vigor 1 de junio). Para los nacidos en enero-febrero no vacunados anteriormente, la pauta vacunal se iniciaba cuando cumplían 5 meses de edad, con esquema 5, 7 y 15 meses. Para los que llevaban alguna dosis puesta (no financiada), se daban instrucciones para completar su esquema vacunal [290].
- Islas Canarias a los 3, 5 y 13-14 meses para los nacidos a partir del 1 de julio (Orden de 28 de junio con entrada en vigor 2 meses después) [291].

En 2021, otra comunidad autónoma ha iniciado la vacunación con 4CMenB en lactantes: el 2 de noviembre, la Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica del Servicio Andaluz de Salud publicó la instrucción donde se recoge la inclusión de la vacunación con 4CMenB para los niños nacidos a partir del 1 de octubre de 2021, con esquema a los 2, 4 y 15 meses [292].

El 4 de noviembre de 2021, la Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya [293] anunció la introducción de esta vacuna en el calendario sistemático a lo largo del año 2022.

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.

Estudio español de casos y controles para evaluar la efectividad de 4CMenB

A semejanza del estudio portugués de casos y controles, en 2019 se hizo en España un estudio por iniciativa del Ministerio de Sanidad y del Consejo Interterritorial del SNS (CISNS) con la participación del Centro Nacional de Epidemiología, el Centro Nacional de Microbiología y los servicios de Salud Pública de todas las comunidades autónomas españolas. Este estudio venía justificado fundamentalmente porque:

- En nuestro medio, MenB es el principal causante de EMI en niños.
- Los estudios de efectividad publicados podrían no ser trasladables a nuestro país, y la proporción de cepas potencialmente cubiertas por MATS podría ser diferente.
- España es el segundo país del mundo en facturación de 4CMenB, lo cual probablemente habría influido en la incidencia de la EMI por MenB en España.

Los objetivos del estudio, entre otros, fueron la evaluación de la efectividad y el impacto de la vacuna 4CMenB en la prevención de la EMI por MenB y otros serogrupos en menores de 60 meses de edad, así como la evaluación de los cambios en la incidencia de EMI y en la prevención de casos graves (ingreso en UCI, secuelas o muerte) por MenB y otros serogrupos desde la comercialización de la vacuna 4CMenB.

[289] McMillan M, *et al*. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal *Neisseria meningitidis* Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2021;73:e609-19.

[290] Boletín Oficial de Castilla y León, BOCyL, 25 de abril de 2019, núm. 78, pág. 20762 [consultado 30/dic de 2021].

[291] Boletín Oficial de Canarias, BOC, 3 de julio de 2019, núm. 126, pág. 3325 [Consultado 30/dic de 2021].

[292] Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Servicio Andaluz de Salud. Instrucción DGSPYOF-9/2021. Calendario de Vacunaciones de Andalucía 2021-2022 [consultado 30/dic de 2021].

[293] Generalitat de Catalunya. 4 de noviembre de 2021. Nota de prensa [consultado 30/dic de 2021].

El diseño del estudio, fundamentalmente retrospectivo, se dividió en dos partes: una descriptiva poblacional en la que se comparó la incidencia de EMI en menores de 60 meses en dos temporadas (2015-16 y 2018-19), y otra consistente en un estudio de casos y controles, con base poblacional y emparejamiento individual (4 controles por caso, nacidos el mismo día y en la misma provincia).

Los datos se obtuvieron de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y la información de los registros vacunales oficiales de las comunidades autónomas. Se incluyó a todos los lactantes y niños diagnosticados de EMI desde la semana 40 de 2015 a la semana 41 de 2019, con edades entre 75 días a 60 meses, en los que se aisló *Neisseria meningitidis*, para evaluar la efectividad de la vacuna en esas edades.

Los resultados de este estudio, no publicados, fueron presentados el 3 de septiembre de 2021 en el VII Encuentro de actualización y nuevas aproximaciones en vacunas en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) en Santander por el jefe del Servicio de Enfermedades Transmisibles del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, en su ponencia "Efectividad de la vacuna 4CMenB en la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) en España" [294], y fueron:

- Entre la temporada 2015-16 y la 2018-19 se produjo un descenso importante en la incidencia de EMI por MenB en menores de 60 meses solo en la primera temporada, para estabilizarse posteriormente. La incidencia en menores de 6 meses aumenta progresivamente, mientras desciende significativamente en los lactantes de 6 a 11 meses y en los niños de 1 a 2 años.
- Este descenso ha coincidido con el aumento de coberturas de 4CMenB pasando del 4,5 % en la temporada 2015-16 al 44,4 % en la temporada 2018-19.
- La vacuna 4CMenB ha demostrado en España efectividad en la prevención de EMI, tanto por MenB como por otros serogrupos:
    - Prevención de EMI por MenB:
        - Según número de dosis recibidas: la EV tras una dosis es del 58 %, aunque con un intervalo de confianza muy amplio (IC95 %: 5-81). Para dos dosis, la EV fue del 69 % (IC95 %: 37-85) y, paradójicamente, fue del 61 % (IC95 %: 3-84) para la pauta de 3-4 dosis.
        - Según la pauta recibida (completa o incompleta), la EV en la prevención de EMI por MenB en niños >134 días completamente vacunados fue del 69 % (IC95 %: 43-83), y del 64 % (IC95 %: 40-78) en niños con, al menos, una dosis.
        - Por grupo de edad: en menores de 1 año, la EV para los que han recibido, al menos, una dosis fue del 93 %, (IC95 %: 71-98), y para los que recibieron la pauta completa, del 97 % (IC95 %: 67-100). En niños de 1 a 4 años, la efectividad solo era significativa para los que habían completado la pauta (56 %, IC95 %: 16-77).
        - Se aprecia una disminución no significativa de la efectividad en niños completamente vacunados cuando ha transcurrido más de un año desde la última dosis de vacuna (51 %, IC95 %: 0-84) respecto a si ha transcurrido menos de 1 año con la pauta completada (73 %, IC95 %: 45-87). Esto quiere decir que la protección es real y significativa, especialmente en el año posterior a la última dosis recibida que, si se administra en la época de lactante, engloba el período donde la incidencia es mayor en España.
        - La EV para las cepas cubiertas por MATS alcanzó el 100 % con cualquier número de dosis de vacuna, y para cepas no cubiertas la EV fue del 69 % (IC95 %: 11-89) para pautas completas de vacunación, obteniéndose protección incluso con cualquier dosis de vacuna recibida (52 %, aunque con IC95 muy amplio, 0-85 %).
        - No se ha experimentado una reducción de la efectividad de 4CMenB comparando las dos primeras temporadas con las dos siguientes, a pesar de haberse experimentado un crecimiento de las cepas no cubiertas por MATS.

[294] Barricarte A. VII Encuentro de actualización y nuevas aproximaciones en vacunas. Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Santander. 3 de septiembre de 2021. Efectividad de la vacuna 4CMenB en la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) en España [consultado 30/dic de 2021].

- Prevención de EMI por cualquier serogrupo:
  - Según el número de dosis y pauta recibida, la EV en niños >134 días completamente vacunados fue del 70 % (IC95 %: 42-84), y del 64 % (IC95 %: 39-78) en niños con, al menos, una dosis.
  - Para la prevención de casos graves o muertes por EMI, se obtuvo una EV para pauta completa del 65 % (IC95 %: 27-83) e inesperadamente del 70 % (IC95 %: 42-84) para EMI de cualquier gravedad en niños >134 días (vacunados también con MenC).
  - En niños entre 75 días y 5 años de edad, se estima que, con las coberturas actuales de vacunación, se han evitado en España 57 casos de EMI por cualquier serogrupo, con 38 ingresos en UCI, 5 casos con secuelas y 3 muertes. De ellos, serían causados por MenB 37 casos, 25 ingresos en UCI, 3 casos con secuelas y 2 fallecimientos.

Con los resultados de este trabajo, independiente de la industria farmacéutica, de ámbito nacional, con un meticuloso diseño y realizado en la vida real, el CAV-AEP reafirma aún más su posición de que esta vacuna debe ser incluida en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud español, y así se le ha solicitado nuevamente al Ministerio de Sanidad.

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

El CAV-AEP considera que la vacunación sistemática con 4CMenB, única vacuna disponible actualmente para vacunación de lactantes desde los 2 meses de edad está justificada por los siguientes motivos:

- 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, incluso durante la pandemia por SARS-CoV-2.
- Los datos publicados sobre la efectividad vacunal en Reino Unido y en dos regiones de Italia tras la introducción de la vacuna en un programa de vacunación sistemática, así como los datos de estudios de casos y controles llevados a cabo en Portugal y España, confirman el importante impacto en la reducción de la incidencia de EMI por MenB en las cohortes vacunadas.
- 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, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré ni anafilaxia. Se ha descrito un ligero incremento del riesgo de convulsiones y un aumento de las visitas a consultas de Atención Primaria (AP) y 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.
- Hay estudios que muestran cierto impacto de la vacunación frente a MenB sobre la EMI por otros serogrupos meningocócicos, especialmente W, así como de posible protección cruzada frente al gonococo.
- 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 trasmisible 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 escaparán 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) [295]. La EMI puede ser considerada como una enfermedad rara (con todo lo que ello implica), por lo que las vacunas contra esta enfermedad podrían considerarse como medicamentos huérfanos y seguir valoraciones farmacoeconómicas específicas (no simplemente euros/AVAC).
- Resolver la actual inequidad entre niños nacidos en comunidades autónomas donde la vacuna está incluida en calendario sistemático y niños de otras comunidades.
- Hacer desaparecer la inequidad, allí donde la vacuna no está financiada, entre familias que pueden permitirse económicamente comprar la vacuna en oficinas de farmacia y aquellas que no. 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. Esperamos que, a partir de los concluyentes resultados del estudio de casos y controles realizado en España[294], las autoridades sanitarias den un paso adelante y apuesten decididamente por la inclusión de esta vacuna de forma universal para todos los lactantes con inicio de vacunación lo más precoz posible. En pleno siglo XXI, la eliminación de nuestro territorio de una enfermedad tan terrible como la EMI debería ser una prioridad de Salud Pública.
- El muy escaso número de casos de EMI por MenB en población adolescente española [231] y el que aún no se haya demostrado impacto de estas vacunas en la colonización nasofaríngea, motivo epidemiológico principal para vacunar a esta edad, hacen que la recomendación del CAV-AEP con respecto al uso de vacunas frente a 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 aplicación (Comité Asesor de Vacunas (CAV AEP) 2021).

[295] Deloitte, noviembre 2017. Las vacunas en España. Situación actual y perspectivas de futuro [consultado 30/dic de 2021].

TABLA 5

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*	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12-15 meses de edad, al menos, 6 meses después de la última dosis de primovacunación [#,&]	4
		2*	No menos de 2 meses		3
Lactantes y niños	6-11 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el 2.º año de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la primovacunación y la dosis de refuerzo [#,&]	3
	12-23 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de refuerzo[#,&]	3
Niños, adolescentes y adultos	2-50 años**	2	No menos de 1 mes	No se ha establecido [&]	2

Fuente: Ficha técnica de Bexsero aprobada por la EMA

* 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

[#] 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)

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

** No hay datos sobre adultos mayores de 50 años

VACUNACIÓN FRENTE A LOS MENINGOCOCOS C Y ACWY

Recomendación 2022

Se mantiene la vacunación frente al meningococo C a los 4 meses. Dada la incidencia ascendente previa a la pandemia por COVID-19 de los serogrupos W e Y en España, su descenso durante la pandemia, y la incertidumbre actual sobre la evolución de la epidemiología de la enfermedad, el CAV-AEP insiste en sustituir la dosis de vacuna MenC de los 12 meses por la vacuna tetravalente MenACWY para asegurar la protección directa de los lactantes. 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 años [296]. La introducción de vacunas que contienen MenC en los programas nacionales de inmunización en toda Europa ha dado como resultado una disminución significativa en la proporción de EMI que causan la enfermedad MenC, sin afectar a otros serogrupos [297]. Los últimos datos publicados por el ECDC en fecha de 2019, correspondientes a los casos diagnosticados en 2017, recogen un total de 485 casos de EMI por serogrupo C en los países de la unión europea (UE), lo que supone un 16 % del total de casos [298], en función de serogrupos, siendo el segundo en aislamiento tras el serogrupo B. En España, la elevada cobertura vacunal, 97,9 % en primovacunación y 94,2 % en el primer refuerzo a los 12 meses [299], es la principal causa del bajo nivel de incidencia de EMI por serogrupo C. A pesar del confinamiento, los porcentajes de primovacunación y refuerzo en lactantes frente al meningococo C parecen haberse mantenido o recuperado durante el año 2021 en todas las CC. AA. Según los últimos datos disponibles en la red del Centro Nacional de Epidemiología, la tasa de EMI por serogrupo C en España en la temporada 2020-2021 ha descendido a 0,0 casos/100 000 habitantes, habiéndose diagnosticado tan solo 2 casos en toda la temporada, frente a los 0,05 casos/100 000 habitantes en la temporada 2019-2020 y con una letalidad del 8,3 %, porcentaje que ha de ser interpretado con cautela, dada la baja cifra de casos comunicados [231]. 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, esencialmente por un complejo clonal del serogrupo W (ST-11cc) [300]. La EMI por serogrupo W, que se inició en América del Sur, continuó propagándose por el continente europeo antes de la pandemia [301]. Esta situación llevó a muchos países a modificar su pauta de vacunación antimeningocócica e incluir la vacuna tetravalente conjugada ACWY en la adolescencia. Se incluyó la vacuna MenACWY en países americanos

[296] 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 2021].

[297] Parikh SR, *et al*. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. J Infect. 2020;81:483-98.

[298] European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019 [consultado 30/dic de 2021].

