



## Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2019

### RESUMEN

El CAV-AEP publica anualmente el calendario de vacunaciones que estima idóneo para los niños residentes en España, teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre vacunas. Se recogen en él las vacunas sistemáticas de los calendarios oficiales actuales españoles. Además, este comité realiza recomendaciones sobre vacunas no incluidas en los calendarios oficiales (no financiadas) como rotavirus, meningococo B, papilomavirus humano en varones y meningococo tetravalente.

- En cuanto a las vacunas financiadas, se recomienda emplear el esquema 2+1 (2, 4 y 11 meses) con vacunas hexavalentes (DTPa-VPI-Hib-VHB) y con antineumocócica conjugada 13-valente. Se aconseja un refuerzo a los 6 años, preferentemente con DTPa, junto a una dosis de polio para aquellos que recibieron esquemas 2+1, así como vacunación con Tdpa en adolescentes y en cada embarazo entre las 27 y 32 semanas de gestación (además de la vacunación antigripal en la campaña correspondiente).
- Se emplearán esquemas de dos dosis para triple vírica (12 meses y 3-4 años) y varicela (15 meses y 3-4 años). En la segunda dosis se podría utilizar la vacuna tetravírica.
- Se recomienda la vacunación sistemática universal frente al VPH, tanto a chicas como a chicos, preferentemente a los 12 años, debiéndose realizar un mayor esfuerzo para mejorar las coberturas en el calendario sistemático financiado. La nueva vacuna de 9 genotipos amplía la cobertura para ambos sexos.
- Se recomienda que la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) se introduzca en el calendario financiado a los 12 meses y en adolescentes (12-14 años), aconsejándose un rescate progresivo hasta los 19 años. Igualmente, se recomienda en los mayores de 6 semanas de edad con factores de riesgo o que viajen a países de elevada incidencia de estos serogrupos. La vacuna monovalente frente al meningococo C se mantiene a los 4 meses de edad.
- Respecto a las vacunas no financiadas, se recomienda la antimeningocócica B, con esquema 2+1, solicitando su entrada en calendario.
- Es recomendable vacunar a todos los lactantes frente al rotavirus.

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

### Cómo citar este documento:

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2019. [Internet]. Madrid: AEP; 2019 [Consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en:

<http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2019-razones-y-bases.pdf>

### Autoría y posibles conflictos de intereses:

[Ver documento publicado en Anales de Pediatría](#): Moreno-Pérez D, *et al.* Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2019. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:56.e1-9.

## Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations

### ABSTRACT

The Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics annually publishes the immunisation schedule considered optimal for children resident in Spain, according to available evidence on current vaccines.

- Regarding funded immunisations, 2+1 strategy (2, 4, 11 months) with hexavalent (DTPa-IPV-Hib-HB) and 13-valent pneumococcal vaccines are recommended. Administration of the 6-year booster dose with DTPa is recommended, and a poliomyelitis dose for children who had received the 2+1 scheme, as well as Tdap vaccine for adolescents and pregnant women in every pregnancy between 27 and 32 weeks of gestation (in addition to the influenza vaccination in the corresponding campaign).
- The two-dose scheme should be used for MMR (12 months and 3-4 years) and varicella (15 months and 3-4 years). MMRV vaccine could be applied as the second dose.
- Vaccination against human papillomavirus is recommended in both genders, preferably at 12 years of age. A stronger effort should be done in order to improve vaccination coverage. The new 9 genotypes vaccine is now available, expanding the coverage for both genders.
- Tetravalent meningococcal vaccine (MenACWY) is recommended at 12 months and to adolescents (12-14 years of age), with an onward catch-up up to 19 years of age. It is also recommended in people >6 weeks of age with risk factors or travellers to countries with high incidence of ACWY meningococcal serogroups. The monovalent vaccine against meningococcal C is maintained at 4 months of age.
- Regarding non-funded immunisations, Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics recommends meningococcal B vaccination, with a 2+1 schedule, and requests to be included in the National Immunisation Program.
- Vaccination against rotavirus is recommended in all infants.

### CONTENIDO

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Introducción</a>.</li> <li>• <a href="#">Calendario de vacunaciones</a> de la AEP 2019: <a href="#">Figura 1</a>. Vacunas recomendadas por el CAV comercializadas en España: <a href="#">Tabla 1</a>.</li> <li>• Vacunación frente a la <a href="#">hepatitis B</a>. <a href="#">Figura 2</a>: Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B.</li> <li>• Vacunación frente a <a href="#">difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b</a>.</li> <li>• Vacunación frente al <a href="#">neumococo</a>. <a href="#">Tabla 2</a>: Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia. <a href="#">Tabla 3</a>: Recomendaciones de vacunación antineumocócica.</li> <li>• Vacunación frente a los <a href="#">meningococos C y ACWY</a>. <a href="#">Tabla 4</a>: Características de las vacunas MenACWY comercializadas.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunación frente al <a href="#">sarampión, la rubeola y la parotiditis</a>.</li> <li>• Vacunación frente a la <a href="#">varicela</a>.</li> <li>• Vacunación frente al <a href="#">papilomavirus humano</a> (VPH). <a href="#">Tabla 5</a>: Eficacia clínica de las vacunas frente al VPH en los ensayos clínicos frente a patología relacionada con VPH en mujeres vacunadas por protocolo. <a href="#">Tabla 6</a>: Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones. <a href="#">Tabla 7</a>: Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9.</li> <li>• Vacuna frente al <a href="#">meningococo B</a>. <a href="#">Tabla 8</a>: Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B.</li> <li>• Vacunación frente al <a href="#">rotavirus</a>.</li> </ul> |
|--|--|

## INTRODUCCIÓN

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) actualiza anualmente sus recomendaciones, teniendo en cuenta las evidencias disponibles. Las recomendaciones para el año 2019 ([Figura 1](#)) se han publicado en *Anales de Pediatría*<sup>1</sup>, y en este documento se exponen con más detalle las razones que las sustentan.

Sus objetivos son promover el cumplimiento de los programas de vacunación oficiales de las comunidades autónomas (CC. AA.) y proponer, a los profesionales sanitarios que atienden a niños y adolescentes, opciones para actualizar las posibles vacunaciones demoradas, por razones médicamente justificadas o no, y ampliar la protección individual mediante las vacunas no incluidas en los calendarios oficiales. Todo ello, en el marco del escenario epidemiológico concreto en el que nos movemos y con la seguridad como pieza clave. En la [Tabla 1](#) se exponen las vacunas sistemáticas recomendadas por el CAV disponibles actualmente en España.

Este año 2019, una vez consolidado el esquema 2+1 con hexavalentes para la vacunación en el primer año de vida<sup>2,3</sup>, el principal cambio afecta a la inmunización con la vacuna conjugada frente a los meningococos A, C, W e Y (MenACWY), que pasa a estar recomendada a los 12 meses y 12-14 años de edad, en sustitución de la vacuna conjugada monovalente frente al meningococo C, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 19 años de edad. Las razones de esta modificación están basadas en los cambios epidemiológicos observados respecto a la mayor incidencia de la infección meningocócica por los serogrupos W e Y, que más adelante se explican.

Se mantiene la recomendación de incluir las vacunaciones frente al meningococo B y al rotavirus en lactantes, y frente al virus del papiloma humano (VPH) en adolescentes de ambos sexos. Además, las recomendaciones específicas para situaciones especiales y grupos de riesgo pueden consultarse en los capítulos respectivos del [Manual de Vacunas en línea de la AEP](#), actualizado en su mayor parte en 2018.

Los calendarios oficiales de las CC. AA., aunque bastante homogéneos, necesitarían avanzar en la unificación completa en las edades de administración de las distintas vacunas. Las familias, con frecuencia trasladan su residencia de una comunidad a otra y surgen, con ello, oportunidades para la pérdida de vacunaciones.

Proponemos, también, progresar en:

- 1) El diseño y desarrollo de nuevas estructuras de estudio y decisión de recomendaciones vacunales, en las que, además del liderazgo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), se sumen las aportaciones directas de las sociedades científicas y las familias.
- 2) Que el SNS contemple fórmulas de cofinanciación (copago, como con otros fármacos) de las vacunas no incluidas en los calendarios.
- 3) Los registros vacunales homogéneos y abiertos, con vigilancia especial de las coberturas vacunales a distintas edades y con ámbito geográfico local (distritos y localidades), además del general (comunidad autónoma y nacional).
- 4) El abordaje de las causas de la reticencia vacunal.
- 5) El desarrollo de plataformas de información global adaptadas a las necesidades de las distintas capas de la población y aprovechando las tecnologías de la comunicación.
- 6) Así como, analizar y trabajar la necesidad de instaurar un sistema de compensación de los raros, aunque posibles, daños ocasionados por las vacunas.

Para evitar la reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles es necesario continuar realizando esfuerzos para mantener porcentajes altos de vacunación, abordar las brechas de las coberturas vacunales en algunas edades, y llevar a cabo un enfoque integral, colaborativo y multiprofesional para convencer a los padres que dudan o rechazan la vacunación.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, *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 2019. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:56.e1-9.
2. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, *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 2018. [An Pediatr \(Barc\). 2018;88:53.e1-9.](#)
3. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado año 2018 [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2018.pdf>

## CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2019

Este calendario de vacunaciones ([Figura 1](#)), diseñado para la infancia y la adolescencia, indica las edades en las que se han de administrar las vacunas consideradas por el CAV-AEP con perfil de sistemáticas, es decir, las que todos los niños en España han de recibir de forma universal. Se incluyen las vacunas **sistemáticas financiadas** oficiales, que son ofrecidas gratuitamente en cada una de las comunidades autónomas, y las **sistemáticas no financiadas** que el CAV-AEP considera deseable que todos los niños reciban, pero que por el momento no están incluidas en la financiación pública. En caso de no llevarse a cabo la vacunación en las edades establecidas, deben aplicarse las recomendaciones de vacunación con las pautas aceleradas o de rescate. Se recomienda consultar el calendario de vacunación de la propia comunidad o ciudad autónoma. Las reacciones adversas se deben notificar a las autoridades sanitarias.



