

Resumen de Ponencias Conferencia

Actualización en vacunas antimeningocócicas

Resúmenes de las ponencias y comunicaciones de la CVII Reunión científica de la SPAOYEX celebrada en Cáceres 8 y 9 de marzo de 2019.

.....
Ana M^a Grande Tejada. Unidad de Lactantes y Enfermedades Infecciosas Pediátricas.
Hospital Materno Infantil de Badajoz.

Recibido: 27/02/2019 Aceptado: 04/03/2019

Grande Tejada AM. Actualización en vacunas antimeningocócicas. Vox Paediatr 2019; 26:42-49

Resumen: La enfermedad meningocócica es una infección grave causada por *Neisseria meningitidis*. Hay descritos 13 serogrupos diferentes de meningococos en función de su polisacárido capsular, aunque la enfermedad invasora está originada principalmente por seis (A, B, C, W, X, Y). La estrategia de prevención más efectiva para el control de la enfermedad meningocócica es la vacunación. Actualmente, se dispone de vacunas conjugadas frente a meningococo serogrupo C, meningococo conjugada ACWY y vacunas proteicas frente a meningococo serogrupo B.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica, vacunas antimeningocócicas.

Abstract Meningococcal disease is a serious infection caused by *Neisseria meningitidis*. There are 13 different serogroups of meningococcal described according to their capsular polysaccharide, although the invading disease is mainly caused by six (A, B, C, W, X, Y). The most effective prevention strategy for the control of meningococcal disease is vaccination. Currently, conjugate vaccines against meningococcal serogroup C, meningococcal conjugated ACWY and protein vaccines against meningococcal serogroup B are available.

Key words: Meningococcal disease, Meningococcal vaccines,

Introducción

La enfermedad meningocócica (EM) es una infección bacteriana aguda causada por *Neisseria meningitidis*. *N. meningitidis* es un diplocococo gramnegativo patógeno humano exclusivamente, que coloniza faringe y el tracto respiratorio superior en más de un 10% de la población ge-

neral y más de un 25 % en la población adolescente, aunque puede ser mayor en determinadas épocas del año y según la edad. Se transmite persona-persona, su periodo de incubación es generalmente de 3 o 4 días, pero puede oscilar entre 2 y 7 días¹⁻³.

La EM incluye diversas formas clínicas, siendo las más graves, meningitis y sepsis. El diagnóstico por la clínica, es en múltiples ocasiones difícil,

Autor para correspondencia: Ana M^a Grande Tejada
anagrandetejada@gmail.com

ya que los primeros signos y síntomas son inespecíficos y puede confundirse con una infección banal. Es una enfermedad que presenta una evolución rápida, en algunos casos fulminante, con una elevada morbilidad y mortalidad, incluso en los casos en los que se realice un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado¹⁻³.

Hasta un 20% de los supervivientes presentan secuelas significativas, la mortalidad está estimada alrededor de un 10% en los países desarrollados, aproximadamente 1 de cada 10 niños que sobreviven a la enfermedad meningocócica padecen secuelas importantes¹⁻³.

N. meningitidis

N. meningitidis dispone de una cápsula polisacárida compuesta de ácido siálico que constituye su principal factor de virulencia al proteger a la bacteria de la fagocitosis y de la opsonización. En el momento actual, su composición bioquímica determina serogrupo del meningococo, de los que hay descritos 13, aunque la enfermedad invasora está originada principalmente por seis (A, B, C, W, X, Y) la mayoría de ellos son endémicos, con prevalencias variables en función del clima y de las distintas regiones geográficas, aunque todos pueden producir epidemias¹⁻³.

Epidemiología

La epidemiología de la enfermedad varía según el área geográfica y el serogrupo².

En Europa, en 2016, se registraron un total de 3280 casos de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) (tasa de 0,6/100 000 habitantes). Los países con mayor incidencia fueron Lituania, Irlanda y Reino Unido. El serogrupo B fue el más frecuente (54 %), seguido del C (16 %)^{3,4}.

El serogrupo B ha permanecido estable, en cambio en el serogrupo W e Y han mostrado un aumento significativo en las últimas temporadas en algunos países europeos. Desde la temporada 2008/2009 se empezó a objetivar, en Reino Unido, un incremento progresivo de los casos autóctonos de EM por este serogrupo W, observándose un aumento del 85 % de los casos

en la temporada 2014/2015, con respecto a la previa. Esta misma situación y por el mismo clon se objetivó en Holanda en el año 2017⁵.