[299] Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. España 2008-2019 [consultado 30/dic de 2021].

[300] Krone M, *et al*. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. Euro Surveill. 2019;24:pii=1800245.

[301] Booy R, *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.

como EE. UU., Canadá [302], Brasil, Chile, Colombia y Argentina [297]. En Europa, Holanda sustituyó la dosis de MenC por MenACWY a los 14 meses y se añadió MenACWY en adolescentes. La estrategia de vacunación en Holanda se implementó de forma rápida y homogénea a través de una campaña masiva. La tasa de incidencia de EMI por serogrupo W se redujo en un 61 % (IC95 %: 40-74), con un descenso del 82 % (IC 95 %: 18-96) en el grupo de edad elegible para la vacuna (de 15 a 36 meses y de 14 a 18 años) y en un 57 % (IC 95 %: 34-72) en el resto. La efectividad vacunal fue del 92 % (IC 95 %: -20 a 99,5) en lactantes y no se notificaron casos en adolescentes después de la campaña [303]. En Suiza se sustituyeron las dos dosis de MenC, a los 2 y a los 12 años. 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. MenW era responsable del 24 % de todos los casos de EMI en Inglaterra, asociados con enfermedades graves y mortalidad en todos los grupos de edad. Este hecho llevó a la implementación de emergencia de un programa de vacuna conjugada MenACWY para jóvenes de 13 a 18 años para brindar protección directa a los adolescentes y, con el tiempo, protección indirecta (de rebaño) a toda la población. Después del primer año, hubo un 69 % menos de casos de MenW de los previstos por el análisis de tendencias en adolescentes elegibles para MenACWY y ningún caso en las cohortes vacunadas. La protección indirecta comenzó a evidenciarse 4 años tras el inicio del programa en adolescentes. Esta tendencia se ha mantenido y, en la actualidad, según los últimos datos publicados por el Public Health England, el número total de casos por serogrupo W ha pasado de 24 casos en los primeros meses de 2020 a tan solo 1 caso en un joven de 20 a 24 años, con una reducción del 96 %, sin duda alguna marcado este descenso por el impacto de la pandemia [304,305]. En un artículo recientemente publicado que evalúa este programa de vacunación a través de un modelo de predicción de tendencias se estima que, en base a escenarios conservadores, se evitaron 205-1193 casos de MenW mediante los efectos indirectos del programa y 25 a través de la protección directa. En el caso de MenY, se estima que se evitaron entre 60 y 106 casos mediante los efectos indirectos del programa y 19 mediante la protección directa [306].

Ya en la temporada 2017-2018 se observó por vez primera un descenso generalizado de EMI por serogrupo W, tras el progresivo incremento de casos especialmente desde 2009. Durante el 2020 este descenso fue más pronunciado. La pandemia del coronavirus y la implementación de medidas de distanciamiento social han continuado teniendo un impacto significativo en la propagación y detección de otras infecciones, incluida la EMI. No obstante, esta enfermedad puede volver a reaparecer en cualquier momento, motivo por el cual es fundamental mantener las coberturas de vacunación, así como una estricta vigilancia epidemiológica.

En España empezó a detectarse desde 2015 un aumento en la incidencia de EMI por serogrupos W e Y [307]. Según los datos más recientes publicados por el CNE la enfermedad meningocócica, entre las semanas 41/2020 y 40/2021 ha registrado 61 casos confirmados de EMI frente a los 426 de la temporada previa a la pandemia, que corresponde a una tasa de incidencia de 0,13 casos/100 000 habitantes. Con respecto a la temporada anterior se ha producido un descenso marcado en el número de casos confirmados de EMI, (-78,7 %), en relación con la pandemia COVID-19 en su mayor parte, como ha sucedido en la mayor parte de los países. Del total de casos, 3 correspondieron al serogrupo W (tasa de incidencia 0,01/100 000) y 1 por Y (tasa 0,00/100 000). En la distribución por edades, la incidencia de EMI por serogrupos W se localiza en la población adulta, sin presentarse casos de enfermedad por W en menores de 1 año. El único caso de

[302] Tsang RS, *et al*. Increase in ST-11 serogroup W *Neisseria meningitidis* invasive meningococcal disease in Canada, 2016-2018. Can Commun Dis Rep. 2019;45:164-9.

[303] Ohm M, *et al*. Vaccine impact and effectiveness of meningococcal serogroup ACWY conjugate vaccine implementation in the Netherlands: a nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2021 Sep 15:ciab791. doi: 10.1093/cid/ciab791.

[304] PHE. Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: April to June 2020. HPR 14(17), 29 September 2020. [Consultado 31 diciembre 2021].

[305] PHE. Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: January to March 2021, 13 July 2021 [consultado 30/dic de 2021].

[306] Campbell H, *et al*. Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study. The Lancet Child & Adolescent Health, 2021, 6/dic. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00335-7.

[307] Abad R, *et al*. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. J Infect. 2016;73:296-7.

enfermedad por Y se produjo en una persona de 15 a 19 años [231]. La Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sigue manteniendo las recomendaciones de vacunación frente a la EMI establecidas en 2019 [308], incluyendo la sustitución de la vacunación MenC de los 12 años por vacunas MenACWY. El objetivo de esta estrategia 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. Las vacunas conjugadas, en especial, la vacuna frente a MenC, han mostrado impacto sobre la colonización de la nasofaringe en los sujetos vacunados, disminuyendo por tanto la circulación de meningococos. La vacunación de esta cohorte junto con la implantación de programas de rescate de todos los adolescentes de 13 a 18 años, en todas las CC. AA., y a lo largo de 2-3 años, es una estrategia que busca la disminución de circulación del meningococo con el objetivo de obtener impacto epidemiológico lo antes posible. No obstante, para conseguir la protección indirecta de los lactantes, las coberturas en adolescentes y jóvenes deben alcanzarse de forma rápida y homogénea. La experiencia de Reino Unido demuestra que han sido necesarios 4 años para alcanzarla. Además, la aplicación de esta medida está siendo muy dispar en toda España, con comunidades que aún no han iniciado este rescate, y se ha visto todavía más afectada por la pandemia, por lo que la obtención de la inmunidad de grupo tardará mucho más tiempo del previsto.

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 2019 [309] y Andalucía [310] en 2020 han incluido la vacuna MenACWY en el calendario oficial de vacunación a los 12 meses y a los 12 años.

En España existen actualmente tres vacunas antimeningocócicas tetravalentes. 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), de 12 meses para MenACWY-TT (Sanofi) y 2 años para MenACWY-CRM [3]. Las características de estas vacunas se exponen en la Tabla 6, y las pautas de vacunación de MenACWY en la Tabla 7. En febrero de 2019, la EMA autorizó un cambio en la posología de la vacuna MenACWY-TT (Pfizer), aceptando el uso de una única dosis en primovacunación a partir de los 6 meses de edad 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, y 6 meses) [311,312]. Este cambio ha permitido ampliar la protección individual de los lactantes frente a la EMI causada por estos serogrupos [313].

Existen estudios que demuestran persistencia de anticuerpos protectores a los 5 años de la vacunación con MenACWY-CRM [314]. Con respecto a MenACWY-TT (Pfizer), los últimos estudios muestran que a los 10 años de la vacunación persisten títulos protectores de

[308] 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 2021].

[309] Boletín Oficial de Castilla y León, BOCyL, 25 de abril de 2019, núm 78, pág 20762 [consultado 30/dic de 2021].

[310] 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 2021].

[311] Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Final agenda for the meeting on 25-28 February 2019. Nimenrix [consultado 30/dic de 2021].

[312] Dbaibo G, *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.

[313] Martinón-Torres F, *et al*. Protecting the most vulnerable age group: a review of MenACWY-TT immunogenicity and safety in infants. Expert Rev Vaccines. 2020;19:313-25.

[314] Klein N, *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.

anticuerpos [315,316]. La vacuna MenACWY-TT (Sanofi) dispone por el momento de un estudio en el que se observa que los niveles de anticuerpos frente a los 4 serogrupos se mantuvieron altos, asegurando una persistencia de la respuesta de anticuerpos de, al menos, 3 años [317]. En los estudios realizados, su inmunogenicidad y seguridad son comparables, como vacuna inicial para la prevención y como dosis de refuerzo, al resto de vacunas meningocócicas tetravalentes [318]. Las tres vacunas son compatibles con el resto de las vacunas de calendario.

La persistencia de anticuerpos es fundamental para mantener la protección frente a la enfermedad meningocócica. En un estudio de seguimiento de cinco años de dos ensayos fase IV realizados en Holanda, publicado recientemente, se destaca la importancia de la primovacunación del lactante para garantizar la adecuada respuesta de anticuerpos con la administración de dosis de recuerdo. Los autores encuentran que los adolescentes que fueron primovacunados entre los 14 meses y los tres años, cuando recibieron una dosis de recuerdo en la adolescencia con MenACWY-TT, a los 5 años se observaron títulos protectores de ABSc ≥8 en el 94 % del MenC, en el 96 % del MenW y en el 94 % del MenY. En cambio, en los adultos de mediana edad, entre los 50 y 65 no primovacunados, que recibieron la vacuna MenACWY-TT, solo el 19 % poseía títulos de anticuerpos protectores MenCWY cinco años después de la vacunación [319].

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 posibilidad de casos de EMI por estos serogrupos en niños menores de 5 años, edad de máxima incidencia de la enfermedad meningocócica. A pesar de que la incursión de la pandemia ha disminuido significativamente la incidencia de esta enfermedad, la incertidumbre de cómo va a evolucionar su epidemiología junto con el riesgo de que su incidencia vuelva a incrementarse en los próximos años, justificaría la vacunación a los 12 meses, confiriendo una protección individual adicional frente a la enfermedad meningocócica, 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 potente [320]. Diversos estudios han demostrado la no inferioridad de la protección conferida por esta vacuna frente al serogrupo C [319,321]. Es primordial que, en el caso de no recibir la vacuna MenACWY, se asegure la dosis monovalente financiada de MenC a esta edad.

Igualmente, el CAV-AEP [254] 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 o que tengan incluida la vacuna en sus calendarios. 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.

[315] Vesikari T, *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.

[316] Vesikari T, *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.

[317] Piazza FM, *et al*. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III, open-label, multi-center study, Hum Vaccin Immunother. 2021 Jun 4;1-10. doi: 10.1080/21645515.2021.1902701.

[318] Huston J, *et al*. MenQuadfi (MenACWY-TT): A New Vaccine for Meningococcal Serogroups ACWY. Ann Pharmacother. 2021 Aug 29:10600280211039873. doi: 10.1177/10600280211039873.

[319] Ohm M, *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. 2020;8:624.

[320] Luo W, *et al*. Antibody persistence following meningococcal ACWY conjugate vaccine licensed in the European Union by age group and vaccine. Expert Rev Vaccines. 2020;19:745-54.

[321] van Ravenhorst MB, *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.

- Episodio previo de EMI por cualquier serogrupo.
- Contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, C, 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.

TABLA 6

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

TABLA 7

Pautas de vacunación con MenACWY

Vacuna	Edad	N.º dosis	Primovacunación	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

VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE

Recomendación 2022

La vacuna anual frente a la gripe debería estar incluida en el calendario sistemático para todos los niños de entre 6 y 59 meses.

La gripe estacional tiene una elevada incidencia en niños sanos y cada año es causante de una significativa morbimortalidad a nivel mundial en la población pediátrica siendo responsable de la hospitalización de casi 900 000 niños menores de 5 años en todo el mundo [322]. Por otro lado, los niños pequeños son importantes vectores de propagación del virus de la gripe entre la población y tienen un contacto cercano con adultos y ancianos [323].

La vacuna antigripal es la forma más efectiva de prevenir la gripe. Desde el año 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) recomiendan que los niños de 6 a 59 meses sean considerados una prioridad para la vacunación contra la gripe [324,325]. Recientemente el SAGE (Strategic Advisory Group of Expert) de la OMS renovó esta recomendación en su estrategia de vacunación frente a la gripe durante la pandemia COVID-19 [326]. En la actualidad más de 70 países (una tercera parte de los países del mundo) tienen un programa de vacunación sistemática anual frente a la gripe en niños (Figura 3).

La idea de que los casos graves de gripe ocurren principalmente en niños que presentan afecciones subyacentes de alto riesgo es una las razones por las que este grupo etario no se incluye de forma general en los programas de vacunación. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado el impacto de la gripe también en niños que no pertenecen a grupos de riesgo y casi la mitad de las muertes producidas por gripe en el niño tiene lugar en pacientes sin factores de riesgo [327].

En España, los informes de vigilancia de la gripe realizados por el Centro Nacional de Epidemiología y el Instituto de Salud Carlos III constatan también la importante carga de la gripe en niños sanos. Los datos demuestran que los menores de 15 años son los que presentan una mayor transmisibilidad de la gripe en las últimas temporadas, con un nivel alto de transmisibilidad en la epidemia gripal en la temporada 2019-20 [328]. Dentro de este grupo, los niños de 0 a 4 años fueron además los que presentaron las tasas de incidencia acumulada de gripe más altas (6244,7 casos/100 000 habitantes), por encima incluso de los mayores de 64 años (545,4 casos/100 000 habitantes), siendo las tasas más altas de casos hospitalizados en los menores de 5 años (52,4 casos por 100 000 habitantes) y en los mayores de 64 (40,7 casos por 100 000 habitantes) [328].

Efectividad

De forma global, la vacunación pediátrica es una medida efectiva para prevenir la gripe estacional en este colectivo. Los resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis corroboran la evidencia publicada por Cochrane [329], observándose valores de efectividad que oscilan entre un 28 % y un 83 %. El proyecto europeo DRIVE (por sus siglas Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness) del programa H2020, lleva tres temporadas

[322] Lafond KE, *et al*. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. PLoS Med. 2016;13:e1001977.