**FIGURA 1.** Calendario de vacunaciones sistemáticas de la Asociación Española de Pediatría 2019.

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2019												
Comité Asesor de Vacunas												
VACUNA	Edad en meses						Edad en años					
	2	3	4	5	11	12	15	3-4	6	12	14	15-18
Hepatitis B <sup>1</sup>	HB		HB		HB							
Difteria, tétanos y tosferina <sup>2</sup>	DTPa		DTPa		DTPa			DTPa / Tdpa		Tdpa		
Poliomielitis <sup>3</sup>	VPI		VPI		VPI			VPI				
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <sup>4</sup>	Hib		Hib		Hib							
Neumococo <sup>5</sup>	VNC		VNC		VNC							
Meningococos C y ACWY <sup>6</sup>			MenC			MenACWY / MenC					MenACWY / MenC	
Sarampión, rubeola y parotiditis <sup>7</sup>						SRP		SRP	Var / SRPV			
Varicela <sup>8</sup>							Var					
Virus del papiloma humano <sup>9</sup>										VPH 2 dosis		
Meningococo B <sup>10</sup>		MenB		MenB		MenB						
Rotavirus <sup>11</sup>	RV	RV	(RV)									

Vacunas financiadas
  Vacunas no financiadas

**(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 recibirán, además, al nacimiento, una dosis de vacuna HB monocomponente, junto con 0,5 ml de inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB), todo dentro de las primeras 12 horas de vida. Los hijos de madres con serología desconocida deben recibir la dosis neonatal y se determinará inmediatamente la serología materna; si esta fuera positiva, deberán recibir IGHB cuanto antes, dentro de la primera semana de vida. La administración de 4 dosis de vacuna HB es aceptable en general y preceptiva en hijos de madres HBsAg positivas con peso al nacer menor de 2000 g vacunados de recién nacidos, pues la dosis neonatal en estos casos no se ha de contabilizar. A los niños y adolescentes no vacunados se les administrarán, a cualquier edad, 3 dosis de vacuna monocomponente o combinada con hepatitis A, según la pauta 0, 1 y 6 meses.

**(2) Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (DTPa/Tdpa).**- Cinco dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, de vacuna DTPa (hexavalente); refuerzo a los 11 meses (3.ª dosis) con DTPa (hexavalente); a los 6 años (4.ª dosis) con el preparado de carga estándar (DTPa-VPI), preferible al de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa-VPI), y a los 12-14 años (5.ª dosis) con Tdpa.

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

**(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.

**(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 conjugada frente al meningococo C (MenC) y vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY).**- Una dosis de vacuna conjugada monovalente C 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 19 años de edad. También se sigue recomendando especialmente esta vacuna para niños y adolescentes que vayan a residir en países en los que la vacuna se indique a esa edad, como EE. UU., Canadá, Reino Unido, Austria, Grecia, Holanda, Italia o Suiza; para mayores de 6 semanas de vida, en caso de viaje a países con elevada incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna o con factores de riesgo de EMI: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y en el contexto de un brote epidémico.

**(7) Vacuna frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (SRP).**- Dos dosis de vacuna sarampión-rubeola-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.

**(8) 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.

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

**(10) Vacuna frente al meningococo B (MenB).**- Tres dosis: si se inicia a los 3 meses de edad, 2 dosis separadas por 2 meses y un refuerzo a partir de los 12 meses y con 6 meses de separación de la última de primoinmunización. Si se iniciara a los 2 meses serán precisas 4 dosis. Se recomienda una separación de 15 días con las otras vacunas inactivadas inyectables, hasta los 18 meses, para minimizar su posible reactogenicidad y evitar la coadministración con MenC conjugada con toxoide tetánico. No es necesaria la separación de 15 días con las vacunas de la varicela, triple vírica y del rotavirus.

**(11) Vacuna frente al rotavirus (RV).**- Dos o tres dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2 y 3 meses o 2 y 4 meses con la vacuna monovalente o a los 2, 3 y 4 meses o 2, 4 y 5-6 meses con la

pentavalente. La pauta ha de iniciarse entre las 6 y las 12 semanas de vida; es muy importante para minimizar riesgos, y debe completarse antes de las 24 semanas en la monovalente y de las 32 en la pentavalente. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Ambas se pueden coadministrar con cualquier otra vacuna.



**TABLA 1. Siglas, nombres genéricos y comerciales de las vacunas sistemáticas recomendadas por el CAV disponibles actualmente en España**

Sigla / tipo de vacuna		Nombre genérico	Nombre comercial (fabricante)
DTPa-VPI-Hib-HB		Hexavalente (difteria de carga estándar, tétanos, tosferina acelular de carga estándar, polio inactivada, Hib y hepatitis B)	Hexyon (Sanofi Pasteur), Infanrix Hexa (GSK) y Vaxelis (MSD)
Tdpa		Tétanos, difteria de carga reducida y tosferina acelular de carga reducida	Boostrix (GSK) y Triaxis (Sanofi Pasteur)
Tdpa-VPI		Tétanos, difteria de carga reducida, tosferina acelular de carga reducida y polio inactivada	Boostrix Polio (GSK)
VNC13		Neumococo conjugado de 13 serotipos	Prevenar 13 (Pfizer)
MenC		Meningococo C conjugado con toxoide tetánico	NeisVac-C (Pfizer)
MenACWY		Meningococos A, C, W e Y conjugados con CRM	Menveo (GSK)
		Meningococos A, C, W e Y conjugados con toxoide tetánico	Nimenrix (Pfizer)
MenB	4CmenB	Meningococo B	Bexsero (GSK)
	MenB-fHbp	Meningococo B	Trumenba (Pfizer)
SRP		Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis)	MMR-VaxPro (MSD) y Priorix (GSK)
SRPV		Tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)	ProQuad (MSD)
Var		Varicela	Varilrix (GSK) y Varivax (MSD)
VPH	VPH2	Virus del papiloma humano de 2 genotipos	Cervarix (GSK)
	VPH4	Virus del papiloma humano de 4 genotipos	Gardasil (MSD)
	VPH9	Virus del papiloma humano de 9 genotipos	Gardasil 9 (MSD)
RV	RV1	Rotavirus monovalente	Rotarix (GSK)
	RV5	Rotavirus pentavalente	RotaTeq (MSD)



## VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

### Recomendación 2019

*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.*



España se encuentra entre los países con baja endemia de hepatitis B, con una prevalencia acumulada de portadores de HBsAg del 0,8 %<sup>4</sup>. En Europa, este dato se sitúa en un rango entre 0,1 % en Irlanda y 4,4 % en Rumania<sup>4-6</sup>. En nuestro país, la tasa de incidencia anual de hepatitis B se mantiene por debajo de 2 casos por 100 000 habitantes. En 2015 se notificaron 561 casos de hepatitis B y la incidencia resultante fue de 1,21 casos por 100 000 habitantes<sup>7</sup>. Los casos nuevos se producen en adultos jóvenes y de edades medias y ha desaparecido prácticamente la transmisión vertical del virus<sup>8</sup>.

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

En nuestro país, la vacuna se introdujo, como parte de la inmunización sistemática de los adolescentes, entre 1991 y 1996, según la comunidad autónoma de residencia y, por tanto, la primera cohorte de españoles incluidos en la vacunación universal sobrepasa ya la treintena. En España, por calendario, actualmente se vacuna contra esta enfermedad en el primer año de vida.

La vacunación frente a la hepatitis B requiere de, al menos, 3 dosis, aunque se admiten 4 cuando se vacuna al recién nacido y también, en otras edades, al aplicar pautas aceleradas<sup>3,9</sup>.

El intervalo mínimo recomendado entre la 1.ª y la 2.ª dosis es de 4 semanas, y entre la 2.ª y la 3.ª, de 8 semanas. La dosis final de la serie debe administrarse no antes de las 24

semanas de edad y, al menos, 16 semanas después de la 1.ª dosis. Las dosis administradas que no respeten estos intervalos mínimos recomendados deben considerarse no válidas. Los estudios demuestran que retrasar la administración de la dosis final de la serie a los 11-12 meses de edad se asocia con una mayor inmunogenicidad y por lo tanto mayor persistencia de los títulos de anticuerpos protectores<sup>10</sup>, 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<sup>11</sup>. Estos datos, añadidos a la drástica disminución de la transmisión vertical del virus, aconsejaron la aplicación de los nuevos esquemas de vacunación en nuestro país, ya vigentes en otras regiones de Europa, manteniendo, al mismo tiempo, un adecuado control de la infección perinatal<sup>8,12,13</sup>.

### Pautas de vacunación

Desde 2018, ya se inicia la serie vacunal de la hepatitis B a los 2 meses de edad en todas las comunidades autónomas españolas, como consecuencia del asumido buen control serológico de las gestantes respecto a la infección por el virus de la hepatitis B<sup>14,15</sup>.