En los países nórdicos, se detectó, desde 2007, un aumento de casos de EMI por serogrupo Y, llegando a suponer el 50 % de los casos en Suecia en 2011, con descenso paulatino posterior³.

Actualmente, en España, el principal serogrupo productor de EMI es el B, responsable del 142 casos, 41 % del total de los confirmados (temporada 2017-2018)⁶.

El serogrupo B ha permanecido estable en las últimas temporadas. En cambio, los casos por los serogrupo C, W e Y han crecido en las últimas 4 temporadas⁶.

La incidencia del serogrupo W se ha incrementado, de 3 casos y tasa de 0,01 en 2013-2014 a 48 casos y tasa de 0,1 en 2017-2018. En el grupo de 0-19 años de edad se han producido 11 casos (22,9 %) en la temporada analizada⁶.

La incidencia del serogrupo Y ha aumentado en los últimos años, de 5 casos y tasa de 0,01 en 2013-2014, a 37 casos y tasa de 0,08 en 2017-2018⁶.

En cuanto a la letalidad media de la temporada 2017-18, fue del 12,7 %, mayor para el serogrupo C (20 %) y W (29,2 %)⁶.

Vacunas antimeningocócicas

Los primeros ensayos con vacunas antimeningocócicas se iniciaron a principios del pasado siglo, pero no fue hasta mediados de la década de 1940 cuando se elaboró la primera vacuna, una vez identificados los polisacáridos capsulares⁷.

Actualmente disponemos de vacunas antimeningocócicas polisacáridas para los serogrupos A, C, Y, W, de vacunas conjugadas para los mismos serogrupos y de proteínas de membrana externa y recombinantes para el serogrupo B².

Desarrollo de vacunas conjugadas

Hasta el año 1999, sólo contábamos con vacunas de polisacáridos purificados que ofrecían una protección limitada ya que no son inmunó-

Tabla 1. Vacunas conjugadas monovalentes frente a serogrupo C.

Nombre	Año de autorización	Edad autorizada de inicio AEM	Principio activo	Proteína transportadora	Adyuvante
Menjugate®	2005	2 meses	10 µg oligosacárido capsular del grupo C	CRM197	Hidróxido de aluminio
Meningitec®	2007	2 meses	10 µg oligosacárido capsular del grupo C	CRM197	Fosfato de aluminio
Neis-Vac®	2001	2 meses	10 µg polisacárido capsular (de- O-acetilado) del grupo C	Toxoide tetánico	Hidróxido de aluminio hidratado

genas en lactantes, no inducen memoria inmunológica y no generan protección de mucosas ni, por tanto, inmunidad de grupo^{2,8}. Estas condujeron al desarrollo de vacunas de polisacárido conjugada con proteínas transportadoras. A finales de los años 90 se observó un aumento significativo de la incidencia de EM por serogrupo C de la línea clonal ST-11, con una elevada mortalidad en Canadá y en un buen número de países europeos, entre los que se encontraba España, por lo que en 1999 se autorizaron las primeras vacunas conjugadas frente a meningococo C. En el año 2000 se introdujo en los calendarios vacunales de España a los 2, 4 y 6 meses de edad, juntamente con un programa de *catch-up* en menores de 6 años, ampliado posteriormente a los 18 años, aunque de manera muy heterogénea según las comunidades autónomas y el año de introducción². A los 4 años de la introducción de la vacuna conjugada frente a meningococo C en el calendario vacunal, en España se observó una efectividad del 94%, pero se detectó también una pérdida de efectividad de la vacuna en aquellos niños vacunados pero que no recibieron una dosis de refuerzo a

los 12 meses de vida⁹. Este hecho llevó a la modificación de la pauta vacunal inicial, retrasando la administración de la tercera dosis a partir del segundo año de vida⁹. Posteriormente ante el cambio en la situación epidemiológica y ante la disminución de títulos de anticuerpos en la adolescencia, se modificó el esquema vacunal, una dosis en el primer año de vida, dosis de recuerdo en el segundo año de vida y posteriormente a los 12 años (Asturias a los 13 años)³.

Actualmente, hay tres vacunas monovalentes frente al serogrupo C: Menjugate, Meningitec y NeisVac-C. Tanto Meningitec como Menjugate están actualmente en desuso en nuestro país, en favor de NeisVac-C, única vacuna frente al MenC que permite la administración de una sola dosis durante el primer año de vida. La composición de los preparados monovalente frente a meningococo C se recoge en la Tabla 1³.