[323] Antonova EN, *et al*. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. BMC Public Health. 2012;12:968.

[324] WHO. Vaccines against influenza. WHO position paper - November 2012.

[325] ECDC. Technical report. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Oct 2012.

[326] WHO, SAGE. Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim guidance. 21 September 2020.

[327] Centers for Disease Control and Prevention. 2019-20 Season's Pediatric Flu Deaths Tie High Mark Set During 2017-18 Season. August 2020.

[328] Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.

[329] Jefferson T, *et al*. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD004879.

proporcionando información de alta calidad sobre la efectividad de las distintas marcas de vacunas antigripales [330]. Para la temporada 2019/2020, se analizaron doce estudios con diseño de test negativo (cuatro en Atención Primaria y ocho en hospitales) y un estudio de cohortes finlandés. La efectividad vacunal frente a la gripe confirmada por laboratorio en Atención Primaria en niños de 6 meses a 17 años fue del 64-66% para cualquier vacuna.

Beneficios indirectos

El CAV de la AEP considera que la vacunación antigripal de los niños mayores de 6 meses no incluidos en grupos de riesgo es una medida recomendable dado que esa práctica preventiva proporciona al niño protección individual y favorece la protección familiar y comunitaria [331]. La vacunación infantil frente a la gripe puede ser una de las medidas más efectivas para reducir la carga global de la enfermedad no solo en los niños, sino también en los adultos, especialmente en aquellos de edad avanzada que responden menos eficazmente a la vacunación. Es conocido que los niños en edad escolar son los principales diseminadores de la gripe [332] y varios estudios han demostrado la reducción de la morbimortalidad en las personas mayores mediante la vacunación antigripal infantil [333,334,335].

Vacunas disponibles

En esta temporada se comercializarán nueve preparados diferentes de vacunas aprobadas en España, de las cuales seis están autorizados para su uso en niños. En la Tabla 8 se relacionan todas las vacunas antigripales disponibles para menores de 18 años comercializadas actualmente en España para la temporada 2021-2022. Todas estas vacunas cumplen en su composición con la recomendación de la OMS para el hemisferio norte [336].

Seguridad

Las vacunas antigripales tienen un perfil de seguridad elevado, como así lo demuestran numerosos estudios, alguno realizado en nuestro país [337] y por ello el balance riesgo-beneficio es netamente favorable. El efecto adverso más frecuente es la reacción local, con una frecuencia variable según diferentes trabajos, que oscila entre el 5-20 % de casos y no requieren atención médica [338]. La fiebre tras la vacunación en niños menores de 2 años se puede encontrar entre el 5,5 y el 14 % [337,339]. Se pueden administrar si fuera preciso con el resto de las vacunas de calendario [340]. En el caso de la vacuna intranasal, si se necesitara administrar otra vacuna parenteral de virus vivos, se hará el mismo día o bien con un intervalo de 4 semanas [341]. Se estima que el riesgo de desarrollar un síndrome de Guillain-Barré por una infección gripal es sustancialmente mayor que

[330] DRIVE (Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness). Summary of the 2019/2020 DRIVE results 2020. 8 de enero de 2021.

[331] CAV-AEP. Vacunación antigripal 2021-22: Recomendaciones del CAV-AEP. 20 de septiembre de 2021.

[332] Poehling KA, *et al*. The burden of influenza in young children, 2004-2009. Pediatrics. 2013;131:207-16.

[333] Sugaya N, *et al*. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. Clin Infect Dis. 2005;41:939-47.

[334] Cohen SA, *et al*. Influenza vaccination in young children reduces influenza-associated hospitalizations in older adults, 2002-2006. J Am Geriatr Soc. 2011;59(2):327-32.

[335] Loeb M, *et al*. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. JAMA. 2010;303:943-50.

[336] WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021-2022 northern hemisphere influenza season. 26 February 2021.

[337] Alguacil-Ramos AM, *et al*. Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011. Rev Esp Quimioter. 2015;28:193-9.

[338] Halsey NA, *et al*. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. Vaccine. 2015;33(Suppl 5):F1-67.

[339] Li-Kim-Moy J, *et al*. Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children. Euro Surveill. 2015;20:pii=21159.

[340] Grohskopf LA, *et al*. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2021-22 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2020;69:1-24.

[341] Bahta KA, *et al*. General Best Practice Guidelines for Immunization. ACIP. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2020.

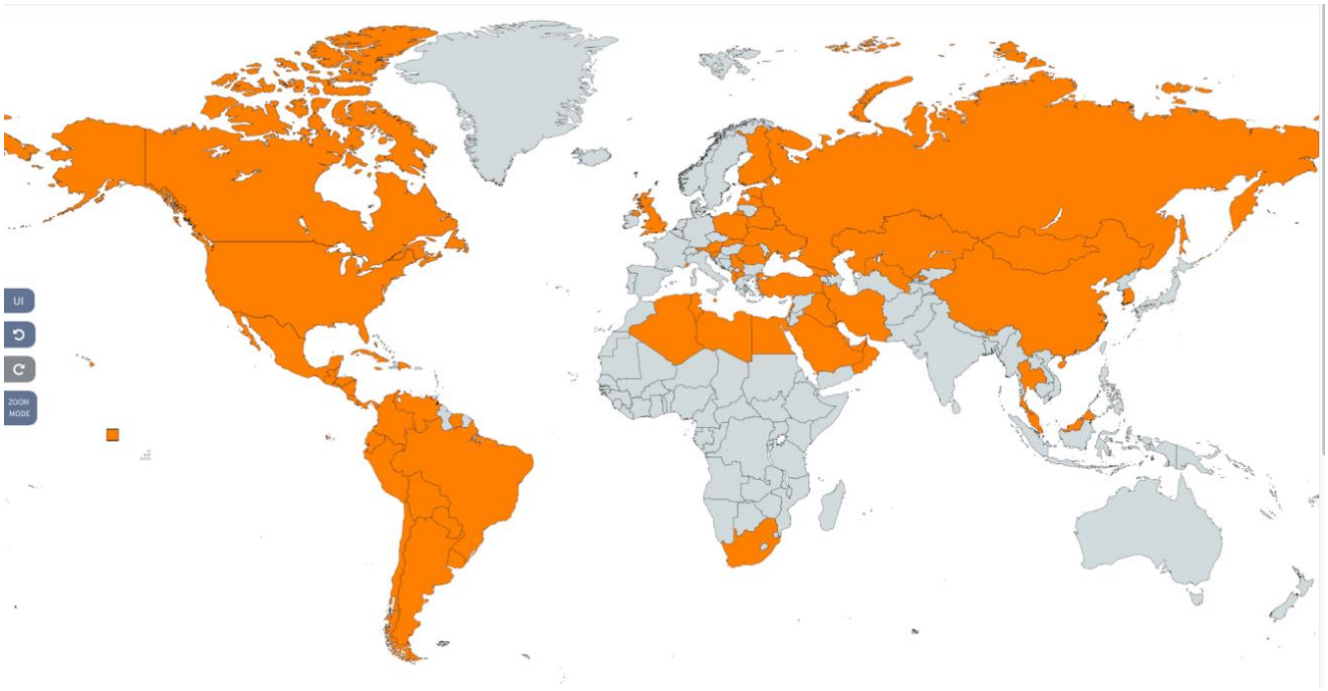
por la vacunación [342]. En la actualidad, ninguna de las vacunas antigripales comercializadas se asocia a un incremento del riesgo de narcolepsia [343].

Recomendaciones

El CAV de la AEP recomienda la vacunación antigripal infantil universal de los niños mayores de 6 meses hasta los 59 meses por cuanto es una medida preventiva que proporciona al niño protección individual y favorece la protección familiar y comunitaria tal y como proponen la OMS [324] y el ECDC [325]. Asimismo, recomienda extremar los esfuerzos para vacunar y alcanzar elevadas coberturas de todos los niños mayores de 6 meses (cualquiera que fuera su edad) incluidos en los grupos de riesgo [referencia documento CAV para 2021-2022 gripe] y a sus contactos si así estuviese contemplado.

Figura 3.

Países con programa de vacunación anual frente a la gripe en niños. Consultado 30 de diciembre de 2021



Fuente: WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system.

[342] Vellozzi C, *et al*. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. Clin Infect Dis. 2014;58:1149-55.

[343] Feltelius N, *et al*. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009- 2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. J Intern Med. 2015;278:335-53.

Tabla 8

Vacunas frente a la gripe disponibles en España para uso pediátrico en la temporada 2021-2022

Preparado (fabricante)	Cepas virales	Tipo de vacuna	Edad	Posología	Vía
Flucelvax Tetra (Seqirus)	Tetravalente (cultivo celular)	Inactivada	≥2 años	0,5 ml	IM
Fluarix Tetra (GSK)	Tetravalente (cultivo huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM
Influvac Tetra (Mylan)	Tetravalente (cultivo huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM/SC
Vaxigrip Tetra (Sanofi)	Tetravalente (cultivo huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM/SC
Chiroflu (Seqirus)	Trivalente (cultivo huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml*	IM/SC
Fluenz Tetra (AstraZeneca)	Tetravalente (cultivo huevo)	Atenuada	2-17 años	0,2 ml (0,1 ml en cada fosa nasal)	Intranasal

*La FT establece 0,25-0,50 ml de 6 a 35 meses. La dosificación recomendada por el Ministerio de Sanidad con TODAS las vacunas inactivadas es de 0,5 ml a partir de los 6 meses

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

Recomendación 2022

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 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.

Situación epidemiológica actual

En el año 2020, en España se notificaron 67 casos de sarampión, 3 casos de rubeola (excluyendo rubeola congénita) y 6137 casos de parotiditis [344], si bien es cierto que puede existir una posible infranotificación como consecuencia de la pandemia por SARS-CoV-2.

De acuerdo al segundo estudio de seroprevalencia en España [345], se ha observado un descenso de la población con títulos de anticuerpos protectores frente a sarampión a partir del grupo de edad de 10-15 años, que puede deberse a la pérdida de protección serológica a medida que pasa el tiempo desde la vacunación con la segunda dosis de SRP, posiblemente por la ausencia de contacto con el virus salvaje, por lo que será necesario evaluar la necesidad de nuevas estrategias de vacunación a medio y largo plazo en ciertos grupos de población en función de su probabilidad de exposición. En relación con la rubeola, la inmunidad de la población frente a este virus es superior al 95 % en todos los grupos de edad. Respecto a la parotiditis, la seroprevalencia de anticuerpos es elevada entre los 2 y los 14 años, empezando a decaer la inmunidad a partir de entonces.

Sarampión

Antes de la pandemia por COVID-19, los esfuerzos mundiales contra el sarampión mostraron un progreso considerable, con una cobertura estimada para la primera dosis de la vacuna SRP que aumentó del 72 al 84 % entre 2000 y 2010, y alcanzó un máximo en 2019 con un 86 %. Sin embargo, a finales de 2020, la cobertura de la primera dosis se redujo al 84 % durante la pandemia, y solo el 70 % de los niños recibió su segunda dosis [17,346]. Un total de 62 países tenían, al menos, un 90 % de cobertura con la primera dosis en 2019 y esta se redujo a 39 países en 2020 [346]. Todo ello se traduce en que más de 22 millones de lactantes omitieron su primera dosis de la vacuna en 2020 [346], 3 millones más que en 2019, lo cual favorece la posibilidad de que ocurran brotes, puesto que se necesita una cobertura de al menos el 95 % con 2 dosis de la vacuna SRP para garantizar y mantener un alto nivel de inmunidad de la población [347] y conseguir su erradicación. Se necesitan mayores esfuerzos para inmunizar a todos los niños con 2 dosis de la vacuna, así como implementar una vigilancia sólida para identificar y llenar las “brechas de inmunidad” entre las personas que carecen de acceso a los servicios médicos de forma habitual [348,349].

Rubeola

Según datos de la OMS, la vacuna contra la rubeola estaba introducida en 173 Estados miembros a finales de 2020, y la cobertura mundial se estimó en un 70 % [17]. No obstante, 21 países aún no han introducido la vacunación frente a la rubeola, por lo que en 2020 la OMS ha actualizado sus recomendaciones de

[344] Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe Semanal de Vigilancia N.º 53 del año 2020. Fecha de publicación: 29 de diciembre de 2020.

[345] Limia Sánchez A, *et al*. 2.º Estudio de Seroprevalencia en España, 2017-2018. Rev Esp Salud Pública. 2021;95:e202103059.

[346] Stephenson J. Measles a Growing Global Threat as COVID-19 Disrupts Childhood Vaccinations. JAMA Health Forum. 2021;2(11):e214680.

[347] WHO. Global measles and rubella. Strategic plan, 2012-2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012 [consultado 30/nov de 2021].

[348] Mulholland K, *et al*. Action needed now to prevent further increases in measles and measles deaths in the coming years. Lancet. 2020;396:1782-4.

[349] Deal A, *et al*. Migration and outbreaks of vaccine-preventable disease in Europe: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2021;21(12):e387-e398.

vacunación con el objetivo de interrumpir la circulación del virus y evitar la infección de las gestantes [347].

Por el contrario, todos los países de Europa se inmunizan contra la rubeola con la vacuna SRP. La cepa más utilizada es Wistar RA 27/3, que tiene una tasa de seroconversión del 99 % (IC95 %: 98-99 %) con una sola dosis administrada entre los 9-18 meses de edad, alcanzando casi el 100 % (IC95 %: 99-100 %) con la segunda dosis, e induce anticuerpos IgA secretores, una cualidad que hace que la vacunación sea similar a la infección natural y previene la reinfección con virus salvajes [350]. No obstante, es probable que todavía se produzcan pequeños brotes debidos a casos índice importados.