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

La vacunación precoz del recién nacido sigue siendo preceptiva en hijos de madres HBsAg positivas o con serología desconocida, independientemente del peso del neonato al nacimiento, y siempre se realizará con vacuna monocomponente. En el primer caso deberán recibir, además, inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) por vía intramuscular, en el vasto externo contralateral al de la vacunación, dentro de las primeras 12 horas de vida. En el caso de recién nacidos hijos de madres con

serología desconocida puede demorarse la administración de IGHB como máximo una semana, a la espera del resultado serológico materno, aunque es preferible aplicarla antes de pasadas 72 horas.

En caso de vacunación neonatal, la pauta vacunal completa en nuestro país incluirá 4 dosis de vacuna, la primera con preparado monocomponente y el resto formando parte de la combinada hexavalente, siguiendo la pauta habitual.

La vacunación frente a la hepatitis B en niños mayores y adolescentes no vacunados con anterioridad se realizará con vacuna monocomponente según la pauta 0, 1 y 6 meses<sup>9</sup>. Para este fin también puede utilizarse la vacuna combinada con el componente de la hepatitis A.

No hay recomendación vacunal diferenciada para los adolescentes obesos, pese a la constatación de inferior respuesta a la vacunación frente a la hepatitis B en población adulta con IMC elevado<sup>16</sup>.

Los datos disponibles en población general sobre duración de la inmunidad inducida por la primovacuna desaconsejan, al ser innecesarias, la administración de dosis de refuerzo posteriores<sup>17-19</sup>.

### Control serológico posvacunal

En sujetos no incluidos en grupos de riesgo no se deben llevar a cabo controles serológicos

posvacunación (anticuerpos anti-HBs), tras completar la serie vacunal frente a la hepatitis B<sup>17</sup>; y si estos se realizaran y mostraran valores por debajo de 10 mUI/ml, no será preciso tomar ninguna medida. Por otro lado, en todas las personas de riesgo (**Figura 2**), que es en quienes está indicada esta determinación analítica, solo se ha de considerar fiable un resultado negativo si la determinación se efectúa entre 1 y 2 meses después de la dosis final de la pauta. Junto con la determinación de anticuerpos también se solicitará investigación de HBsAg. Si la determinación de anti-HBs se realiza posteriormente a estos 2 meses y resultara negativa, no implicará necesariamente falta de respuesta a la vacunación, porque entre el 15 % y el 50 % de las personas vacunadas negativizan los anticuerpos anti-HBs, pero siguen protegidas por la memoria inmunológica inducida por esta vacuna<sup>9</sup>, si bien no se han diseñado, por el momento, estudios específicos para demostrarlo<sup>20</sup>. En la **Figura 2** se expone un algoritmo de actuación posvacunal en función del riesgo.

Aun no perteneciendo a grupos de riesgo, diversos autores recomiendan el control serológico posvacunal de la hepatitis B en los pacientes celíacos, por su frecuente hiporrespuesta específica a esta vacuna, de origen aún no aclarado. La revacunación, si fuera necesaria, deberá llevarse a cabo cuando haya transcurrido, al menos, un año siguiendo dieta exenta de gluten<sup>20-22</sup>.

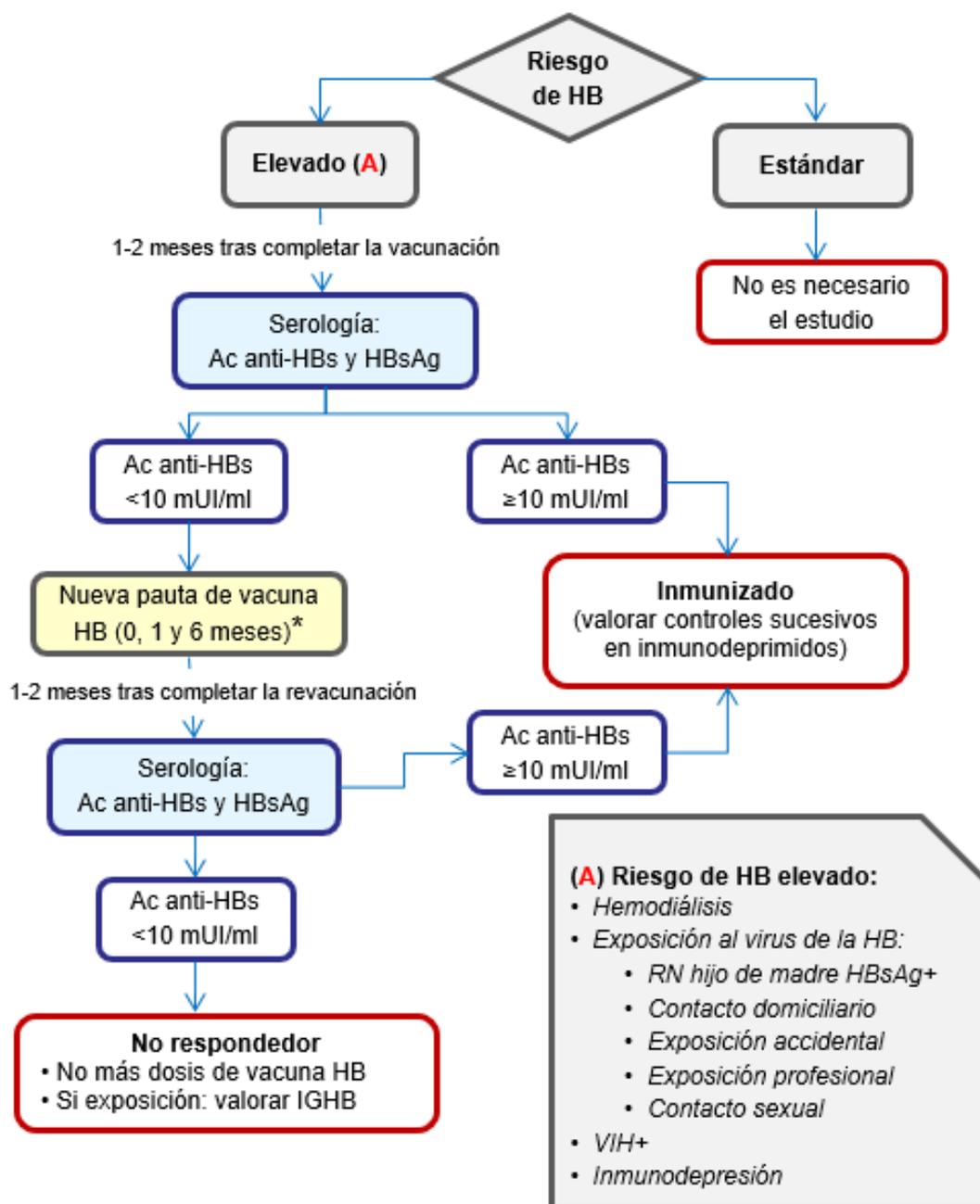


### BIBLIOGRAFÍA

- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2016-hepatitis-B-rev1.PDF](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-hepatitis-B-rev1.PDF)
- Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, *et al*. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2017;145:2873-85.
- Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las

- enfermedades transmisibles. Informe anual 2015. Madrid, 2017. Pág. 89. [Consultado 30 diciembre de 2018]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=12/12/2017-05863fc4dd>
8. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Revisión del Calendario de Vacunación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.
  9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. [MMWR. 2005;54\(RR16\):1-33.](#)
  10. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. *et al.* Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a metaanalysis. [Pediatr Infect Dis J. 2013;32:307-13.](#)
  11. Chen X, Gui X, Zhang L, Huang F, Zhong H, Pang Z, *et al.* Maternal anti-HBVs suppress the immune response of infants to hepatitis B vaccine. [J Viral Hepat. 2016;23:955-60.](#)
  12. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Josep Marés Bermúdez J, Martínón Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? [Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:113-8.](#)
  13. Navarro-Alonso JA, Taboada-Rodríguez JA, Limia-Sánchez A; Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015. Nuevo calendario de vacunación para España, 2016. (Parte 2). [Rev Esp Salud Pública. 2016;90:e1-e9.](#)
  14. 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.](#)
  15. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. [Wkly Epidemiol Rec. 2017;92:369-92.](#)
  16. Fan W, Chen XF, Shen C, Guo ZR, Dong C. Hepatitis B vaccine response in obesity: A meta-analysis. [Vaccine. 2016;34:4835-41.](#)
  17. Ni YH, Chang MH, Jan CF, Hsu HY, Chen HL, Wu JF, *et al.* Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan. [Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1324-30.](#)
  18. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, Wasitthankasem R, Vichaiwattana P, Klinfueng S, *et al.* The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. [PLoS One. 2016;11:e0150499.](#)
  19. Simons BC, Spradling PR, Bruden DJ, Zanis C, Case S, Choromanski TL, *et al.* A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen. [J Infect Dis. 2016;214:273-80.](#)
  20. Poorolajal J, Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. [Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(6\):CD008256.](#)
  21. Anania C, Olivero F, Spagnolo A, Chiesa C, Pacifico L. Immune response to vaccines in children with celiac disease. [World J Gastroenterol. 2017;23:3205-13.](#)
  22. Xu B, Zhu D, Bi Y, Wang Y, Hu Y, Zhou YH. Minimal association of alleles of human leukocyte antigen class II gene and long-term antibody response to hepatitis B vaccine vaccinated during infancy. [Vaccine. 2017;35:2457-62.](#)

**FIGURA 2.** Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B.



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



## VACUNACIÓN FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS, TOSFERINA, POLIOMIELITIS Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

### Recomendación 2019

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



La incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, tanto en países en desarrollo como en los desarrollados<sup>23</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que, en 2014, se produjeron 160 700 muertes por tosferina en el mundo<sup>24</sup>. En 2008 se calculó que la vacunación frente a la tosferina había evitado 670 000 fallecimientos<sup>25</sup>. A pesar de disponer de vacunas con una efectividad aceptable y de haber alcanzado elevadas coberturas vacunales, cada 2-5 años, de forma cíclica, se producen brotes en los países industrializados. Entre 2010 y 2012 se llegó a tal número de casos que se produjo la incidencia más elevada de los últimos 50 años. Como ejemplo, California, que experimentó una epidemia importante en 2010 y aún fue mayor en 2014<sup>26</sup>.