Posteriormente, se han desarrollado las formulaciones glucoconjugadas multivalentes. En el año 2005 se aprobó en EE. UU. la primera vacuna glucoconjugada contra los serogrupos A, C, Y, W. Actualmente, existen 3 vacunas conjuga-

das tetravalentes que se diferencian en la proteína transportadora², si bien en España, solo 2 de ellas están disponibles en las oficinas de farmacia comunitaria desde septiembre de 2017, Menveo y Nimenrix³. Tabla 2.

En los ensayos clínicos realizados con una sola dosis de vacunas tetravalentes conjugadas en diferentes tramos de edad, se demuestra el de-

sarrollo de títulos elevados de anticuerpos bactericidas inmediatamente después de la vacunación, con una disminución paulatina durante el primer año. En esquemas multidosis iniciados a edades tempranas, los títulos de anticuerpos bactericidas se mantienen en un nivel aceptable entre 3-5 años. Los niveles de anticuerpos alcanzados y su persistencia son tanto mayores

Tabla 2. Vacunas conjugadas antimeningocócicas tetravalentes disponibles en España.

Característica	MenACWY-CRM ₁₉₇ (Menveo®)	MenACWY-TT (Nimenrix®)
Fecha de autorización	2010	2012
Proteína transportadora	Toxoide de difteria mutado	Toxoide tetánico
Composición	10 µg de polisacárido del serogrupo A + 5 µg de polisacárido de los serogrupos C, Y y W	5 µg de polisacárido de los serogrupos A, C, Y y W
Edad autorizada	≥ 2 años	≥ 6 semanas
Pauta vacunal (dosis)	Una	6 sem-11m: (2+1) 2 dosis, intervalo mínimo 2 meses. DR: 12 m. ≥12m → 1 dosis
Coadministración	DTPa-VHB-IPV/Hib, HA,HB,SRP, SRPV,gripe estacional,PCV13, PCV10,VPH2	Tdpa, HA, HB, VPH, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, encefalitis japonesa, rabia
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular

cuanto más se avanza en la edad del individuo vacunado, lo cual implica una relación lógica entre la inmunogenicidad y la madurez del sistema inmunológico. Con las dosis de refuerzo se obtiene una potente respuesta inmune con ambas vacunas³.

En la actualidad, se desconoce la duración exacta de la protección contra EMI tras el uso de los preparados tetravalentes, la cual depende, como hemos visto, de la edad a la que se

administre y de las dosis de refuerzo en los esquemas de inicio en la infancia. En la vacunación de adolescentes con una sola dosis, la protección obtenida se estima suficiente durante, al menos, 5 años (aunque hay estudios en marcha hasta 10 años de los que no se conocen actualmente los resultados)³.

Desde diciembre del 2010 se dispone de una vacuna glucoconjugada monovalente para el serogrupo A, esta vacuna ha sido desarrollada

para controlar la enfermedad por este serogrupo, que tiene una elevada incidencia en el cinturón africano de la meningitis².

Sin embargo, en el caso del serogrupo B no ha sido posible conseguir una vacuna siguiendo las estrategias basadas en su polisacárido capsular, ya que el polisacárido capsular del serogrupo B tiene una elevada similitud antigénica con sacáridos del tejido neuronal humano y es poco

inmunógeno en humanos. Por ello, las estrategias para desarrollar vacunas para el serogrupo B se han centrado principalmente en antígenos no capsulares^{2,10}.

En España, actualmente, existen dos vacunas disponibles frente al meningococo B: Bexsero y Trumenba³.

Bexsero es una vacuna recombinante obtenida por tecnología de “vacunología inversa”, que

Tabla 3. Grupos de riesgo frente a Meningococo A, C,W,Y

Grupos de riesgo
Asplenia o déficit de componentes del complemento (incluye tratamiento con eculizumab) o VIH
Personas con riesgo aumentado de exposición: viajeros a zonas endémicas, sanitarios tras exposición no protegida a secreciones procedentes de un paciente con EMI y personal de laboratorios que trabaja con <i>N. meningitidis</i> .

Modificada del Manual de vacunas en línea de la AEP³

contiene tres antígenos subcapsulares del meningococo B (la adhesina A de *Neisseria meningitidis* o NadA, la proteína que se une con el factor H del complemento fHbp, la familia B, y el antígeno de *Neisseria* que se une con la heparina o NHBA) combinados con vesículas de membrana externa (OMV) de la cepa de *Neisseria meningitidis* NZ 98/254, que expresa el serosubtipo 1.4 de la proteína de la membrana porina A (PorA)^{2,3}. (Tabla 4) .