En cualquier caso, el número de casos notificados ha disminuido en un 97 % después de la introducción de las campañas de vacunación [351]. Mientras que anteriormente el objetivo principal de la vacunación contra la rubeola era prevenir los casos de síndrome de rubeola congénita inmunizando a las niñas antes de la edad fértil, ahora se considera que esto se puede lograr más fácilmente mediante la vacunación infantil universal, que eventualmente también puede eliminar las infecciones por rubéola [351].

Parotiditis

La vacuna frente a la parotiditis ya ha sido introducida en 123 Estados miembros de la OMS [17]. Aunque la parotiditis se controló inicialmente con éxito mediante la vacunación en países de alto índice de desarrollo humano, comenzaron a producirse brotes esporádicos de parotiditis en todo el mundo [351]. Por ello, prevenir y controlar brotes de parotiditis se ha convertido en un problema de salud pública, ya que se ha visto que hasta el 70 % de los pacientes con antecedentes de vacunación conocidos habían recibido dos dosis de la vacuna SRP antes de padecer la enfermedad [352].

En comparación con las parotiditis, los casos de sarampión y rubeola rara vez ocurren en personas con dos dosis de la vacuna SRP, lo que sugiere que existen determinados factores que pueden influir en su efectividad [353]. Se han planteado varias razones para explicar este fenómeno inesperado: disminución de la inmunidad, la eficacia de la vacuna, que ha variado según las dosis de vacunación, las diferentes cepas de virus utilizadas para la producción de la vacuna contra las paperas, y la persistencia variable del nivel de anticuerpos con el tiempo después de la vacunación o la infección natural entre la población [351,354,355].

Por todo ello, las autoridades sanitarias pueden aconsejar la prescripción de una dosis adicional, cuando lo demanden las características epidemiológicas de brotes de la enfermedad [352].

Vacuna triple vírica y tetravírica

En España las coberturas de vacunación frente al sarampión, rubeola y parotiditis (SRP) 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 %) [356]. 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.

Se recomienda administrar la primera dosis a los 12 meses con vacuna SRP y la 2.ª dosis a los 3-4 años en forma de tetravírica (SRPV). La 2.ª dosis es imprescindible para corregir posibles fallos primarios de la primera y lograr una adecuada inmunidad de grupo.

Cuando por motivos epidemiológicos se tenga que vacunar a menores de 12 meses, se puede administrar la vacuna SRP entre los 6 y los 11 meses de vida, pero será necesario aplicar posteriormente 2 dosis de vacuna a partir de los 12 meses de edad, con un intervalo mínimo de 4 semanas.

---

[350] Centre for Infectious Disease Control, The Netherland, septiembre de 2019. Systematic literature review and meta-analyses of the immunogenicity, duration of protection, effectiveness/efficacy and safety of rubella vaccination.

[351] Kauffmann F, *et al*. Measles, mumps, rubella prevention: how can we do better? Expert Rev Vaccines. 2021;20(7):811-26.

[352] Marlow MA, *et al*. CDC guidance for use of a third dose of MMR vaccine during outbreaks. J Public Health Manag Pract. 2020;26:109-15.

[353] Rubin S, *et al*. Emerging mumps infection. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:799-801.

[354] Bankamp B, *et al*. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination. Curr Opin Virol. 2019;34:110-6.

[355] Su SB, *et al*. Current Status of Mumps Virus Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Vaccine. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(5):1686.

[356] Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación triple vírica. Comunidades autónomas. Año 2019 [consultado 30/nov de 2021].

El Comité Asesor de Vacunas de la AEP considera válida una primera dosis de vacuna SRP administrada erróneamente a lactantes durante las 4 semanas precedentes a los 12 meses, cuando le correspondería por calendario, o ante un viaje a una zona de endemicidad alta. Estudios propios [357] y de países de nuestro entorno [358,359,360,361,362] con una epidemiología comparable, han certificado la menor concentración y más rápida evanescencia de los anticuerpos maternos específicos en los hijos de mujeres vacunadas -casi en su totalidad en nuestro medio-, que en los de madres que padecieron las enfermedades naturales, comportando una precoz declinación de su potencial interferencia con la respuesta vacunal y validando la eficacia protectora de la vacuna a los 11 meses de vida, lo que hace innecesaria [363] su repetición para asegurar la vacunación.

Se mantiene la recomendación de administrar por separado (SRP y V) en la primera dosis de la pauta en lactantes menores de 2 años por el incremento de riesgo de convulsiones febriles [364]. Si a un niño se le administra inadvertidamente la vacuna SRPV como la primera dosis de la vacuna que contiene SRP, no es necesario repetir esa dosis, a menos que se administre a los 11 meses de edad.

Por otro lado, a la vista de que en algunas CC. AA. la cobertura de la segunda dosis de SRP se ha resentido con la pandemia, y los estragos que podría causar el sarampión con 1,5 millones de susceptibles en España (según la encuesta de seroprevalencia de 2020) [345], sería deseable que la tendencia futura fuera hacia la administración de la segunda dosis en el segundo año de vida, como vienen realizando nuestros países vecinos: Alemania (11-14 meses primera dosis, 15-23 segunda) [365], Austria (10-13 meses primera dosis, segunda a partir de 14 meses) [366] y Suiza (9 y 12 meses, respectivamente) [367].

[357] Cilleruelo MJ, *et al*. Duration of immunity to measles, rubella and mumps during the first year of life. Vaccine. 2019;37(30):4164-71.

[358] Nic Lochlainn LM, *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(11):1246-54.

[359] Kanakoudi-Tsakalidou F, *et al*. Humoral Immunity against Measles in Mother-Infant Pairs during the First Year of Life in Greece: A Cross-Sectional Study. Vaccines (Basel). 2021;9(2):143.

[360] Xu J, *et al*. Effect of early measles vaccination on long-term protection: A systematic review. Vaccine. 2021;39:2929-37.

[361] Bitzegeio J, *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.

[362] Brinkman ID, *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.

[363] CAV-AEP. Noticia futura, ene de 2021. Admisión de la validez de SRP y MenACWY a los 11 meses de edad.

[364] Ma SJ, *et al*. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2015;33(31):3636-49.

[365] Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO), 2020/21.

[366] Routine immunisation schedule for babies and toddlers / pre-school children. City of Vienna.

[367] WHO. Vaccination schedule for Switzerland.

VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

Recomendación 2022

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 tetravírica). Se recomienda, además, la vacunación de rescate, con dos dosis, a todos los niños y adolescentes que no hayan padecido la enfermedad (o completar la pauta de 2 dosis cuando sea necesario).

La varicela es una enfermedad de distribución universal. En los países de clima templado, el 90-95 % de los casos se produce antes de los 12 años, con incidencia máxima entre los 2 y los 10 años. En los países con climas fríos, la mayoría de los niños padecen la enfermedad a edades más tempranas [368,369]. En ausencia de vacunación, la incidencia anual de varicela es prácticamente la misma que la cohorte de niños nacidos cada año. Estudios de seroprevalencia realizados en el periodo prevacunal indican que más del 95 % de los adolescentes y adultos han padecido la enfermedad, pero en los últimos años el número de casos se ha reducido drásticamente a medida que se ha extendido la vacunación [370,371].

La vacuna de virus vivos atenuados de varicela se desarrolló en Japón en 1974. El objetivo primordial de esta vacuna fue prevenir las posibles complicaciones de la varicela que, aunque infrecuentes, pueden ser potencialmente graves. Los primeros estudios ya mostraron que se trataba de una vacuna segura, inmunógena y de elevada efectividad [372]. Desde entonces, múltiples estudios, revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos concluyen que la vacunación sistemática frente al virus varicela zóster (VVZ) previene la varicela, disminuye la incidencia de brotes, reduce el riesgo de transmisión de la enfermedad y la incidencia de zóster en niños y adultos. Asimismo, genera una protección de grupo que protege a los niños que no han iniciado la vacunación y a adultos no vacunados [373,374,375,376,377,378]. La vacunación frente a la varicela ha demostrado una elevada efectividad, inmunogenicidad y seguridad [379]. Tras su inclusión en los calendarios sistemáticos infantiles se ha documentado un beneficio en salud en la infancia y a nivel poblacional con excelentes resultados en términos económicos [380,381].

[368] Greenaway C, *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;21:116-26.

[369] Baxter R, *et al*. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. Pediatrics. 2014;134:24-30.

[370] Bonanni P, *et al*. Universal and targeted varicella vaccination. Lancet Infect Dis. 2021;21:11-2.

[371] Wolfson LJ, *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.

[372] White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. Infect Dis Clin North Am. 1996;10:595-608.

[373] Gershon A, *et al*. Live attenuated varicella vaccine: prevention of varicella and of zoster. J Infect Dis. 2021;224(S4):S387-97.

[374] Vázquez M, *et al*. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. N Engl J Med. 2001;344:955-60.

[375] Perella D, *et al*. Varicella Vaccine Effectiveness in Preventing Community Transmission in the 2-Dose Era. Pediatrics. 2016;137:e20152802.

[376] Di Pietrantonj C, *et al*. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020;4:CD004407.

[377] Wutzler P, *et al*. Varicella vaccination - the global experience. Expert Rev Vaccines. 2017;16:833-43.

[378] Henry O, *et al*. One or two doses of live varicella virus-containing vaccines: Efficacy, persistence of immune responses, and safety six years after administration in healthy children during their second year of life. Vaccine. 2018;36:381-7.

[379] Yin M, *et al*. Effectiveness, immunogenicity, and safety of one vs. two-dose varicella vaccination; a meta-analysis. Expert Rev Vaccines. 2018;17:351-62.

[380] Spoulou V, *et al*. Implementing Universal Varicella Vaccination in Europe: The Path Forward. Pediatr Infect Dis J. 2019;38:181-8.

[381] Hodgkinson B, *et al*. Modelling a cost-effective vaccination strategy for the prevention of varicella and herpes zoster infection: A systematic review. Vaccine. 2021; 1370-82.

La vacuna fue introducida en EE. UU. en 1995 con pauta de dosis única. Se comprobó poco después que, aunque la vacunación reducía el número de casos de varicela y especialmente las formas graves, se producían casos en niños vacunados (varicela *breakthrough*) por fallos vacunales primarios y por disminución de la circulación del VVZ [379,382]. Por ello, en 2007 los CDC recomendaron una pauta de 2 dosis a los 12-15 meses y 4-6 años para alcanzar una protección óptima frente a la varicela de cualquier grado y para prevenir la aparición de brotes y de varicela *breakthrough* [383].

Actualmente, la pauta de vacunación comprende 2 dosis independientemente de la edad a la que se administre la primera [379]. Un ensayo clínico llevado a cabo en varios países europeos valoró la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una dosis de vacuna de varicela administrada de forma simultánea con TV versus dos dosis de tetravírica. Se comprobó que la segunda dosis incrementa significativamente la efectividad vacunal y disminuye la circulación del virus [384]. Se realizó además un análisis *post-hoc* de este estudio en el que se evidenció que tras la vacunación se produjo una potente respuesta de anticuerpos que se correlacionaba de forma clara con un descenso en la incidencia de varicela. Consideran los autores que, debido a que la respuesta inmune tras la vacunación es multifactorial, no es posible establecer un correlato absoluto de protección basado únicamente en el título de anticuerpos. Sin embargo, la concentración de estos anticuerpos específicos frente a varicela constituye un buen predictor de protección dada su relación inversa con la incidencia de enfermedad [385].

La duración de la inmunidad tras la vacunación no está bien establecida, y además puede estar condicionada por la circulación del virus de forma salvaje en la población produciéndose refuerzos externos [386]. Los estudios llevados a cabo en EE. UU., donde reúnen una experiencia de vacunación de más de 20 años formando parte de los programas de inmunización desde 1995 con una dosis, y desde 2007 con dos dosis, constatan una efectividad del 92 % con elevado impacto en términos de mortalidad, una reducción del 94 % en comparación con la era prevacunal y del 47 % tras la implementación de la segunda dosis. Igualmente comprueban que la protección de la vacunación con dos dosis se mantiene 14-15 años después [384,387,388]. Recientemente se han publicado los resultados de otro estudio europeo de la respuesta inmune y la eficacia de la vacuna 10 años después de su administración que indican persistencia de protección, al menos, durante 10 años en el 98 % de los casos [389].

El intervalo óptimo entre dosis no está claramente definido [390]. Las fichas técnicas recomiendan un intervalo mínimo de 4 semanas entre las dosis para las vacunas monocomponentes y de 4 semanas a 3 meses para las vacunas tetravíricas (3 meses mínimo cuando, eventualmente, la primera dosis de triple vírica se administra antes de los 12 meses de edad) [3]. Los intervalos cortos entre las dos dosis (1-3 meses) parecen ser más eficaces que los largos para prevenir fallos vacunales primarios y casos de varicela en vacunados (*breakthrough*) [382]. Sin embargo, el momento óptimo de administración de la segunda dosis depende de varios factores entre los que se incluyen la cobertura vacunal, la circulación del virus, y

[382] Bonanni P, *et al*. Primary versus secondary failure after varicella vaccination: implications for interval between 2 doses. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:e305-13.

[383] Marin M, *et al*. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56:1-10.

[384] Povey M, *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.

[385] Habib MA, *et al*. Correlation of protection against varicella in a randomized Phase III varicella-containing vaccine efficacy trial in healthy infants. Vaccine. 2021;39:3445-54.

[386] Rieck T, *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.

[387] Marin M, *et al*. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. Pediatrics. 2016;137:e20153741.

[388] Leung J, *et al*. Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era-United States, 1990-2016. Hum Vaccin Immunother. 2018;14:2460-3.

[389] Prymula R, *et al*. Ten-year follow-up on efficacy, immunogenicity and safety of two doses of a combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent varicella vaccine: Results from five East European countries. Vaccine. 2021;39:2643-51.