Estos brotes de tosferina afectan a todos los grupos de edad, niños escolares, adolescentes y adultos, siendo estos últimos, adolescentes y adultos, los que actúan como fuente de transmisión de la enfermedad. Pero lo más lamentable de esta situación es que la mayor morbimortalidad se produce en lactantes pequeños, ya que estos sufren las formas más graves y letales de la enfermedad. Entre ellos se produce el mayor número de ingresos hospitalarios y fallecimientos, en especial en los menores de 2 meses, niños que todavía no han recibido su primera dosis de vacuna por su corta edad. Los dos primeros meses de vida es el periodo en que los lactantes tienen mayor riesgo de desarrollar la infección por tosferina y las complicaciones graves como neumonía, convulsiones, daño cerebral, etc., situaciones que pueden conducir a la muerte del lactante<sup>26</sup>. Es por esto por lo que se ha determinado que son el grupo más vulnerable y al que se debe proteger especialmente.

### Vacunación en el embarazo

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

La vacunación del neonato no se considera la mejor opción para proteger al lactante porque, clásicamente, se piensa que el sistema inmunitario del recién nacido no puede producir anticuerpos de forma adecuada y la vacuna no les protegería inmediatamente. Además, no existen vacunas disponibles para ser administradas a esta edad. Sin embargo, hay estudios, uno de ellos reciente, un ensayo clínico aleatorizado, en el que la administración de una vacuna de tosferina acelular monocomponente, sin difteria ni tétanos, en los primeros 5 días de vida resulta segura y eficaz. En caso de desarrollarse su producción y estar disponible, podría ser adecuada como vacunación de recién nacidos cuyas madres no pudieran vacunarse durante el embarazo<sup>28</sup>.

De estas medidas, la vacunación maternal durante la gestación no solo ofrece protección a la madre, sino que proporciona inmunidad pasiva al recién nacido, vía transplacentaria, por el paso de anticuerpos maternos. La vacunación de tosferina de la mujer embarazada se considera la medida más efectiva y eficiente para prevenir las formas graves y amenazantes para la vida que experimentan los lactantes<sup>29</sup>.

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

Las autoridades sanitarias se animaron a tomar esta decisión debido a la mortalidad en lactantes pequeños y basadas en el antecedente de la seguridad, inmunogenicidad y protección de los niños frente a tétanos neonatal, cuando la madre se había vacunado en el embarazo<sup>30</sup>. 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) en el tercer trimestre de la gestación, entre la 27 y la 36 semana, a las mujeres que no la habían recibido anteriormente<sup>31</sup>. Esta recomendación se modificó en 2012 para incluir la vacunación de todas las mujeres embarazadas, independientemente de haber recibido Tdpa con anterioridad, y para ser vacunadas en cada embarazo por la evidencia de pérdida de inmunidad vacunal<sup>32</sup>. En el Reino Unido, 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 gestación<sup>33</sup>; esta recomendación temporal se reafirmó en el año 2014. En abril de 2016 se modificó el momento de la vacunación, ampliándose la ventana de vacunación a las 20-32 semanas, basado en un estudio suizo que encontró mejores niveles de anticuerpos en los recién nacidos vacunados en el segundo trimestre de la gestación<sup>34,35</sup>.

Además de Estados Unidos y Reino Unido, otros países iniciaron la vacunación prenatal de tosferina. En España, el CAV-AEP incluyó esta recomendación en el año 2013<sup>36</sup>. Pero no se llevó a cabo de forma homogénea hasta la recomendación del CISNS, a finales de 2015<sup>37</sup>.

Diversos trabajos han demostrado la seguridad y efectividad de la vacunación prenatal de tosferina<sup>38-40</sup>. En una revisión sistemática reciente no se ha observado exceso de efectos adversos, analizándose datos de 138 277 mujeres vacunadas durante el embarazo, tanto para la madre y la gestación, como para el feto y el recién nacido<sup>41</sup>. Asimismo, se ha podido documentar la seguridad, incluso cuando la vacunación con Tdpa ha sido administrada repetidamente. La efectividad vacunal comunicada en el Reino Unido en 2012 fue del 90 % para evitar la tosferina en menores de 3 meses, utilizando el método de cribado<sup>38</sup>.

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<sup>39</sup>.

Los datos aportados por la Agencia de Salud del Reino Unido sustentan la continuidad de la vacunación maternal. Tras la introducción de la vacuna, en octubre de 2012, por haber fallecido 14 lactantes de tosferina, se han comunicado resultados muy satisfactorios. Desde la introducción de la vacuna fallecieron 18 lactantes, las madres de 16 de ellos no habían recibido la vacuna y 2 lo hicieron demasiado cerca del parto. Durante el año 2017 y en lo que va de 2018 no se ha comunicado ningún fallecimiento por tosferina en lactantes en Inglaterra. A pesar de mantenerse un nivel elevado de circulación de tosferina, en todos los grupos de edad, se observa una relativa baja incidencia en lactantes, grupo diana que debe beneficiarse del programa de vacunación<sup>42</sup>. En Australia, un estudio de casos y controles ha comunicado la efectividad de la vacunación maternal para evitar la tosferina grave en lactantes, pero describe una menor eficacia para evitar la enfermedad que no requiera hospitalización<sup>43</sup>.

Varios estudios han demostrado la inmunogenicidad de las vacunas de tosferina durante el embarazo, también se han demostrado niveles altos de anticuerpos en el recién nacido por la transferencia placentaria. Estos anticuerpos protegen al lactante durante las primeras semanas de vida, momento en que todavía no ha podido recibir la primera dosis de vacuna. Existe la duda de si este elevado nivel de anticuerpos previos a la vacunación pueda tener un efecto de bloqueo de la respuesta posterior o *blunting*. En el grupo de niños del Reino Unido, cuyas madres se vacunaron en el embarazo, se detectaron niveles elevados de anticuerpos a los 2 meses de vida, previamente a la vacunación. A los 5 meses, es decir, posprimovacuna, todos los anticuerpos frente a la tosferina eran significativamente más bajos en los hijos de estas mujeres vacunadas. También se observó interferencia entre los anticuerpos maternos frente a la difteria y las vacunas conjugadas con un transportador como la proteína CRM<sup>44</sup>. Existen varias publicaciones sobre esta materia, pero con resultados

heterogéneos sobre qué tipo de anticuerpo frente a la tosferina puede verse afectado por el fenómeno del bloqueo<sup>45,46</sup>. Puede afirmarse que, si bien inicialmente puede haber una menor respuesta de anticuerpos en hijos de mujeres vacunadas, un mes después de la dosis de refuerzo, la concentración de anticuerpos frente a todos los antígenos de la tosferina no fue significativamente inferior en los grupos de hijos de vacunadas respecto a los de no vacunadas<sup>47,48</sup>. 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<sup>49</sup>.

Es muy importante el seguimiento de las consecuencias epidemiológicas de la vacunación maternal de tosferina, ya que hay estudios con hallazgos inconsistentes en cuanto a qué anticuerpos puedan mostrar niveles inferiores en hijos de mujeres vacunadas frente a los de no vacunadas, pero además, como tampoco existe un correlato de protección serológica frente a esta enfermedad, es fundamental comprobar que la vacunación materna no tenga efectos negativos en la epidemiología, como ya se está comprobando en el Reino Unido 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<sup>50</sup>.

Una de las cuestiones, todavía no resuelta, 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<sup>34</sup>; así, países como Reino Unido recomiendan su administración a partir de la semana 20.

Aunque la evidencia sugiere que la vacunación durante el embarazo es efectiva y

segura, todavía hay cuestiones que son motivo de atención, como por ejemplo la eficacia de la vacunación maternal para disminuir la incidencia de tosferina en el lactante; la eficacia para reducir la enfermedad grave; la respuesta inmunitaria en la madre y el niño; los efectos adversos en la madre y el niño, en especial los relacionados con fenómenos obstétricos y perinatales; todas estas cuestiones son analizadas en una revisión sistemática reciente<sup>51</sup>.

### **Recomendación en los calendarios infantiles**

El esquema 2+1 es utilizado en muchos países europeos y fue recomendado por el CISNS en 2017<sup>52</sup>. Esta pauta, segura e inmunógena, supone optimizar las dosis disponibles.

Para el refuerzo de los 6 años se prefieren los preparados DTPa frente a los de baja carga antigénica (Tdpa), porque confieren una protección más duradera. Los lactantes que sigan el esquema de primovacuna 2+1 con hexavalentes deberán recibir un refuerzo antipolio a los 6 años, preferiblemente con DTPa-VPI. Actualmente, solo Asturias (enero de 2018) está aplicando la vacunación Tdpa-VPI a los niños de 6 años, aunque hayan realizado un esquema 3+1<sup>53</sup>.

Para actuar sobre los agentes transmisores, como los adolescentes, se debe vacunar a los 12-14 años con preparados Tdpa, aun siendo conscientes de la pérdida de la inmunidad en los jóvenes que en todas las series han recibido vacunas con preparados acelulares. La efectividad vacunal durante el primer año con estos preparados es de un 68,8 %, pero desciende a un 8,9 % a los 4 años de haber recibido la vacuna<sup>54</sup>.