Trumenba es una vacuna bivalente, con las dos familias lipidadas de una de las proteínas subcapsulares del meningococo B (fHbp), la cual resulta esencial para que la bacteria se evada del sistema inmune (lugar de unión del factor H, evitando la acción del complejo de ataque a la membrana del complemento) y es capaz de generar respuesta de actividad bactericida del suero en humanos. Se conocen dos subfamilias inmunológicamente distintas de fHbp: la A y la B, y la vacuna MenBfHbp contiene una variante de cada una de ellas³ (Tabla 4).

Ambas vacunas frente a meningococo B han mostrado ser inmunógenas, estimando la efi-

cia Bexsero mediante MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*) y Trumenba con MEASURE (*Meningococcal Antigen Surface Expression Assay*), permitiendo ambas técnicas establecer un umbral a partir del cual existe probabilidad de que la cepa evaluada se elimine mediante el ensayo de actividad bactericida en suero con complemento humano (hSBA)^{2,11}.

En cuanto a datos de efectividad, sólo disponemos hasta el momento de datos de Bexsero en Reino, que incluyó esta vacuna en su calendario de vacunaciones sistemáticas en septiembre de 2015, con una pauta 2+1, a los 2, 4 y 12 meses de vida. Los resultados de los 10 primeros meses del programa mostraron, con una cobertura vacunal del 95,5 % para la primera dosis y del 88,6 % para la segunda, una efectividad del 83 % frente a cualquier cepa de MenB y de casi el 95 % frente a las cepas de MenB cubiertas por la vacuna. Los casos de EMI se redujeron en un 50 % en la población diana de la vacunación¹².

Los datos más actuales, aunque provisionales, obtenidos de la última reunión del JVICI (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*),

Tabla 4. Vacunas antimeningocócicas para serogrupo B disponibles en España.

	rLP2086 (Trumenba) Pfizer	4 C MenB (Bexsero) GSK
Composición	60 µg fHBP A5 60 µg fHBP B1	50 µg NHBA 50 µg Nad A 50 µg fHBp 25 µg OMVnz
Autorización	29 Octubre 2014 (FDA) Mayo 2017 (EMA)	Enero 2013 (EMA) Enero 2015 (FDA)
Edad	> 10 años (EMA), no límite máx de edad	A partir de 2 meses (EMA) 10-25 a (FDA)
Pauta	2 dosis (0, 6 m) Abril 2016 0,5 ml IM	Según edad (tabla 5) 0,5 ml IM
Coadministración	MenC-CRM197, VCN13, RV, TV, Varicela, vacunas combinadas pentavalentes y hexavalentes	Tdpa-VPI, Tdpa, VPH4, Men ACWY

celebrada en octubre de 2018, hablan de una efectividad vacunal, después de tres años, del 70 % con el esquema 2+1 (88 % si se refiere a las cepas cubiertas por la vacuna según el MATS)¹³. De esta manera, cifran en 250 los casos de EMI por MenB que se han podido prevenir desde la implantación del programa^{13,14}.

Ambas vacunas han mostrado un adecuado perfil de seguridad. Las reacciones adversas locales y sistémicas más comúnmente observadas tras la administración de Bexsero, fueron dolor y eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad. La fiebre aparecía más frecuentemente cuando la vacuna se coadministraba con las vacunas sistemáticas, que cuando se aplicaba sola. La fiebre suele ser baja, aparece en las primeras seis horas, y raramente dura más de 36-48 horas³.

En cuanto a la vacuna biantigénica el efecto adverso local más frecuentemente registrado fue dolor en el lugar de la inyección, especialmente tras la primera dosis. La cefalea y la astenia fueron los efectos sistémicos más comunes, siendo la fiebre poco frecuente. Estos efectos se presentan en las primeras 24-48 horas tras la vacunación y duran 1-3 días³.

Un trabajo publicado recientemente muestra que Bexsero proporciona adecuada inmunogenicidad en niños con deficiencia del complemento primaria o secundaria y de la función esplénica^{15,16}.

Las dos vacunas no son intercambiables, por lo que las pautas deben completarse con el mismo producto.

Calendario vacunal en España

- **Meningococo C.** Se administra con pauta de 1-1-1. Una dosis a los 4 meses de vida, seguida de una dosis a los 12 meses, con las dosis de recuerdo en función de la situación epidemiológica, en España en este momento a los 12 años, Asturias a los 13 años³.
- **Meningococo ACWY**

La segunda y tercera dosis para meningococo C se realiza con vacuna monovalente o tetravalente en algunas regiones de España (Melilla y Canarias a los 12 años y Castilla y León a los 12 meses y 12 años)¹⁷.