[390] ECDC. Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015.

los programas nacionales de vacunación, y este último factor es una decisión más política que científica [391].

En España están disponibles dos vacunas de varicela monocomponentes (V) (Varilrix y Varivax) y una vacuna combinada con triple vírica (SRPV) (ProQuad). Existe otra vacuna tetravalente, Priorix-tetra, no comercializada en nuestro país. Las vacunas SRPV tienen un perfil de efectividad y seguridad similar a la vacunación simultánea con las vacunas SRP y V por separado [392]. La administración de la primera dosis con la vacuna SRPV se asocia a un mayor riesgo de convulsiones febriles [393], por lo que la dosis inicial administrada a partir del año de edad se hace con vacuna monocomponente. La dosis de refuerzo con SRPV presenta un leve incremento no significativo del riesgo de convulsión febril, siendo ésta más frecuente en población con factores de riesgo [394].

En nuestro país, la Comunidad Autónoma de Navarra fue la primera en incorporar la vacuna frente a varicela en su calendario, en 2006. La efectividad de la vacuna fue del 96,8 % [IC 95 %: 96,3-97,2 %], con una disminución de un 88 % en la hospitalización por esta enfermedad [395]. Otras CC. AA. han ido incorporando la vacuna de forma sucesiva hasta su inclusión definitiva en el calendario recomendado por el Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad en 2016, con una pauta de dos dosis a los 12-15 meses y 3-4 años y vacunación de rescate a los susceptibles a los 12 años [396]. La primera comunidad autónoma en incorporar la vacuna tetravírica fue La Rioja en 2017, siendo ya nueve CC. AA las que la tienen introducida como segunda dosis en el año 2021 [397].

La inclusión de la vacunación en los calendarios en otros países europeos ha mostrado los mismos resultados de efectividad. Alemania incorpora una dosis en 2004 y dos dosis desde 2009, y obtiene una efectividad del 97,3 % [398]. En Italia, la efectividad frente a cualquier forma de enfermedad fue de un 98,8 %, siendo de un 99 % para prevenir la enfermedad grave [399].

En Europa se ha estimado que la varicela, en un contexto sin vacunación, causaría 5,5 millones de casos, unas 20 000 hospitalizaciones y 80 fallecimientos cada año [400], teniendo mayor riesgo los recién nacidos e inmunodeprimidos. A pesar de ello, actualmente, solo 12 países europeos (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 riesgo. En 9 de estos países (Alemania, Austria, Finlandia, Grecia, Italia, Letonia, Luxemburgo, Chipre y España) la vacunación forma parte del programa nacional de inmunización [390]. En los demás países se vacuna a los adolescentes (Bélgica), a grupos de riesgo (Reino Unido) o bien no hacen ninguna recomendación al respecto [380]. En Italia y Letonia tiene el carácter de

[391] Rafferty E, *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.

[392] Weinmann S, *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;38:5880-84.

[393] Klein NP, *et al*. Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. Pediatrics. 2010;126:e1-8.

[394] Gvozdenovic E, *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.

[395] García-Cenoz M, *et al*. Impact of universal two dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. Euro Surveill. 2013;18:pii=20552.

[396] 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.

[397] Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Calendarios de vacunación en España. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jun/2021.

[398] Rieck T, *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.

[399] Moretti F, *et al*. Ten years of vaccinovigilance in Italy: an overview of the pharmacovigilance datafrom 2008 to 2017. Sci Rep. 2020;10:14122.

[400] Riera-Montes M, *et al*. Estimation of the burden of varicela in Europe before the introduction of universal childhood immunization. BMC Infect Dis. 2017;17:353.

obligatoria [401,402]. Otros países, como Bélgica [403], Noruega [404], Reino Unido [405] y Suecia [406] continúan vigilando 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 del mundo como Argentina, Brasil, Colombia, México, EE. UU., Canadá, Japón o Australia [407,408,409].

No se ha objetivado desplazamiento de la enfermedad a la edad adulta, lo que constituía una de las dudas tras la inclusión de la vacunación de varicela en los calendarios [410,411]. No se ha demostrado tampoco un incremento en la incidencia de herpes zóster (HZ). Algunos estudios registraron un leve repunte de casos de HZ antes o de forma independiente a la vacunación en relación probablemente con cambios en las condiciones sanitarias de la población [412], pero en los países con vacunación sistemática no se ha constatado ningún impacto en la incidencia de HZ en adultos [392,413]. En España se ha publicado recientemente un estudio con los últimos datos recogidos de HZ, comprobándose un incremento de casos en población adulta, especialmente por encima de los 55 años. Consideran los autores que los cambios demográficos y la incorporación de la vacunación hacen necesario mantener una vigilancia epidemiológica estrecha [414].

Se han analizado diferentes modelos en los que se contemplan los distintos escenarios de reactivación del virus de forma endógena o exógena, y en ellos se demuestra el carácter protector de la vacunación para el desarrollo posterior de un HZ [415], 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 V [392]. En estudios observacionales se demuestra que el posible aumento de HZ ha sido menor del esperado desde la incorporación de la vacunación frente a varicela en los calendarios [415,416,417]. También existen estudios que muestran que la incidencia de HZ en niños vacunados de varicela es inferior a la incidencia tras la infección natural [418]. Hasta la fecha, no existe evidencia concluyente de que la vacunación contra la varicela tenga un impacto sustancial a nivel de

[401] Bozzola E, *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.

[402] Bechini A, *et al*. Childhood vaccination coverage in Europe: impact of different public health policies. Expert Rev Vaccines. 2019;18:693-701.

[403] Blumental S, *et al*. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. Arch Dis Child. 2016;101:16-22.

[404] Marchetti S, *et al*. Modeling the impact of combined vaccination programs against varicella and herpes zoster in Norway. Vaccine. 2018;36:1116-25.

[405] Amirthalingam G, *et al*. Should the UK introduce a universal childhood varicela vaccination programme? Arch Dis Child. 2016;101:2-3.

[406] Widgren K, *et al*. The burden of chickenpox disease in Sweden. BMC Infect Dis. 2016;16:666.

[407] Quinn HE, *et al*. Varicella vaccine effectiveness over 10 years in Australia; moderate protection from 1-dose program. J Infect. 2019;78:220-5.

[408] Andrade AL, *et al*. Varicella Study Group. Single dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: A case-control study. Vaccine. 2018;36:479-83.

[409] Barrenechea GG, *et al*. Evaluation of impact of one dose varicella vaccine on the incidence of chickenpox in Argentina. Vaccine. 2020;38:330-5.

[410] Lopez AS, *et al*. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program - United States, 2005-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:902-5.

[411] Bialek SR, *et al*. Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology. Pediatrics. 2013;132:e1134-40.

[412] Varela FH, *et al*. Global impact of varicella vaccination programs. Hum Vaccin Immunother. 2019;15:645-57.

[413] Hales CM, *et al*. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. Ann Intern Med. 2013;159:739-45.

[414] Masa J, *et al*. Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España. Rev Esp Salud Pública. 2021;95:e202106088.

[415] Sauboin C, *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.

[416] Wolfson LJ, *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.

[417] Valente N, *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.

[418] Weinmann S, *et al*. Incidence of Herpes Zoster among Children: 2003-2014. Pediatrics. 2019;144:e20182917.

población sobre el HZ en grupos de edad no vacunados [416,419,420].

La vacuna frente al zóster en el adulto es, junto con la vacunación de varicela, una medida de protección mayor en una población cada vez más envejecida [421]. También se está intentando desarrollar vacunas para pacientes inmunodeprimidos [422]. 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 es la varicela [423,424].

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

[419] 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.

[420] Harder T, *et al*. 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.

[421] Levin MJ, *et al*. Adjuvanted Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine. Clin Infect Dis. 2020;70:1509-15.

[422] Ilyas S, *et al*. Preventing Varicella-Zoster: Advances With the Recombinant Zoster Vaccine. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa274.

[423] Faust SN, *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.

[424] Marin M, *et al*. Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review. Pediatrics. 2019;144:e20191305.

VACUNACIÓN FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

Recomendación 2022

El CAV-AEP recomienda la vacunación sistemática universal frente al virus del papiloma humano (VPH) tanto en chicas como en chicos, preferentemente a los 11-12 años, siendo importante que se administre antes del inicio de las relaciones sexuales, para prevenir la enfermedad oncológica y la carga de la enfermedad no oncológica relacionada con este virus. Así mismo, se recomienda también la vacunación de rescate y de las personas incluidas en grupos de riesgo.

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.

En Europa 21 países recomiendan la vacunación en varones y en 15 está financiada [425] y a nivel mundial, son 42 los que la incluyen o la van a incluir [426,427,428,429]. La inmunogenicidad y seguridad es similar a la obtenida en mujeres [430].

En España, el CAV-AEP recomienda que la vacunación sistemática en las diferentes CC. AA. se realice con el preparado elegido en cada una de ellas (VPH2 en 4 CC. AA. y VPH9 en el resto).

Infección por VPH y cáncer

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 cuello [426].

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 éstas en los países de medio y bajo índice de desarrollo humano [431]. En Suecia, los datos del registro nacional de neoplasias muestran que el 70 % de los cánceres de cuello uterino invasores diagnosticados en personas de 30 años o menos están asociados con los tipos 16 o 18 del VPH, aunque puede haber diferencias en la distribución de los tipos de VPH por edad entre mujeres jóvenes y adultas [432].

En cuanto a los otros tipos de cáncer relacionados con VPH, el 84 % de los casos de cáncer de ano y sus lesiones precancerosas y el 47 % del cáncer de pene, están relacionados con la infección por VPH, siendo los tipos 16 y 18 los responsables en más del 95 % de los casos [433].

En cuanto el cáncer de cabeza y cuello es en la actualidad una patología en 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

[425] Bonanni P, *et al*. The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018-2019). Expert Rev Vaccines. 2020;19:1073-83.

[426] Takla A, *et al*. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61:1170-86.

[427] American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Adolescent Health Care and Immunization Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group: Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee opinion, number 809. Obstet Gynecol. 2020;136:e15-21.

[428] Katz J. The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC) in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry J Oral Pathol Med. 2021;50:47-51.

[429] ECDC. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm: ECDC; 2020.

[430] Harder T, *et al*. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: A systematic review. BMC Med. 2018;16:110.

[431] de Sanjose S, *et al*. HPV vaccines can be the hallmark of cancer prevention. Lancet. 2019;394:450-1.

[432] Lei J, *et al*. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020;383:1340-8.

[433] Forman D, *et al*. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30(Suppl 5):F12-23.

frecuente en países como EE. UU. [434], y parece que el VPH podría tener un papel cada vez más prevalente, mayor incluso que el 20-30 % que se estimaba hasta hace unos años [435]. En algún estudio se observa como la mitad del cáncer de laringe puede estar relacionado con el VPH [436]. Los datos más recientes publicados han sido del 2020 [437,438].

Por último, existen datos basados en el ADN viral, aún muy precoces que la infección por VPH, especialmente la infección por VPH-16 y VPH-18, parece aumentar el riesgo de cáncer de pulmón [439] y el VPH-16 el de cáncer de próstata [440].

Vacunación frente al VPH

En junio de 2006 la Food and Drugs Administration (FDA) de EE. UU. autorizó la primera vacuna frente al VPH, la cuadrivalente (VPH4), que también fue autorizada en Europa en septiembre del mismo año por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En septiembre del año siguiente (2007) la EMA autorizó la vacuna bivalente (VPH2). En abril del 2009, la OMS recomendó la vacunación sistemática frente al VPH y en octubre del mismo año la FDA autorizó la vacuna VPH2. En diciembre de 2014, EE. UU. aprobó el uso de la vacuna nonavalente (VPH9), mientras que la EMA hizo lo propio en junio del año siguiente (2015). En diciembre del 2020, 107 (55 %) de los 194 Estados miembros de la OMS habían introducido la vacuna VPH [441].

La introducción a nivel mundial en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes hace ya más de 15 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 este período de más de una década, han sido muchas las evidencias que confirman lo esperado [442].

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 +]) [432,442,443,444].

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 VPH2 y VPH4 en chicas y hasta de 10 años en chicos con la vacuna

[434] Van Dyne EA, *et al*. Trends in human papillomavirus-associated cancers - United States, 1999-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67:918-24.

[435] Serrano B, *et al*. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:14-26.

[436] Palacios-Saucedo GC, *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.

[437] Mena M, *et al*. Epidemiology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in a classically low-burden region of southern Europe. Sci Rep. 2020;10:13219.

[438] Mena M, *et al*. Might Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in Healthy Individuals Explain Differences in HPV-Attributable Fractions in Oropharyngeal Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis. 2019;219:1574-85.

[439] Xiong WM, *et al*. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:96419-32.

[440] Russo GI, *et al*. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Aging Male. 2020;23:132-8.

[441] Bruni L, *et al*. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019 Prev Med. 2021;144:106399.

[442] Drolet M, *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.

[443] Garland SM, *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.

[444] Steben M, *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.

VPH4 [443,445,446,447,448] se van uniendo los datos de efectividad positivos comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento [443,444,449,450]. Asimismo ya existen datos de inmunogenicidad y efectividad a 8 años con la vacuna VPH9 tanto para chicos y chicas de 9-15 años [451] como para mujeres de 16-26 años [452].

El 17 de noviembre de 2020, la OMS y también el ECDC, anunciaron 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 puedan 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 [453].

En España las vacunas autorizadas actualmente para su uso en ambos sexos contienen 2 (VPH2) o 9 (VPH9) genotipos. Ambas protegen frente al cáncer de cérvix y lesiones preneoplásicas relacionadas con VPH, aunque VPH9 es la que ofrece mayor cobertura directa frente al cáncer cervical (90 %) y proporciona una prevención potencial del 85-95 % de los cánceres de vulva, vagina y ano relacionados con este virus y solo esta vacuna protege frente a las verrugas genitales [3].