Respecto a la poliomielitis, debemos recordar la importancia de que los niños vacunados con el esquema 2+1 reciban una vacuna que contenga polio inactivada a los 6 años, así como los viajeros de larga estancia en países endémicos o con riesgo de transmisión de polio que no la hayan recibido en los últimos 12 meses<sup>55</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

23. Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SA, Heininger U, Hozbor D, *et al.* Pertussis across the globe. Recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:222-32.](#)
24. WHO. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. Pertussis. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/standards/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/)
25. WHO. Vaccines and diseases. Pertussis. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/>
26. California Department of Public Health. Pertussis summary reports. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/Pages/Immunization/pertussis.aspx>
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pregnancy and Whooping Cough. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/research.html>
28. Wood N, Nolan T, Marshall H, Richmond P, Gibbs E, Perrett K, *et al.* Immunogenicity and safety of monovalent acellular pertussis vaccine at birth: A randomized clinical trial. [JAMA Pediatr. 2018;172:1045-52.](#)
29. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. [Arch Dis Child. 2013;98:552-5.](#)
30. Initiative for Vaccine Research (IVR). Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), Family, Women's and Children's Health (FWC) Cluster. Maternal immunization research and implementation portfolio. Geneva: World Health Organization; 2015. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/research/development/Portfolio\\_maternal\\_immunization\\_activities.pdf](https://www.who.int/immunization/research/development/Portfolio_maternal_immunization_activities.pdf)
31. Centers for Disease Control and Prevention (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.](#)
32. Centers for Disease Control and Prevention (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), 2012. [MMWR. 2013;62:131-5.](#)
33. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Department of Health, United Kingdom. Temporary programme of pertussis (whooping cough). vaccination of pregnant women, September 27<sup>th</sup> 2012. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/whooping-cough-vaccination-programme-for-pregnant-women>
34. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescurie C, Othenin-Girard V, *et al.* Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. [Clin Infect Dis. 2016;62:829-36.](#)
35. Public Health England. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, April to June 2017. Health Protection Report Volume 11 Number 34. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/655330/hpr3417\\_prntl-prtsss-VC.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655330/hpr3417_prntl-prtsss-VC.pdf)
36. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo

- Ortega MJ, Corretger Rauet JM, *et al.* Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2013. [An Pediatr \(Barc\). 2013;78:59.e1-27.](#)
37. Grupo de Trabajo tos ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tos ferina en España: vacunación en el embarazo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.
  38. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. [Lancet. 2014;384:1521-8.](#)
  39. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, *et al.* A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. [Clin Infect Dis. 2015;60:333-7.](#)
  40. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. [BMJ. 2014;349:g4219.](#)
  41. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, *et al.* Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. [Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102:F456-63.](#)
  42. Public Health England. Laboratory confirmed cases of pertussis (England): annual report for 2017 Health Protection Report Volume 12 Number 15. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/703519/hpr1518\\_ptss ANN.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/703519/hpr1518_ptss ANN.pdf)
  43. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. [Vaccine. 2018;36:1887-92.](#)
  44. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, *et al.* Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. [Clin Infect Dis. 2015;61:1637-44.](#)
  45. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, *et al.* The influence of maternally derived antibody and infant age at vaccination on infant vaccine responses: an individual participant meta-analysis. [JAMA Pediatr. 2017;171:637-46.](#)
  46. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. [Vaccine. 2016;34:142-50.](#)
  47. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, *et al.* Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. [JAMA. 2014;311:1760-9.](#)
  48. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Greenberg DP, Kirkland KB, Talbot EA, *et al.* Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. [Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1257-60.](#)
  49. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, *et al.* Sustained effectiveness of the maternal pertussis Immunization program in England 3 years following introduction. [Clin Infect Dis. 2016;63\(suppl 4\):S236-43.](#)
  50. Bento AI, King AA, Rohani P. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. [Euro Surveill. 2017;22\(15\):pii=30510.](#)
  51. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. [BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17:390.](#)

52. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado 2017. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en:  
<http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/protccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2017.pdf>
53. Calendario de vacunación infantil de Asturias. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en:  
<https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-vacunas/asturias>
54. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap effectiveness in adolescents. [Pediatrics. 2016;137:e20153326.](#)
55. World Health Organization. Statement on the 13th IHR Emergency Committee meeting regarding the international spread of wild poliovirus. WHO statement. May 2017. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2017/13th-ihp-polio/en/>

## VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

### Recomendación 2019

*Se recomienda vacunar frente al neumococo a todos los niños menores de 5 años, así como, a cualquier edad, a todos los que padezcan inmunodepresión u otras situaciones de riesgo. La vacunación sistemática desde el periodo de lactante se realiza con el esquema 2+1 (2, 4 y 11 meses), reservando la pauta 3+1 para situaciones especiales. El CAV-AEP reafirma que la vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente (VNC13) es la adecuada para la vacunación sistemática en España, considerando la epidemiología de las infecciones neumocócicas en España y porque es la que mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad neumocócica en el momento actual.*



A la evidencia anterior<sup>2</sup> se han añadido nuevos estudios, que demuestran que las vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC) de valencia ampliada (decaivalente [VNC10] y tridecavalente [VNC13]) reducen la carga global de enfermedad neumocócica invasora (ENI) y no invasora (neumonía y otitis media aguda) por los serotipos vacunales.

El impacto poblacional de las diferentes VNC se correlaciona con su inmunogenicidad frente a los diferentes serotipos, con su capacidad para reducir la colonización nasofaríngea y con la prevalencia de los serotipos neumocócicos en un entorno determinado.

En general, en los países que han utilizado la VNC10 en la vacunación infantil se ha producido un incremento de los casos de ENI por los serotipos, 6A, 3 y 19A - particularmente este último - en las personas no vacunadas<sup>56-58</sup>, debido a que esta vacuna induce unos títulos bajos de anticuerpos específicos frente a estos serotipos, con la consiguiente falta de efecto en la colonización nasofaríngea y en la inmunidad de grupo<sup>57</sup>. Todo ello hace que, por lo general, el impacto global sobre la ENI sea mayor en los países donde se utiliza la VNC13 que en aquellos en los que se utiliza la VNC10<sup>56</sup>, aunque un estudio reciente, llevado a cabo en Suecia, ha demostrado un impacto similar en las regiones que utilizan una u otra VNC de valencia ampliada<sup>58</sup>.

En Holanda, la VNC10 ha tenido un gran impacto en la reducción de la ENI, que en los niños menores de 5 años ha sido del 75 % y en los mayores de 65 años del 19 %. La efectividad frente a los serotipos vacunales ha sido del 87 %, mientras que la efectividad específica frente al serotipo 7F fue del 92 %. Sin embargo,

la vacuna no ha sido efectiva frente al serotipo 19A. La incidencia de ENI por serotipos no vacunales ha aumentado un 121 % con respecto a la época anterior a la vacunación con VNC7, aunque se ha mantenido estable en la temporada 2015-16<sup>59</sup>.

En Finlandia, la vacunación infantil sistemática con la VNC10 ha dado lugar a una casi desaparición de los casos de ENI producidos por los serotipos vacunales en todas las edades, demostrando así que genera inmunidad de grupo. Sin embargo, se ha producido un incremento progresivo de los casos de ENI por serotipos no vacunales. En 2016, los tres serotipos más frecuentes, particularmente en las personas mayores de 65 años, fueron el 3, el 19A, y el 22F. Cada uno de los dos primeros causó el 20 % de los casos, mientras que el 22F causó un 12 %. Además, el 19A fue también el más frecuente en niños menores de 5 años, en los que provocó el 45,5 % de todas las infecciones<sup>60</sup>.

Otro estudio, llevado a cabo también en Finlandia, ha demostrado una reducción del 79 % en la incidencia de ENI producida por cualquier serotipo. Además, hubo una reducción significativa del 6A, pero no del 19A que tendió a aumentar en los últimos años del estudio. En los niños no vacunados, se produjo una reducción del 33 % de la incidencia de ENI por cualquier serotipo, pero no hubo efecto sobre la incidencia de ENI causada por los serotipos 6A y 19A<sup>61</sup>.

En Brasil, 5 años después de la introducción de la VNC10, el número de casos de ENI causado por serotipos vacunales disminuyó significativamente (un 83,4 % en los casos de meningitis y un 87,4% en otras formas de ENI)

en niños de 2 meses a 4 años de edad. También se produjeron reducciones, en torno al 50 %, de ENI por los serotipos vacunales en las personas no vacunadas, incluyendo las mayores de 65 años. Al mismo tiempo se produjo un aumento de los serotipos no vacunales, fundamentalmente el 3, el 19A y el 6C que han llegado a ser los serotipos predominantes en la ENI de este país<sup>62</sup>. El incremento del 19A se ha debido a la expansión del clon multirresistente ST320<sup>63</sup>, de manera similar a lo que ocurrió en la Comunidad de Madrid.

Un estudio de más de 25 años de duración, realizado en Dinamarca, ha demostrado una reducción significativa de la incidencia de ENI por los serotipos vacunales, después de la introducción de la VNC7 y, posteriormente, de la VNC13. Esta reducción se ha producido en todas las edades, pero ha sido más alta (hasta el 94 %) en los niños menores de 5 años. Paralelamente, se ha observado un incremento de los casos de ENI por serotipos no vacunales, fundamentalmente el 8, pero también los serotipos 6C, 10A, 10B, 12F, 15A, 16F, 22F, 23B y 24F. Este incremento ha ocurrido en todas las edades, siendo más acusado en las personas de 65 años o más, que fueron las que con más frecuencia tuvieron comorbilidades únicas o múltiples. Se ha estimado que en este grupo de edad la emergencia de serotipos no vacunales amortiguó un 50 % el beneficio de las VNC<sup>64</sup>.