Esta vacunación se recomienda en grupos de riesgo (Tabla 3).

Tabla 5. Esquema de vacunación de la vacuna frente a meningococo B (Bexsero), según la edad.

	Inmunización primaria. Nº de dosis	Intervalo mínimo entre dosis primarias	Dosis de refuerzo	Nº total de dosis
2-3 meses ^a	3	1 mes	Sí, entre 12 y 15 meses (al menos 6 meses después de la última dosis de la inmunización primaria) ^b	4
3-5 meses	2	2 meses		3
6-11 meses no vacunados	2	2 meses	Sí, una dosis en el 2º año de vida (12-23 meses) con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la dosis final de primovacuna-ción y la dosis de refuerzo	3
12-23 meses no vacunados	2	2 meses	Sí, con un intervalo de 12 a 23 meses entre la dosis final de la primovacuna-ción y la dosis de refuerzo	3
2-10 años, adolescentes y adultos ^c	2	1 mes	No ^d	2

Tomada del Manual de vacunas en línea de la AEP³

^a La primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido.

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

^c No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.

^d La necesidad de nuevas dosis de refuerzo no ha sido establecida.

• Meningococo B

Recientemente ha sido anunciada su inclusión en el calendario de vacunación de Canarias y Castilla León con una pauta 2 +1.

En España, el Ministerio de Sanidad estableció las indicaciones de financiación

aplicables a ambas vacunas disponibles (con sus variaciones según edad): (Tabla 4 y 5)

- Personas con deficiencia de properdina o de factores terminales del complemento
- (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab).
- Personas con asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) y en aquellos con resección quirúrgica programada.

- Personas que han sufrido un episodio de EMI, independientemente del estado previo de vacunación.
- Personal de laboratorio (técnicos de laboratorio y microbiólogos) que trabaje con
- muestras que potencialmente puedan contener *N. meningitidis*.

Bibliografía

- 1.- Moraga F, Martínón -Torres F, editores. La enfermedad meningocócica: Pasado, presente y futuro. Girona: Editorial Gráficos Montseny; 2013.
- 2.- Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi P, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. An

- Pediatr (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.013>
- 3.- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Meningococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2019. [consultado el 25/02/2019]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>.
- 4.- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2016>.
- 5.- Knol MJ, Ruijs W, Antonise-Kamp L, de Melker H, Van der Ende A. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018, Euro Surveill. 2018; 23 (16): 1-5.
- 6.- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Enfermedad meningocócica, análisis de la temporada 2017-2018. 23 enero 2019. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/enfermedad-meningococica-2017-2018>.
- 7.- Vipond C, Care R, Feavers IM. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. Vaccine. 2012; 30 (Suppl 2):B 10-7.
- 8.- Abad R, Vázquez J. Vacunas multivalentes frente a enfermedad meningocócica: ¿ dentro o fuera de nuestras agendas? An Pediatr (Barc). 2014; 81: 329.e1-329.e7.
- 9.- Larrauri A, Cano R, Garcia M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. Vaccine. 2005; 23:4097-100.
- 10.- Abad R, Vázquez JA. Microbiología y salud pública: nuevos retos en vigilancia y control de la enfermedad meningocócica. Enferm Infecc Microbiol Clín. 2012; 30(2): 53-55.
- 11.- Toneatto D, Pizza M, Massignani V, Rappuoli R. Expert Rev Vaccines. 2017; 16(5):433-451.
- 12.- Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet. 2016; 388:2775-82.
- 13.- Public Health of England (PHE). Invasive meningococcal disease in England: anual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2016 to 2017. Health Protection Report Volume 11. Number 38, 27 October 2017. [Consultado 20 febrero 2019].
- 14.- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI); Department of Health, United Kingdom. Minute of the meeting on 03 October 2018. [Consultado 20 febrero 2019].
- 15.- Martín Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Campins M, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. Pediatrics 2018; 142 (3): e20174250 .
- 16.- Fichas técnicas de vacunas meningocócicas disponibles en España. Comité Asesor de Vacunas [en línea]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?diseases=12542>.
- 17.- Calendario oficial de vacunaciones sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León, 2019. [Consultado 20 febrero 2019]. Disponible en: <http://bocyl.jcyl.es/boletin.do?fechaBoletin=14/12/2018>.
- 18.- Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda. Modificación en Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Grupo de Trabajo "Uso de 4CMenB en situaciones especiales". Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Enero de 2015. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunac>.