En España, la cobertura media de vacunación frente al VPH en chicas adolescentes en 2020 (es del 91,9 % para la primera dosis y el 82,4 % para la segunda. La cobertura entre las comunidades autónomas es muy heterogénea, variando para la primera dosis entre el 89,0 % de la Comunidad Valenciana al 99,9 % de Galicia. Para la segunda dosis oscila entre el 55,2 % de Ceuta, 77,2 % de Comunidad Valenciana, 77,6 % de Madrid hasta el 94,2 % de Navarra o el 94,9 % de La Rioja. Aragón, Baleares, Canarias y Castilla y León no han ofrecido datos [454].

A pesar de que las vacunas frente al VPH son extremadamente seguras, con un balance beneficio/riesgo muy favorable, las coberturas en muchas CC. AA. de nuestro país continúan siendo inferiores a las de otras vacunas sistemáticas, situación que implica un esfuerzo por mejorarlas.

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

A pesar de que hay numerosos datos sobre protección cruzada de VPH2 y VPH4, no hay uniformidad en

[445] Naud PS, *et al*. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years postvaccination. Hum Vaccin Immunother. 2014;10:2147-62.

[446] Petrosky E, *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.

[447] Markowitz LE, *et al*. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-05):1-30.

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

[449] Luckett R, *et al*. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. Hum Vaccin Immunother. 2016;12:1332-42.

[450] Machalek DA, *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.

[451] Olsson SE, *et al*. Inmunogenicidad, efectividad y seguridad a largo plazo de la vacuna contra el virus del papiloma humano nueve valente en niñas y niños de 9 a 15 años de edad: análisis intermedio después de 8 años de seguimiento. Papillomavirus Res. 2020;10:100203.

[452] Kjaer S, *et al*. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. Hum Vaccin Immunother. 2021;17:943-9.

[453] WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Nov/2020 [consultado 30/dic de 2021].

[454] Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación 2019. Tabla 11.

cuanto a la medición de anticuerpos circulantes y por lo tanto es muy difícil comparar los resultados de los diferentes estudios realizados [455]. A pesar de ello, la protección de grupo se ha demostrado en estudios que han evaluado la prevalencia del VPH en hombres antes y después de la vacunación con un programa de inmunización solo para mujeres, así como en mujeres no vacunadas [456,457]. Frente a lesiones preneoplásicas (CIN 2+ y adenocarcinoma in situ) por VPH-31, se observa una eficacia del 87,5 % (IC 95 %: 68,3-96,19) con la vacuna bivalente y del 70 % (IC 95 %: 32-88) con la vacuna tetravalente [3]. La VPH2, además, muestra una eficacia protectora para lesión CIN 2+ del 68,3 % (IC 95 %: 39,7-84,4) para VPH-33 y del 81,9% (IC 17.0-98.1) para VPH-45 [3].

En Escocia, se ha comprobado una efectividad significativa frente a la infección por esos tres tipos durante los primeros 7 años de la vacunación sistemática [458], evidenciando ese efecto de protección cruzada [458,459]. En Países Bajos se ha demostrado protección cruzada frente a VPH 45/35/31/52 (35 %) [460]. 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 %, respectivamente [461]. En Galicia, con coberturas vacunales que no superaban el 60 %, se observó una efectividad total del 83 % (IC 95 %: 46-94) y del 84 % (IC 95 %: 54-94), para VPH-31 y 45, respectivamente [462].

En otro estudio se demostró que hay protección cruzada frente a genotipos filogenéticamente relacionados con el genotipo 16 (VPH 31, 33, 35, 52, 58) incluido en la vacuna VPH4, 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 VPH4 [463].

En una revisión sistemática y metaanálisis 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 chicas de 13 a 19 años vacunadas con VPH2 o VPH4, aunque no diferencia por vacunas [442].

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 58 [464].

En Costa Rica, tras 11 años del programa de vacunación frente a VPH con VPH2 hubo una efectividad para VPH-31/33/45 del 48,7 % (IC 95%: 20,8-66,8 %) [465,466].

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

[455] Stanley M, *et al*. Systematic literature review of neutralizing antibody immune responses to non-vaccine targeted high-risk HPV types induced by the bivalent and the quadrivalent vaccines. Vaccine. 2021;39:2214-23.

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

[457] Joura EA, *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.

[458] Kavanagh 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.

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

[460] Woestenberg PJ, *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.

[461] Kudo R, *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.

[462] Purriños-Hermida MJ, *et al*. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. PLoS One. 2018;13:e0201653.

[463] Covert C, *et al*. Evidence for crossprotection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction. Hum Vaccin Immunother. 2019;15:1962-9.

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

[465] Tsang SH, *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.

[466] Mesher M, *et al*. The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010–2016. J Infect Dis. 2018;218:911-21.

protección a largo plazo con genotipos no incluidos en la vacuna [467].

Efectividad

Efectividad sobre la infección por VPH

Los datos de efectividad poblacional publicados siguen confirmando los excelentes datos ya conocidos de los ensayos clínicos con las tres vacunas [468,469] y tenemos 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 [452,470,471].

En una revisión sistemática y metaanálisis se valoraron los datos actualizados sobre la efectividad de las vacunas bivalente y tetravalente, según los estudios publicados entre 2014 y 2018 [442], 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).

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 [443,472], incluso cierto grado de protección cruzada frente a los tipos 31, 33 y 45 con la VPH2 [472]. En el estudio danés con VPH2, 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) [473].

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 grupo [474].

En nuestro país se sigue confirmando el impacto de la vacunación sobre la infección por genotipos incluidos en las vacunas [475] observándose un mayor impacto a mayor cobertura y cuando se establece rescate a otras poblaciones [476].

Efectividad sobre las lesiones cervicales de alto grado provocadas por VPH

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

[467] Kjaer SK, *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.

[468] Arbyn M, *et al*. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. Expert Rev Vaccines. 2018;17:1085-91.

[469] Arbyn M, *et al*. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD009069.

[470] Shiko Y, *et al*. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. BMC Infect Dis. 2020;20:808.

[471] Olsson SE, *et al*. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of ninevalent 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.

[472] Cameron RL, *et al*. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009- 2013. Emerg Infect Dis. 2016;22:56-64.

[473] Donken R, *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.

[474] Markowitz LE, *et al*. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. Vaccine. 2019;37:3918-24.

[475] Brotons M, *et al*. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. Prev Med. 2020;138:106166.

[476] Brotherton JM, *et al*. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. Cancer Causes Control. 2015;26:953-4.

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 vacunadas [443]. 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 VPH4 [476]. La vacunación con VPH2 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 Escocia [477]. 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 [468,469,478]. Estos datos se confirman con los resultados de la vacunación de las preadolescentes en Escocia con la vacuna bivalente [477], 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 la revisión sistemática y metaanálisis citada anteriormente donde se valoran los datos actualizados sobre la efectividad de las vacunas bivalente y tetravalente, según los estudios publicados entre 2014 y 2018 [442], y 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.

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.

Efectividad sobre las verrugas genitales producidas por VPH

En la revisión sistemática y metaanálisis de Drolet[442] citada anteriormente se valoran los datos actualizados sobre la efectividad de las vacunas bivalente y tetravalente, según los estudios publicados entre 2014 y 2018, mostrando una sólida evidencia del impacto sustancial de los programas de vacunación frente al VPH en 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 del diagnóstico de verrugas anogenitales, tanto en hombres como en mujeres. Se observa un descenso significativo tanto en 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 chicas 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.

Con el mismo escenario, el preparado VPH4 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 [479,480]. Un reciente metaanálisis muestra los resultados del impacto según los datos de 8 ensayos clínicos, con una reducción similar al resto de estudios publicados [481].

Efectividad sobre la papilomatosis respiratoria recurrente producida por VPH

En Australia, se ha demostrado por primera vez una reducción significativa de la papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil desde la introducción de la

[477] Pollock KG, *et al*. Reduction of lowand high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. Br J Cancer. 2014;111:1824-30.

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

[479] Ali H, *et al*. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ. 2013;346:f2032.

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

[481] Lukács A, *et al*. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a metaanalysis. BMC Public Health. 2020;20:691.

vacunación frente al VPH [482]. Sugieren lo mismo los datos publicados en EE. UU. [483].

Efectividad sobre el cáncer de cérvix relacionado con el VPH

Recientemente se han publicado 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 ratio de la tasa de incidencia de la población vacunada frente a la población no vacunada fue de 0,51 (IC95 %: 0,32 a 0,82) y después de un ajuste adicional para otras covariables, la tasa de incidencia fue de 0,37 (IC95 %: 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 % [432].

Más recientemente también hay datos favorables sobre el impacto de la vacunación frente cáncer cervical en EE. UU. [484], en Dinamarca [485], Finlandia [486] y por último en Reino Unido [487].

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 cervical [486].

En países como Australia, se prevé la eliminación del cáncer de cuello de útero para dentro de 20 años [488]. 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 Australia y en base a un modelo dinámico multifactorial 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) [488,489]. Según todos estos datos, 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.

Efectividad según coberturas vacunales

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 incluidos [435,490].

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 cuantificadas [435].

Diferentes estudios muestran que los varones tienen un mayor riesgo de infección y de ciertos cánceres relacionados con el VPH. Del 20-30 % de los

---

[482] Novakovic D, *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.

[483] Meites E, *et al*. Significant Declines in Juvenile-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Following Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Introduction in the United States. Clin Infect Dis. 2021;73:885-90.

[484] Mix JM, *et al*. Assessing Impact of HPV Vaccination on Cervical Cancer Incidence among Women Aged 15–29 Years in the United States, 1999-2017: An Ecologic Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021;30:30-7.

[485] Kjaer SJ, *et al*. Real-world Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst. 2021;113:1329-35.

[486] Luostarinen T, *et al*. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int. J Cancer. 2018;142:2186-7.

[487] Falcaro M, *et al*. Vacination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet. 2021;398:2084-92.

[488] Hall MT, *et al*. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. Lancet Public Health. 2019;4:e19-27.

[489] Hall MT, *et al*. Cancer elimination thresholds: one size does not fit all - Authors' reply. Lancet Public Health. 2019;4:e87.

[490] Man I, *et al*. Human papillomavirus genotype replacement: still too early to tell? J Infect Dis. 2021;224:481-91.

carcinomas de orofaringe y 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 oncogénico [491]. En España, la incidencia en varones adultos jóvenes se sitúa en torno al 35 %, no observándose diferencias entre varones menores y mayores de 35 años [492]. En un estudio retrospectivo de cohorte de cáncer orofaríngeo primario diagnosticado entre 1991 y 2016 en 4 hospitales de Barcelona, se mostró un claro aumento del riesgo de este cáncer en el periodo más reciente de 2012-2016, con un aumento del riesgo del 30 %, probablemente relacionado con un aumento en el número de parejas sexuales y a un cambio en el tipo de prácticas sexuales [437,438].

Por otro lado, 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 masculino [493]. 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 cuello [493].

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 [494,495], y algunos estudios han sugerido que la vacunación contra el VPH podría proteger contra la progresión de los cánceres orales, ya que las vacunas VPH pueden inhibir eficazmente la infección por el VPH [496].

En octubre de 2020 la vacuna VPH9 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 patologías. Un estudio de efectividad realizado tras la administración de vacuna VPH2 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 % (IC95 %: 47,3-94,1), 75,3 % (IC95 %: 12,7-93,0) y 69,9 % (IC95 %: 29,6-87,1), respectivamente, en un periodo de 6 años [497].

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 VPH4 en adolescentes y mujeres de hasta 26 años, con una cobertura del 75 % con 3 dosis, se observó rápidamente una reducción de hasta el 80 % de las verrugas genitales en varones menores de 30 años en el año 2011 [479]. Sin embargo, en algunos países europeos no se ha podido demostrar este efecto en varones con la vacunación sistemática con VPH4 de las mujeres [498]. Esta discrepancia puede ser explicada porque, mientras que en Australia hay una menor movilidad de las personas y menor inmigración, en Europa la movilidad poblacional es mucho mayor, por lo que el contacto con mujeres no vacunadas

[491] Rodríguez-Álvarez MI, *et al*. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and MetaAnalysis. Int J Environ Res Public Health. 2018;15.pii:E2210.

[492] Álvarez-Argüelles ME, *et al*. Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. PLoS One. 2013;8:e54375.

[493] Hartwig S, *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.

[494] Lehtinen T, *et al*. Human papillomavirus (HPV) prevalence in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination. J Infect Dis. 2017;216:966-8.

[495] Harder T, *et al*. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. BMC Med. 2018;16:110.

[496] Schlecht NF, *et al*. Risk of oral human papillomavirus infection among sexually active female adolescents receiving the quadrivalent vaccine. JAMA Netw Open. 2019;2:e1914031.

[497] Lehtinen M, *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.

[498] Vänskä S, *et al*. Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied. J Infect Dis. 2020;222:948-56.

procedentes de otros países es superior [499]. 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 femenina [500].

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 países [501], 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 VPH [502]. 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 VPH-16, de la población general [503].

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 políticos [504].

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 9. La vacuna para esta recomendación debería ser preferentemente VPH9, con la que hay amplia experiencia en varones tanto en ensayos clínicos como en calendarios oficiales [505]. Por extrapolación de datos con la vacuna VPH4, la vacuna VPH2 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 chicos [505].

A nivel mundial, en 2020, 40 países (37,38 %) de 107 países con programas de vacunación VPH, incluyen al varón, aunque luego la cobertura vacunal mundial en el varón es del 4 %. Entre estos países se encuentran Estados Unidos, Canadá, Chile, Panamá, Uruguay, Argentina, Brasil, República Dominicana, varios países europeos, Australia y Nueva Zelanda [441].