En Madrid, 5 años después de la introducción de la VNC13, en los niños menores de 15 años la incidencia de ENI por cualquier serotipo disminuyó un 68 %, debido a una reducción del 93 % de los serotipos vacunales. La incidencia de ENI por el serotipo 19A decayó un 98 %. Durante este periodo no se ha producido un incremento significativo de los casos de ENI por serotipos no incluidos en la VNC13. Entre estos, solo los siguientes han representado  $\geq 5$  % del total de serotipos no vacunales: 15B (8,6 %), 24F (6,8 %); 23B (6,1 %); 22F (5,7 %) y 10A (5,0 %)<sup>65</sup>.

Un metanálisis reciente ha demostrado que la VNC13 reduce un 18 % el riesgo de ENI, en personas mayores de 18 años, incluidas las de más de 65 años en las que la reducción fue del 14 %. Esta disminución se debió a una bajada del 40 % en los serotipos vacunales. Sin embargo, se produjo un incremento de serotipos no

vacunales<sup>66</sup>.

La efectividad de las VNC de valencia ampliada frente a la meningitis causada por los serotipos vacunales está bien probada<sup>62,67,68</sup>. En Uruguay, la incidencia de meningitis neumocócica disminuyó un 63,5 %, 6 años después de iniciar la vacunación con la VNC13<sup>68</sup>. En Burkina Faso, la incidencia de meningitis neumocócica disminuyó un 32 % en todas las edades, pero en los menores de 1 año alcanzó el 76 %, después de la introducción de la VNC13. Esto fue debido a la disminución de los serotipos vacunales, con la excepción del serotipo 1, cuya incidencia no disminuyó<sup>68</sup>.

Como en otras formas de ENI, el efecto neto de las VNC de valencia ampliada depende de la emergencia de casos producidos por los serotipos no vacunales. En Madrid, la incidencia de meningitis neumocócica disminuyó un 62 %, debido sobre todo a una reducción del 83 % de los casos producidos por el 19A, sin que se produjera un aumento de casos por los serotipos no vacunales<sup>67</sup>. En Burkina Faso los casos producidos por los serotipos no vacunales no solo no aumentaron, sino que disminuyeron<sup>69</sup>. En Francia, la introducción de la VNC13 se siguió de un descenso de los casos, merced a una reducción de los serotipos vacunales; sin embargo, en 2015-2016 se produjo un fuerte incremento de los casos producidos por los serotipos no vacunales, fundamentalmente el 24F, que anuló el efecto de la vacuna<sup>70</sup>.

### **Enfermedad neumocócica no invasora**

Como se comentó en las recomendaciones del CAV para 2017 y 2018<sup>2,71</sup>, el efecto de las VNC de valencia ampliada ha sido mayor del esperado. En el último año han continuado apareciendo nuevos estudios sobre el impacto de las VNC en las neumonías. En general, la evidencia disponible demuestra un mayor impacto de la VNC13 que la VNC10, aunque la variabilidad de los estudios no permite una comparación directa.

Un estudio realizado en Perú, donde se llevó a cabo la vacunación antineumocócica, primero con la VNC7 y después con la VNC10, encontró una efectividad del 35 % frente a la muerte por neumonía, 20,6 % en las hospitalizaciones por

neumonía y 26,2 % en las visitas por otitis media aguda (OMA)<sup>72</sup>.

En Finlandia, la introducción de la VNC10 condujo a una reducción del 23 % y del 18 % de las hospitalizaciones por neumonía, en niños vacunados y no vacunados, respectivamente<sup>73</sup>.

En Brasil, después de la introducción de la VNC10 se produjo una disminución del 25,5 % de las hospitalizaciones por neumonía de cualquier causa en niños menores de 12 meses. Otras reducciones similares se encontraron en niños mayores y adultos jóvenes, pero no en adultos mayores de 40 años ni en ancianos. En menores de 3 meses hubo una disminución del 22 %, demostrando que la VNC10 proporciona protección indirecta en este grupo de edad. La reducción de las neumonías se produjo tanto en zonas de alto, medio y bajo nivel socioeconómico, y la intensidad de la disminución se relacionó con la cobertura vacunal en las distintas áreas<sup>74</sup>. Un estudio de series temporales, llevado a cabo en el mismo país, encontró unas reducciones ligeramente más bajas en los niños vacunados (14 %-17 %) y del 17-21 % en el grupo de edad de 10-49. Sin embargo, en los mayores de 65 años no hubo disminución, encontrándose un aumento significativo del 16,6 %<sup>75</sup>.

En Holanda, después de la introducción de la VNC7 y la VNC10, las hospitalizaciones por neumonía en niños menores de 5 años han disminuido significativamente, comparando los periodos anteriores y posteriores a la introducción de estas vacunas. La magnitud de la reducción dependió de la edad: 38 % para los niños de 0-6 meses; 33 % en los de 6 meses a 1 año y 22 % en niños de 2-4 años. No obstante, durante el último año la reducción en estos grupos de edad fue superior, sugiriendo que pueden necesitarse varios años para ver el verdadero impacto de las VNC en las neumonías. En otros grupos de edad la diferencia no fue significativa<sup>76</sup>.

En Australia, un país donde el programa de vacunación antineumocócica se ha basado en la VNC7 y la VNC13, se ha producido una reducción del 40 % de las hospitalizaciones asociadas a neumonía. La reducción fue más acusada en niños de 6-11 meses de edad, alcanzando cifras superiores al 50 % en los

lactantes aborígenes. La neumonía neumocócica disminuyó un 60 %. Además, se produjo una disminución de las hospitalizaciones asociadas a VRS y otros virus respiratorios en lactantes<sup>77</sup>.

En Gambia se ha producido una reducción de entre el 20 y el 29 % (dependiendo de la edad) de las hospitalizaciones por neumonía confirmada por radiología en niños menores de 4 años. La neumonía específicamente neumocócica y la neumonía hipóxica disminuyeron un 58 % y 57 %, respectivamente. La efectividad de 3 dosis de VNC13 frente a la neumonía confirmada radiológicamente fue del 43 % y se relacionó directamente con el número de dosis. Otro hallazgo interesante de este estudio es que la incidencia de bronquiolitis disminuyó entre un 29 % y un 39 %, dependiendo del grupo de edad<sup>78</sup>. Dada la alta incidencia y la mortalidad de las neumonías en los países de bajo nivel socioeconómico, el impacto de las VNC puede ser mucho mayor en estos países que en los países industrializados.

### Inmunidad de grupo

La heterogeneidad de los diferentes estudios hace difícil evaluar la protección indirecta de las VNC en los adultos, pero la mayoría de ellos encuentran una disminución significativa, entre el 20 y el 60 %, de la ENI por los serotipos vacunales y 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<sup>56,62,64,74,75,79</sup>.

El metanálisis citado anteriormente mostró que la VNC13 reduce un 18 % el riesgo de ENI en personas mayores de 18 años. Esta disminución se debió a una reducción del 40 % de la ENI causada por los serotipos vacunales. Sin embargo, se produjo un incremento del 10 % de los serotipos no vacunales, que fue mayor (20 %) en los mayores de 65 años. En la misma revisión, el riesgo global de neumonía disminuyó un 14 % en todos los adultos y la mortalidad en las personas hospitalizadas por neumonía un 33 %<sup>66</sup>.

Otro estudio reciente ha aportado información relevante sobre la inmunidad de grupo con el uso de las VNC en los programas de vacunación infantil en comunidades de alto y

medio nivel económico. En ellas, se constata una disminución en la incidencia de ENI por los serotipos vacunales en todas las edades, incluyendo los adultos mayores de 65 años. La reducción anual de la incidencia de ENI causada por los serotipos de la VNC7 fue del 11 %, mientras que la de la causada por los 6 serotipos propios de la VNC13 fue del 25 %. Para el serotipo 3 y el serotipo 9N la inmunidad de grupo es prácticamente inexistente, lo mismo que sucede con el 19A cuando se utilizan la VNC7 o la VNC10. Además, se produce un aumento del 18 % en la incidencia de ENI por los serotipos no vacunales<sup>80</sup>. El estudio estima, con estos datos, que para reducir el 90 % la carga de ENI por los serotipos contenidos en la VNC en una comunidad, mediante la vacunación sistemática de los niños, se necesita alrededor de una década<sup>80</sup>.

Un estudio, de 4 años de duración, realizado a partir de los datos de laboratorio de microbiología de 6 hospitales españoles, que cubren unos 4 millones de habitantes, ha encontrado una disminución del 34 % en la incidencia de ENI en adultos, debido a la reducción de los serotipos vacunales (reducciones similares en los serotipos de la VNC7 y en las de los serotipos específicos de la VNC13). La disminución de ENI ha ocurrido en todas las edades, incluidas las personas mayores de 65 años de edad, en las que ha sido mayor del 20 %. Durante este periodo la ENI por serotipos no vacunales no ha aumentado significativamente<sup>81</sup>.

En Madrid, se ha producido una reducción del 73 % en la incidencia de ENI en niños menores de 3 meses<sup>82</sup>. La protección de esta vulnerable población es particularmente importante, ya que en ellos la meningitis como forma de ENI es más frecuente que en cualquier otra edad<sup>83</sup>.