En Europa, a 31 de de enero de 2020, 21 países de 53 recomiendan la vacunación en el varón, aunque solo 15 países financian enteramente la vacunación: Alemania, Italia, Reino Unido, Dinamarca, Noruega, Rep. Checa, Eslovaquia, Irlanda, Croacia, Israel, Austria, Bélgica, Luxemburgo, Suiza y Turkmenistan [425].

Los países que tienen más experiencia al respecto son EE. UU. (desde 2010), Canadá (2012) y Australia (2013). En los próximos años se conocerá mejor la efectividad poblacional real con la vacunación de ambos sexos. EE. UU., país con mayor experiencia, cuenta aún con bajas coberturas en varones (<40 %) para poder extraer conclusiones [506].

Seguridad

Tras más de 300 millones de dosis administradas en el mundo, múltiples estudios [507,508] 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

[499] Stanley M, *et al*. HPV vaccination. What about the boys? BMJ. 2014;349:g4783.

[500] Datta S, *et al*. Assessing the costeffectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. BMC Infect Dis. 2019;19:552.

[501] McGrath L, *et al*. Human papillomavirus vaccine uptake among young gay and bisexual men who have sex with men with a timelimited targeted vaccination programme through sexual health clinics in Melbourne in 2017. Sex Transm Infect. 2019;95:181-6.

[502] Elfström KM, *et al*. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catchup Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. J Infect Dis. 2016;213:199-205.

[503] Lehtinen M, *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.

[504] Powell N, *et al*. Gender-neutral vaccination against HPV. BMJ. 2018;362:k3837.

[505] CAV-AEP. Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; dic/2021 [consultado 30/dic de 2021].

[506] Lewis RM, *et al*. Human papillomavirus vaccination coverage among females and males, National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2016. Vaccine. 2018;36:2567-73.

[507] Gee J, *et al*. Risk of Guillain- Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink. Vaccine. 2017;35:5756-8.

[508] Bi D, *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.

continúan apoyando la vacunación sin reticencias [509]. Los datos derivados de las revisiones de los ensayos clínicos concluyen que son vacunas muy seguras en ambos sexos [468,469]. 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 periodos de tendencia observados para las niñas de 14 a 15 años, habiéndose comunicado en su mayoría efectos adversos leves [510]. Se ha descartado la asociación de estas vacunas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neurológicas, tanto en metaanálisis de ensayos clínicos [511] como con datos de origen poblacional en países con vacunación sistemática [512,513,514,515,516,517,518].

Un metaanálisis con 11 estudios descartó la asociación de la vacunación con las enfermedades desmielinizantes [518]. 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 VPH4, no se observó ningún tipo de asociación con la aparición de las 18 principales enfermedades autoinmunes, incluyendo las de tipo neurológico y reumatoide [519]. 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 VPH4, se demostró la falta de asociación entre el empleo de esta vacuna y el desarrollo de esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes [515]. En el Reino Unido, también se descartó la aparición de enfermedades autoinmunes y desmielinizantes en el año siguiente a la vacunación con el preparado VPH2 en mujeres entre 9 y 25 años [516]. También se excluyó la asociación de síndrome de Guillain-Barré con la VPH4 en chicos y chicas vacunadas de 9 a 26 años en EE. UU., con un registro de más de dos millones de dosis [507]. Otro estudio retrospectivo de cohortes realizado también en EE. UU. sobre una población de más de 900 000 personas, concluye que no hay riesgo a largo plazo de desarrollar una diabetes tipo 1 tras recibir la vacuna VPH, lo que es consistente con otros estudios que analizaron la misma hipótesis [520]. Un estudio de cohorte, que incluyó a casi 1 millón de niñas, después de la vacunación con VPH4 mostró que no se identificaron EA graves, como EA autoinmunitarios, neurológicos y tromboembólicos venosos, en comparación con las tasas de antecedentes [521]. 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 raras [522].

En la actualidad ya disponemos de nuevos datos de seguridad que se van ampliando para la vacuna VPH9, en los que no se detectan problemas de seguridad

[509] WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. Weekly Epidemiol Record. 2017;92:241-68.

[510] Egoavil CM, *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.

[511] Genovese C, *et al*. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta- analysis of the literature. J Prev Med Hyg. 2018;59:E194-9.

[512] Vichnin M, *et al*. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:983-91.

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

[514] Deceuninck G, *et al*. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. Expert Rev Vaccines. 2018;13:1-4.

[515] Scheller NM, *et al*. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015;313:54-61.

[516] Willame C, *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.

[517] Suragh TA, *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.

[518] Mouchet J, *et al*. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2018;132:108-18.

[519] Chao C, *et al*. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 2012;271:193-203.

[520] Klein N, *et al*. Long-term risk of developing type 1 diabetes after HPV vaccination in males and females. Vaccine. 2019;37:1938-44.

[521] Arnheim-Dahlström L, *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.

[522] Willame C, *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.

nuevos o inesperados ni patrones de notificación de EA clínicamente importantes. El perfil de seguridad de VPH9 es consistente con los datos de los ensayos previos a su comercialización y de los datos de seguridad posteriores de su predecesora, la vacuna VPH4.

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 se recomienda la pauta de 3 dosis, incluso en menores de 14-15 años [509,523,524].

Puede administrarse a partir de los 9 años con el objetivo de alcanzar el mayor beneficio al administrarse antes de las primeras relaciones sexuales y conseguir la mayor cobertura vacunal posible, además de evitar efectos adversos como el síncope. En España, el Principado de Asturias, acorde a las indicaciones de ficha técnica, decidió en 2019 adelantar aún más la edad de vacunación a los 10 años con el objeto de mejorar las coberturas vacunales y evitar los síncopes propios de la adolescencia [525]. 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 y aumentar la probabilidad de completar las series de vacunación, además de generar una respuesta inmune más potente [526]. De hecho, investigaciones recientes en EE. UU. apuntan a que más padres son favorables a la vacunación si esta comienza a los 9 o 10 años [527].

En España las vacunas autorizadas para su uso en ambos sexos contienen 2 (VPH2) o 9 genotipos (VPH9). La posología aprobada actualmente para las vacunas frente al VPH es la que se expone en la Tabla 10 [505].

Con relación a la VPH2, la 2.ª dosis puede administrarse entre 1 y 2,5 meses después de la primera, y la 3.ª dosis entre 5 y 12 meses tras la primera [505].

En cuanto a la VPH9, 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 período máximo de 1 año. Aunque, de todas formas, a pesar de lo que plantean las fichas técnicas, se debe seguir el axioma “dosis puesta, dosis que cuenta” y aunque haya pasado más de 1 año, no será necesario reiniciar la pauta [505]. Los sujetos vacunados previamente con VPH4 (actualmente no comercializada en España) pueden ser vacunados con un régimen de dos-tres dosis de VPH9 en función de su edad [528].

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 sistemáticos [529]. Los resultados estarán disponibles en varios años, y los datos más necesarios serán respecto a la eficacia y duración de la protección de esta pauta con una dosis única [530], aunque parece plausible en base a pruebas inmunológicas, post-hoc y datos observacionales consistentes que muestran un efecto

[523] Meites E, *et al*. 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.

[524] 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, julio 2018 [consultado 30/dic de de 2021].

[525] 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 2021].

[526] Saslow D, *et al*. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. CA Cancer J Clin. 2020;70:274-80.

[527] Biancarelli DM, *et al*. Provider Experience Recommending HPV Vaccination Before Age 11 Years. J Pediatr. 2020;217:92-7.

[528] Bosch FX, *et al*. Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017. Semergen. 2017;43:265-76.

[529] Markowitz LE, *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.

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

protector significativo de menos de tres dosis [531]. 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 cobertura [476]. 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 dosis [532]. En un ensayo clínico realizado en Quebec, se ha evaluado la inmunogenicidad y seguridad de dos dosis de la vacuna VPH9 frente a una dosis de VPH9 seguida de una dosis de vacuna VPH2. 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 VPH sugieren que la protección podría lograrse independientemente del programa utilizado [533]. 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 dosis [534].

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 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 tarde [535].

Vacuna VPH nonavalente

La vacuna frente al VPH de 9 tipos (6/11/16/18/31/33/45/52/58) (VPH9) es una vacuna con una adecuada inmunogenicidad, que se mantiene durante un periodo de, al menos, 8 años en los estudios publicados [536]. 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 [537,538]. En la Tabla 10, se expone la pauta aprobada para esta vacuna [505].

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 %) [539]. Como ya se ha comentado anteriormente, en EE. UU. la ficha técnica de la vacuna VPH9 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 VPH9 en sus programas de vacunación para ambos sexos [523,540]. Esta política vacunal se ha extendido a

[531] Stanley M, *et al*. HPV single-dose vaccination: impact potential, evidence base and further evaluation. Vaccine. 2018;36(32Pt A):4759-60.

[532] Johnson Jones ML, *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.

[533] Gilca V, *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.

[534] Pasmans H, *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.

[535] Whitworth H, *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 form clinical trials. Vaccine. 2020;38:1302-14.

[536] Guevara A, *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.

[537] Costa APF, *et al*. Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: A meta-analysis of randomized trials. J Immunol Res. 2017;2017:3736201.

[538] Luxembourg A, *et al*. 9-valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. Expert Rev Vaccines. 2017;16:1119-39.

[539] Lopez N, *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.

[540] Patel C, *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.

países europeos como Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca y Reino Unido, entre otros. En España, doce CC. AA., Andalucía, Aragón, Asturias (2021), Baleares, Canarias, Castilla La Mancha (2021), Castilla León, Cataluña, Extremadura (2021), Galicia, Navarra y País Vasco, así como la cuidad autónoma de Melilla, ya administran VPH9 a las chicas de entre 10 y 12 años. También se administra la vacuna nonavalente para grupos de riesgo en Murcia y Comunidad Valenciana.

A priori, los datos de coste-efectividad parecen favorables para la introducción de esta vacuna en todo el territorio nacional [539]. En personas previamente vacunadas con VPH2 o VPH4 se puede plantear la revacunación con esta nueva vacuna [446], situación para la que actualmente solo existen recomendaciones de expertos [528,541].

Se han publicado recientemente por los CDC los datos de seguridad de la VPH9, analizando el VAERS y el Vaccine Safety Datalink, no habiendo encontrado problemas de seguridad relevantes [542,543].

El ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) ha publicado en 2020 una guía con orientaciones sobre la vacunación frente al 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 rentable [544].

[541] Van Damme P, *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.

[542] Shimabukuro TT, *et al*. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics. 2019;144(6):e20191791.

[543] Donahue JG, *et al*. Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics. 2019;144:e20191808.

[544] 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 2021].

TABLA 9 **Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones** [505]		
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
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: • 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

TABLA 9 Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones [505]		
		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 2 vacunas* frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad Hay 42 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, Eslovenia, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Portugal, Serbia, Suecia, Suiza y Reino Unido

TABLA 10 Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9 (fichas técnicas de Cervarix, Gardasil* y Gardasil 9) [505]		
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)**
• 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	Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis: • 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 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año**	Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis: • 2 dosis: 0 y 6 meses. La 2ª dosis debe administrarse entre 5-13 meses después de la 1ª; si se administra antes de 5 meses es preciso administrar una 3ª dosis • Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año**
Personas de 15 años en adelante	**Personas de 14 años en adelante**	**Personas de 15 años en adelante**
• Tres dosis: 0, 1 y 6 meses • Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la 2ª dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la 1.ª y la 3ª dosis entre 5 y 12	• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses • La 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª	• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses • La 2ª dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1ª y la 3ª, al menos, 3 meses después de la 2ª

TABLA 10 **Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9 (fichas técnicas de Cervarix, Gardasil* y Gardasil 9)** [505]		
VPH-2 (Cervarix)	**VPH-4 (Gardasil)***	**VPH-9 (Gardasil 9)**
meses después de la primera dosis	• Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año**	• Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año**
* Gardasil (VPH-4): no comercializada en España, aunque alguna comunidad autónoma podrá disponer de ella por efecto de concursos de compra previos ** 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		

VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-CoV-2

Recomendación 2022

Recomendación de vacunación frente al SARS-CoV-2 a partir de los 5 años de edad.

El Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda la vacunación frente al SARS-CoV-2 de todos los niños, siempre que haya una vacuna aprobada para su edad. Esta recomendación contempla todos los efectos, tanto directos como indirectos, que la pandemia de la COVID-19 ha tenido sobre la salud y el bienestar de los niños, con objeto de establecer el balance de riesgos/beneficios de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en este grupo de edad.

Los beneficios de la vacunación se resumen en los siguientes puntos: 1) protección individual del niño frente a esta enfermedad; 2) conseguir y mantener espacios educativos seguros, que permitan la normalización de la escolarización y las relaciones interpersonales de los niños; 3) lograr la protección de grupo; 4) disminuir la circulación del SARS-COV2 y la aparición de nuevas variantes y 5) porque no sería justo privar a la población infantil del beneficio que aporta la vacunación, del que ya gozan los mayores de 12 años (aunque los objetivos en términos de salud sean diferentes).

La carga global de enfermedad por SARS-CoV-2 en los niños es difícil de estimar. Los estudios de seroprevalencia en Europa demuestran que entre un 15 y un 31 % de los niños menores de 12 años se han infectado por el SARS-CoV-2, con una tendencia creciente de la incidencia en los últimos meses [545]. Sin embargo, estas cifras podrían estar infravaloradas, ya que hasta casi un cuarto de los infectados no seroconvierte [546]. De hecho, en Europa, la incidencia de las infecciones por SARS-CoV-2 está aumentando en los niños más que en cualquier otra edad [547].