### Serotipos emergentes

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

Actualmente los serotipos no vacunales que

con más frecuencia causan ENI son los siguientes: 22F, 12F, 33F, 24F, 15C, 15B, 23B y 10A, representando cada uno de ellos entre un 3,4 % y un 5,3 % de todos los casos de ENI en niños. Sin embargo, hay importantes diferencias regionales que deben ser tenidas en cuenta a la hora de diseñar nuevas vacunas. Así, mientras en Europa los más frecuentes fueron el 24F (6,7 %), 10A (6,7 %) 15C (5,9 %), 12F (5,6 %), 22F (5,2 %); en Norteamérica los más frecuentes fueron 22F (6,9 %), 38 (5 %), 33F (4,9 %), 35B (4,5 %) y 15B (4,2 %), sin que haya ninguna presencia del 24F; en Latinoamérica, el más frecuente fue el 12F (4 %), mientras que ningún serotipo restante superó el 2,5 % de todos los casos de ENI<sup>84</sup>.

Sin embargo, no solo la proporción de serotipos no vacunales ha aumentado en la ENI, sino también su incidencia en la mayoría de los países (enfermedad por reemplazamiento)<sup>56,59,64,69,80,85</sup>, pero no en todos, ya que en EE. UU. y en España<sup>65,81</sup> no se ha constatado este fenómeno hasta la actualidad. Esta variabilidad es difícil de explicar y puede deberse a la diversidad de serotipos circulantes en los diferentes países o a fluctuaciones temporales<sup>86</sup> o al diferente uso de los antibióticos. En cualquier caso, cuando este aumento ocurre, lo hace sobre todo en los menores de 2 años y en los mayores de 65 años, reflejando quizás una mayor vulnerabilidad por inmadurez inmunitaria fisiológica o por inmunosenescencia o por la presencia de comorbilidades<sup>59,64,69,85,87</sup>. En la mayoría de los países europeos en los que se ha producido un incremento de los serotipos no vacunales, no ha existido un claro predominio de ninguno de ellos<sup>85</sup>, 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 ha ocurrido, 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 antes de la introducción de la VNC7 se han evitado más de 38 000 casos de ENI<sup>87</sup>. En cualquier caso, será necesaria una estrecha vigilancia sobre los serotipos emergentes, no solo para calcular el impacto final de las VNC, sino para poder

determinar qué serotipos deben incluir las nuevas vacunas neumocócicas.

vacunación antineumocócica se muestran en la [Tabla 2](#) y en la [Tabla 3](#).

### Grupos de riesgo y recomendaciones de la vacunación antineumocócica

Los grupos de riesgo y las recomendaciones de



### BIBLIOGRAFÍA

56. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, *et al.* Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: Implications for adult vaccination. [Thorax. 2018;1-10.](#)
57. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert RR, Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. [Expert Rev Vaccines. 2017;16\(10\):1007-27.](#)
58. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of pneumococcal conjugate vaccine 10 or pneumococcal conjugate vaccine 13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. [Clin Infect Dis. 2017;65:1780-9.](#)
59. The National Immunization programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2015-2016. 2016. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0141.pdf>
60. National Institute For Health and welfare. Infectious Diseases in Finland 2016/ Report 11/2017. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/135619/URN\\_ISBN\\_978-952-302-978-1.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/135619/URN_ISBN_978-952-302-978-1.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
61. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, Siira L, *et al.* Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. [Vaccine. 2018;36:1934-40.](#)
62. Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade A. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. [Vaccine. 2018;36:2559-66.](#)
63. Cassiolato AP, Paula A, Almeida SGC, Andrade AL, Minamisava R, *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;13:1-13.](#)
64. Weinberger M, Warren L, Dalby T, Shapiro ED, Valentiner-Branth Palle, Slotved H, *et al.* Differences in the impact of pneumococcal serotype replacement in individuals with and without underlying medical conditions. [Clin Infect Dis. 2018 Oct 13. doi: 10.1093/cid/ciy875.](#) [Epub ahead of print].
65. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Herna T, *et al*; Heracles Study Group. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children : Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. [PLOS One. 2017;12:e0172222.](#)
66. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. [Clin Infect Dis. 2018 Oct 12. doi: 10.1093/cid/ciy872.](#) [Epub ahead of print].
67. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. [Vaccine. 2017;35:4646-51.](#)

68. Pírez MC, Mota MI, Giachetto G, Sánchez Varela M, Galazka J, Gutierrez S, *et al.* Pneumococcal meningitis before and after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13, impact on pediatric hospitalization in public and nonpublic institutions, in Uruguay. [Pediatr Infect Dis J. 2017;36:1000-1.](#)
69. Kambiré D, Soeters HM, Ouédraogo-Traoré R, Medah I, Sangaré L, Yaméogo I, *et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis—Burkina Faso, 2014–2015. [J Infect. 2018;76:270-9.](#)
70. Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Béchet S, Cohen R, *et al.* Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. [Lancet Infect Dis. 2018;18:983-91.](#)
71. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, *et al.* Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2017. [An Pediatr \(Barc\). 2017;86:98.e1-9.](#)
72. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Luiza A, Gonzales M, Pereira A, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. [Vaccine. 2017;34:4738-43.](#)
73. Palmu AA, Rinta-kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Kilpi TM, Jokinen J. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nationwide population-based study. [PLoS One. 2017;12:e0172690.](#)
74. Warren JL, Shioda K, Kürüm E, Schuck-paim C, Lustig R, Taylor RJ, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia hospitalizations in high- and low-income subpopulations in Brazil. [Clin Infect Dis. 2017;65:1813-8.](#)
75. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-neto OL, *et al.* Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time- series analysis. [PLoS One. 2017;12:e0184204.](#)
76. van Deursen AMM, Klooster TMS, Man WH, van De Kassteele J, van Gageldonk-Lafeber AB, Bruijning-Verhagen PCJL, *et al.* Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. [Vaccine. 2017;35:7107-13.](#)
77. Fathima P, Blyth CC, Lehmann D, Lim FJ, Abdalla T, De Klerk N, *et al.* The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian children: Record linkage cohort study of 469 589 births, 1996-2012. [Clin Infect Dis. 2018;66:1075-85.](#)
78. Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, Jeffries DJ, Hossain I, Bottomley C, *et al.* Articles Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. [Lancet Infect Dis. 2017;3099:1-9.](#)
79. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. [Vaccine. 2017;35:2882-91.](#)
80. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, *et al.* Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. [Lancet Glob Health. 2017;5:e51-9.](#)
81. Camara J, Marimon J, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, *et al.* Decrease of adult invasive pneumococcal disease (IPD) after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine In Spain. [PLoS One. 2017;12:e0175224.](#)
82. Ruiz-Contreras J, Del Amo M, Picazo J. Effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants aged 0 to 90 days in Madrid, Spain. [J Pediatric Infect Dis Soc. 2018;7:175-6.](#)
83. Kent A, Makwana A, Sheppard CL, Collins S, Fry NK, Heath PT, *et al.* Invasive

- pneumococcal disease in UK children under 1 year of age in the post-PCV13 era: what are the risks now?. [Clin Infect Dis. 2018 Oct 3. doi: 10.1093/cid/ciy842](#). [Epub ahead of print].
84. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. [PLoS One. 2017;12:1-20](#).
85. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, *et al*. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. [Lancet Respir Med. 2017;5:648-56](#).
86. Pilishvili T, Whitney CG. Use of data to drive pneumococcal conjugate vaccine policy. [Lancet Infect Dis. 2018;18:366-8](#).
87. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, *et al*. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. [Lancet Infect Dis. 2018;18:441-51](#).
85. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, *et al*. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet

<b>TABLA 2. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y la adolescencia</b>		
<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Enfermedad o situación</b>	
<b>Niños inmunocompetentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente de enfermedad neumocócica invasora</li> <li>• Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de alfa1-antitripsina, bronquiectasias</li> <li>• Enfermedad cardíaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardíaca o alteraciones hemodinámicas</li> <li>• Síndrome de Down (solo en el caso de documentación de alguna inmunodeficiencia de alto riesgo para ENI, seguir las recomendaciones para los niños inmunodeprimidos)</li> <li>• Personas con alteraciones neurológicas que impliquen riesgo de broncoaspiración de líquidos o secreciones, como parálisis cerebral o crisis convulsivas recurrentes</li> <li>• Diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• Hepatopatías crónicas</li> <li>• Fístulas del espacio subaracnoideo, excluyendo las válvulas de derivación ventrículo-peritoneales</li> <li>• Niños con implante coclear</li> </ul>	Estos grupos de riesgo precisan una pauta mixta VNC13 + VNP23
<b>Niños con asplenia (anatómica o funcional)</b> (pacientes de alto riesgo: seguir recomendaciones de vacunación antineumocócica específicas) Ver <a href="#">Tabla 3</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías graves</li> <li>• Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica</li> </ul>	
<b>Niños inmunodeprimidos</b> (pacientes de alto riesgo: deben seguir recomendaciones de vacunación antineumocócica específicas) Ver <a href="#">Tabla 3</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por VIH</li> <li>• Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático)</li> <li>• Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico activo o bien en remisión que esté recibiendo tratamiento</li> <li>• Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas, leucemia, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido)</li> </ul>	