Los estudios llevados a cabo en 2020 llegaron a la conclusión que los niños eran menos susceptibles a la infección que los adultos, pero esto pudo deberse a diferentes sesgos, entre ellos la menor disponibilidad de los tests para detectar el SARS-CoV-2, y su utilización preferencial en los adultos [545]. En la actualidad, toda la evidencia apunta a que la susceptibilidad de los niños a la infección es similar a la de los adultos [546]. La mayoría de los estudios realizados en 2021, especialmente aquellos que llevan a cabo el escrutinio seriado de la infección, independientemente de si hay o no síntomas, demuestran que la susceptibilidad a la infección no difiere de forma significativa en los grupos de edad [545,548,549]. En cualquier caso, es difícil conocer con exactitud el número de infecciones por SARS-CoV2 en los niños, dado que hasta un 50 % de las mismas pueden ser asintomáticas [545,549,550,551].

La gravedad de la enfermedad es mucho menor en los niños que en los adultos [547]. Cuando la letalidad se calcula sobre el total de niños con infección por SARS-CoV-2 es extraordinariamente baja, oscilando entre 5 y 10 por 100 000 infectados [547,552]. Estas tasas podrían ser incluso más bajas, dado el elevado porcentaje de

[545] ECDC. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA. 1 June 2021. Stockholm: ECDC; 2021.

[546] Tagarro A, *et al*. Dynamics of Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction and Serologic Test Results in Children with SARS-CoV-2 Infection. J Pediatr. 2021, 25/sep. DOI: 10.1016 / j.jpeds.2021.09.029.

[547] ECDC. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update. 8 July 2021. Stockholm: ECDC; 2021.

[548] Willeit P, *et al*. Prevalence of RT-qPCR-detected SARS-CoV-2 infection at schools: First results from the Austrian School-SARS-CoV-2 prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021, 5/Jun. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100086.

[549] Dawood FS, *et al*. Incidence Rates, Household Infection Risk, and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infection among Children and Adults in Utah and New York City, New York. JAMA Pediatr. 2021 Oct 8:e214217. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.4217.

[550] Davies NG, *et al*. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nat Med. 2020;26:1205-11.

[551] Soriano-Arandes A, *et al*. Household Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Transmission and Children: A Network Prospective Study. Clin Infect Dis. 2021;73:e1261-9.

[552] Smith C, *et al*. Deaths in children and young people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. Nat Med. 2021, 11/Nov. doi: 10.1038/s41591-021-01578-1.

infecciones asintomáticas en los niños que no se diagnostican. Hasta ahora, la escasa gravedad de la COVID-19 en los niños se ha mantenido para todas las variantes, incluida la delta [545]. En España, la tasa de hospitalizaciones en los niños es 4-6 por mil infectados, la de ingresos en UCIP 3-4/10 000 y una letalidad extraordinariamente baja, de 2-4/100 000 [553].

Con todo, y teniendo en cuenta que un gran número de niños se ha infectado desde el inicio de la pandemia, se han producido, en nuestro país, al menos, 5000 hospitalizaciones, 300 ingresos en UCIP y 30 fallecimientos por COVID 19, la mitad de ellos en menores de 10 años [553].

Además de proporcionar educación, las escuelas y colegios tienen un papel fundamental en la salud, el desarrollo y el bienestar de los niños, que han sido profundamente alterados por la pandemia. Algunos estudios han demostrado aumento de la ansiedad, síntomas depresivos, dificultades emocionales, trastornos del sueño y alteraciones de conducta en los niños [545,554], además de problemas físicos como la obesidad, debido a la falta de actividad física. Tanto los problemas educacionales como los problemas de salud han tenido mayor repercusión en las personas con menos recursos [545].

Por todo ello, el CAV-AEP cree que restaurar la normalidad de la vida escolar de los niños es un objetivo prioritario, que repercute directamente en su salud, y que sólo puede alcanzarse mediante la vacunación infantil.

A raíz de algunos estudios, se llegó a la conclusión de que la capacidad de los niños para infectarse y transmitir la infección por SARS-CoV-2 era mucho más baja que en los adultos [550,555,556]. Esta menor capacidad de transmisión podría deberse a que la excreción viral es menos duradera en los niños que en los adultos [557], aunque, probablemente, las medidas de confinamiento y el cierre de los colegios durante 2020 han influido de forma notable. Sin embargo, en la actualidad está demostrado y aceptado que los niños se infectan y transmiten la enfermedad de una forma similar a los adultos [547,551,558,559,560,561]. Tampoco la edad de los niños parece condicionar diferencias significativas en la susceptibilidad y capacidad de transmisión. Los hallazgos previos de una mayor capacidad para transmitir la infección de los adolescentes con respecto a los niños más pequeños obedecen, muy probablemente, a los diferentes comportamientos en ambos grupos (actividades más domiciliarias y al aire libre en los niños más pequeños versus actividades más grupales y con mayor riesgo de exposición en los adolescentes). De hecho, en los estudios llevados a cabo en ambientes domiciliarios, donde las condiciones son comunes para todos los miembros familiares, la capacidad de trasmisión en los niños más pequeños es similar, o incluso más alta, que la de los niños mayores [551,558,559,560].

La magnitud de la transmisión domiciliaria desde los niños oscila entre el 3 y el 27 % [559], dependiendo de los diferentes hábitos familiares y de la metodología de investigación utilizada. En un estudio realizado en España, se encontró que en un 28 % de los casos de infección domiciliaria el caso índice fue un niño [551], aunque la cifra no fue significativa, quizás por el escaso número de pacientes. Esto significa que, en las circunstancias actuales, en las que los niños representan una proporción sustancial de la población no vacunada, existe el riesgo de que la infección pueda

[553] CCAES, Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica COVID-19 en distintos entornos y grupos de personas. Actualización, 25 de marzo 2021.

[554] Viner RM, *et al*. Impacts of school closures on physical and mental health of children andyoung people: a systematic review. medRxiv. 2021, 12/feb. DOI: 10.1101/2021.02.10.21251526.

[555] Viner RM, *et al*. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. Arch Dis Child. 2021;106:802-7.

[556] Viner RM, *et al*. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Pediatr. 2021;175:143-56.

[557] Yan D, *et al*. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health. 2021;9:1-11.

[558] Grijalva CG, *et al*. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households - Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1631-4.

[559] Paul LA, *et al*. Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection. JAMA Pediatr. 2021;175:1151-8.

[560] Lyngse FP, *et al*. Association between SARS-CoV-2 Transmissibility , Viral Load , and Age in Households. medRxiv. 2021, 4/jun. DOI: 10.1101/2021.02.28.21252608.

[561] Loenenbach A, *et al*. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 susceptibility and infectiousness of children and adults deduced from investigations of childcare centre outbreaks, Germany, 2021. Euro Surveill. 2021;26:1-4.

desplazarse hacia ellos y lleguen a constituirse en un eslabón fundamental para la circulación de SARS-CoV-2. De hecho, en Europa, la incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 está aumentando en los niños más que en cualquier otra edad [547].

Durante las primeras olas de la pandemia, la transmisión dentro de los colegios fue escasa, probablemente por las medidas de mitigación [562]. Sin embargo, también es posible que la menor contagiosidad de la cepa original haya jugado un papel importante [561]. Esto significa que la circulación de las nuevas variantes más contagiosas puede modificar la situación. De hecho, con la circulación de la variante delta la transmisión en los colegios parece haber aumentado [547,563], y es posible que con la nueva variante ómicron, aparentemente más infecciosa que la delta [564] el problema se agrave. Si las tasas de infección aumentan en los colegios, también aumentarán en los familiares de los niños, ya que la transmisión colegio/domicilio es un hecho bien demostrado [563,565].

Un estudio de modelación de los ECDC ha demostrado que la vacunación de los niños de 5-11 años en un país como España, con elevadas tasas de vacunación en el adulto, puede disminuir la transmisión hasta un 15 % [545]. En el presente escenario de la aparición e incremento de la variante ómicron, que parece causar reinfección casi 2,5 veces más que la variante delta [564], la vacunación de los niños adquiere particular importancia para limitar la diseminación de la infección en la comunidad y aumentar la inmunidad de grupo. Esto es especialmente importante para los pacientes - adultos y niños- más vulnerables, como ancianos o con enfermedades subyacentes, que muchas veces son quienes tienen peor respuesta a la vacuna. Además, la disminución de la circulación de las cepas en la población infantil ayuda a prevenir la aparición de nuevas variantes.

Hay dos vacunas aprobadas para niños mayores de 12 años, la vacuna BNT162b2 (Comirnaty) de Pfizer y la vacuna mRNA-1273 (Spikevax) de Moderna. Ambas han demostrado una eficacia del 100 % y escasos efectos secundarios, que en los ensayos clínicos han sido sobre todo reacciones locales en el sitio de la inyección, cefalea y cansancio [566].

Recientemente ha sido aprobada, primero por la FDA y luego por la EMA, la formulación de Comirnaty para niños de 5 a 11 años. Este preparado contiene solo un tercio (10 µg) del ARNm de las mismas vacunas aprobadas para niños mayores y adultos (30 µg). La autorización de emergencia de la vacuna se ha basado en los datos de un estudio aún en marcha, que demuestra que la inmunogenicidad es similar a la de los niños mayores vacunados y la eficacia frente a COVID-19 del 90,7 %. Es una vacuna segura, cuyos efectos secundarios han sido leves y se han limitado a dolor e hinchazón en el sitio de la inyección, cansancio y fiebre poco elevada [567]. Según un comunicado de los CDC, tras más de 5 millones dosis administradas en los EE. UU. no se ha producido ningún efecto secundario grave [568].

La compañía Moderna también ha solicitado a la EMA la aprobación de la formulación mRNA-1273 para niños de 6-11 años, que contiene 50 µg de ARNm. La solicitud se basa en los resultados de un estudio en marcha no publicado [569], que ha demostrado una eficacia vacunal del 100 % frente a la COVID-19 dos semanas después de la primera dosis. La eficacia frente a la infección asintomática fue del 65 % y frente a cualquier tipo de infección, sintomática o asintomática, del 80 % [569].

---

[562] Vardavas C, *et al*. The role of educational settings in the transmission chain of SARS-CoV-2 in 2020: a systematic review. medRxiv. 2021, 16/oct. DOI: 10/16/2021.10.13.21264932.

[563] Lam-hine T, *et al*. Outbreak Associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant in an elementary school - Marin County California, May-June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:22-7.

[564] Pulliam J, *et al*. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. medRxiv. 2021, 4/jun. doi: 10.1101/2021.02.28.21252608.

[565] Lessler J, *et al*. Household COVID-19 risk and in-person schooling. Science. 2021;372:1092-7.

[566] Ali K, *et al*. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021; 385:2241-51.

[567] Walter EB, *et al*. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2021, 9/Nov. doi: 10.1056/NEJMoa2116298.

[568] With nearly 5 million children getting COVID vaccines, no safety problems have been seen, CDC director says. ABC news, 10/dec 2021.

[569] Moderna Files to Expand the Conditional Marketing Authorization for its COVID-19 Vaccine in the European Union to Include Children Ages 6-11 Years. Moderna, 9/nov 2021.

Tras el uso clínico de Comirnaty y Spikevax en los niños mayores de 12 años, han aparecido algunos casos de miocarditis, un efecto secundario no detectado en los ensayos clínicos. La frecuencia de esta complicación es de 1-5 casos/100 000; aparece, sobre todo, entre los 2 y 14 días después de la segunda dosis y ocurre con más frecuencia en varones de 16-29 años [570,571,572,573,574]. La incidencia parece ser entre 2 y 4 veces más alta con la vacuna Spikevax que con Comirnaty [570,572,573]. La evolución es benigna en la mayoría de los casos y la función cardiaca se normaliza en 2-4 días [570,575].

La EMA ha revisado recientemente los casos de miocarditis de Francia y los países nórdicos y estima que aparece en 1/10 000 vacunados, sobre todo en los 14 días siguientes a la segunda dosis de vacuna. Teniendo en cuenta todo lo anterior, considera que para cualquiera de las dos vacunas de ARNm aprobadas los beneficios de las vacunas superan a sus riesgos.

En el momento actual, el máximo crecimiento de la incidencia de infección está ocurriendo en niños de 5-11 años en toda Europa [545]. También en España, la incidencia acumulada de infecciones por SARS-CoV-2 es más alta en los niños menores de 11 años que en cualquier otro grupo de edad [576]. Considerando que tras más de 7 millones de dosis de la formulación de Comirnaty para los niños de 5-11 años sólo se ha detectado poco más de 1 caso de miocarditis/millón de dosis administradas [577] (todas de evolución benigna), sin ningún otro efecto secundario grave, el CAV recomienda la vacunación de los niños de 5-11 años, según la estrategia diseñada por el Ministerio de Sanidad [578].

[570] Shimabukuro T. CDC, ACIP. COVID-19 Vaccine safety updates June 23, 2021.

[571] Witberg G, *et al*. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. N Engl J Med. 2021;385:2132-9.

[572] EMA, 3/dic de 2021. PRAC update on risk of myocarditis and pericarditis with mRNA vaccines.

[573] CAV-AEP, Noticias, 6/dic de 2021. La EMA actualiza los datos de la miocarditis tras la vacunación de la COVID en adolescentes y jóvenes.

[574] AEMPS, 24/nov de 2021. 10.º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19.

[575] Oster M. CDC, ACIP. mRNA COVID-19Vaccine-Associated Myocarditis. 2021.

[576] Ministerio de Sanidad. Actualización n.º 508. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 22 noviembre 2021.

[577] Su JR. ACIP, CDC. COVID-19 vaccine safety surveillance in children 5-11 years of age.

[578] CISNS, Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 en población infantil de 5 a 11 años. 7 diciembre 2021.