**TABLA 2.** Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y la adolescencia

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



**TABLA 3. Recomendaciones de vacunación antineumocócica**

1. **Todos los niños españoles menores de 5 años deben ser vacunados frente al neumococo**, siendo la **VNC13** la que mejor cobertura proporciona actualmente frente a los serotipos circulantes en España y la que mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad neumocócica. Por suerte ya está incluida en todos los calendarios de España.
2. Si no hubiera vacunación universal frente al neumococo, deberán utilizarse **pautas de vacunación 3+1** (tres dosis de primovacuna, más un refuerzo en el 2.º año de vida). La carencia de la protección por inmunidad de grupo, si las coberturas de vacunación son bajas, puede condicionar que algunos niños sean susceptibles a algunos serotipos, como el 6B y 23F, después de solo 2 dosis y hasta que se aplique la dosis de refuerzo del 2.º año de vida. Afortunadamente en España ya no se plantea.
3. El CAV-AEP hace énfasis en la necesidad de vacunar a los pacientes inmunodeprimidos y con riesgo elevado de padecer infecciones neumocócicas graves ([Tabla 2](#)), con las pautas recomendadas utilizando esquemas mixtos, que incluyan la VNC13 y la vacuna neumocócica 23-valente de polisacáridos simples (VNP23).
  - a. **En los niños de 5 años o menos inmunodeprimidos o con asplenia orgánica o funcional**: 1) utilizar siempre esquemas 3+1 cuando se inicia la vacunación a los 2 meses con las otras vacunas del calendario; 2) es preceptivo que reciban 2 dosis de VNC13 si no han recibido en el primer año de vida, al menos, 2 dosis de esta vacuna; 3) los niños de 2-5 años de edad que no han recibido ninguna dosis de VNC13 deben recibir 2 dosis de esta vacuna separadas por un intervalo mínimo de, al menos, 2 meses; 4) una vez completada la inmunización con VNC13, los mayores de 2 años de edad deben recibir una dosis de VNP23, con un único refuerzo a los 5 años de esta dosis (no se administrarán más de dos dosis de VNP23).
  - b. **En los niños de 5 años o menos de riesgo no inmunodeprimidos ni asplénicos, pero con riesgo de padecer infecciones neumocócicas más frecuentes o graves** ([Tabla 2](#)) puede optarse por la pauta de los niños inmunodeprimidos, que es lo que se recomienda actualmente y se practica por las CC. AA., o por la del calendario de vacunación sistemático, completándose la inmunización, cuando alcancen los 2 años, con una sola dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de VNC13.
  - c. **En todos los niños de riesgo de 6-18 años de edad**: 1) administrar una dosis de VNC13; 2) aplicar una dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses de la dosis de VNC13; 3) solo en los inmunodeprimidos y asplénicos se administrará una 2.ª y última dosis de VNP23, 5 años después de la 1.ª de VNP23.
4. Los niños prematuros (menores de 32 semanas o de 1700 gramos al nacer) tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* que los recién nacidos a término, por lo que se debe recomendar especialmente en estos niños la VNC13 con pauta 3+1, sin VNP23 posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo.

## VACUNACIÓN FRENTE A LOS MENINGOCOCOS C Y ACWY

### Recomendación 2019

*Se recomienda mantener la protección frente al meningococo C a los 4 meses de edad. Dada la incidencia ascendente de los serogrupos W e Y en España, el CAV-AEP recomienda proteger a los 12 meses de edad y a los adolescentes mediante la introducción en calendario sistemático de la vacuna MenACWY, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 19 años. También, 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<sup>88</sup>. La elevada cobertura vacunal, 97,3 % en primovacunación y 90,2 % en el primer refuerzo a los 12 meses<sup>89</sup>, es la principal causa del bajo nivel de incidencia de EMI por serogrupo C, aunque en la última temporada se ha registrado un pequeño repunte de casos. Según los últimos datos disponibles en la red del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), la tasa de EMI por serogrupo C en España en la temporada 2017-2018 fue de 0,08 casos/100 000 habitantes<sup>90</sup>, con una letalidad del 20,5 %, porcentaje que ha de ser interpretado con cautela, dada la baja cifra de casos comunicados. Con la intención de incidir en la diseminación del microorganismo, el CAV-AEP recomienda mantener la dosis de MenC-TT a los 4 meses, hasta que la vacuna antimeningocócica tetravalente (MenACWY) se pueda administrar en una sola dosis en el primer año de vida. El uso de preparados MenC-CRM obliga a administrar 2 dosis en el primer año de vida. Si se emplea la MenACWY en el adolescente, en sustitución de MenC, la protección frente a EMI por meningococo C se considera equivalente entre ambas, existiendo estudios recientes que avalan dicha equivalencia<sup>91</sup>.

### Meningococos ACWY

En el año 2000 se produjo un brote epidémico de EMI por meningococo W en el hach (peregrinación anual a La Meca), que posteriormente se extendió a otros países africanos<sup>92</sup>. Este brote estuvo causado por el serotipo ST-11CC, especialmente virulento, del que se han descrito dos linajes diferentes, uno de ellos el causante del brote en La Meca y otro

que se ha extendido por Latinoamérica y, desde allí, al Reino Unido y otros países europeos<sup>93</sup>. Esto ha llevado a la inclusión de la vacuna MenACWY en los calendarios de varios países, como Reino Unido, Austria, Grecia, Holanda, Italia y Suiza, así como países americanos entre los que se encuentran EE. UU., Canadá, Chile y Argentina.

En el Reino Unido se empezó a registrar desde la temporada 2008/2009 un progresivo incremento de casos autóctonos de EMI por serogrupo W, con aumento del 85 % de casos en la temporada 2014/2015 respecto a la previa, distribución por diversas regiones del país y afectación de todas las franjas de edad. Por ello, en septiembre de 2015, se incluyó la vacuna MenACWY en calendario sistemático, acompañándose además de una amplia campaña de rescate hasta los 25 años. La edad de vacunación recomendada es la de 14 años, sustituyendo a la dosis de vacuna frente al meningococo C aplicada hasta entonces a esa edad<sup>94</sup>. A pesar de coberturas todavía inferiores al 90 %<sup>95</sup>, se ha notificado una reducción del 14 % de los casos de EMI por serogrupo W. Este descenso ha sido más marcado en las franjas de edad de 15-19 años y la de 1-4 años. El JCVI considera que se obtendrán resultados cada vez más significativos al ir aumentando las coberturas de vacunación<sup>96</sup>.

Por otra parte, en otras zonas de Europa, especialmente en los países nórdicos, se empezó a registrar desde 2007 un aumento de casos de EMI por serogrupo Y, llegando a suponer el 50 % de los casos en Suecia en el año 2011, con descenso paulatino sin haberse introducido la vacunación<sup>97</sup>.

Hoy por hoy, distintos países de Europa (Reino Unido, Austria, Grecia, Italia y Suiza) y

otros como EE. UU. o Canadá han sustituido la dosis de MenC del adolescente por MenACWY<sup>98</sup>. Holanda ha introducido, desde octubre de 2018, la vacuna MenACWY a los 14 meses y 14 años<sup>99</sup> y Australia la ha incluido a los 12 meses y para mayores de 10 años desde julio de 2018<sup>100</sup>.

En España empezó a detectarse, desde 2015, un aumento progresivo de EMI por serogrupos W e Y<sup>101</sup>. En la temporada 2016-2017, el número total de casos por el serogrupo W fue de 23 y 17 por Y (tasa de incidencia 0,04/100 000). Sin embargo, los últimos datos al cierre de la temporada 2017-2018 muestran que se ha duplicado el número de casos: 48 casos de EMI por W (tasa 0,10/100 000) y 35 por Y (tasa 0,08/100 000)<sup>90</sup>. Castilla y León va a introducir esta vacuna a los 12 meses y a los 12 años de edad en el calendario infantil financiado, a partir del 1 de enero de 2019<sup>102</sup>. Melilla la había introducido en adolescentes en 2016 y lleva 2 cohortes vacunadas con esta vacuna<sup>103</sup>.

Ante la presente situación, se recomienda la introducción de MenACWY en el calendario sistemático a los 12 meses de edad para protección individual y también en adolescentes; en estos últimos con la intención de actuar sobre la población con mayor índice de colonización nasofaríngea por meningococo, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 19 años, si bien este comité recomienda seguir recibiendo el preparado seleccionado por cada comunidad autónoma, intentando obtener una cobertura óptima. Se mantiene la vacunación con MenC a los 4 meses de edad hasta que MenACWY pueda ser administrada en una sola dosis a esta edad. De esta forma, se opta por la

vacunación más completa que hay en Europa frente a esta enfermedad, aunque el rescate en la adolescencia puede ser difícil de realizar.

Por otro lado, se mantiene la recomendación de esta vacuna tetravalente en los mayores de 6 semanas de edad con factores de riesgo o que viajen a países de elevada incidencia de estos serogrupos (por ejemplo, países del cinturón africano ampliado de la meningitis). Se consideran factores de riesgo aumentado de sufrir EMI:

- Asplenia anatómica o funcional.
- Déficit de factores terminales del complemento.
- Tratamiento con eculizumab.
- Episodio previo de EMI por cualquier serogrupo.
- Contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y en un brote epidémico.

Igualmente, el comité recomienda esta vacuna para niños y adolescentes que vayan a residir en países en los que la vacuna se encuentre en el calendario sistemático, como EE. UU., Canadá, Reino Unido, Austria, Grecia, Holanda, Italia o Suiza

Las dos vacunas MenACWY están disponibles en España desde 2017<sup>104</sup> y autorizadas para su adquisición en las oficinas de farmacia comunitaria. Se pueden consultar en la [Tabla 4](#).



## BIBLIOGRAFÍA

88. Grupo de trabajo MenCC 2012. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Enero de 2013. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf>
89. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. España 2008-2017. Ministerio

de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en:

<https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>

90. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Enfermedad meningocócica, finalización de la temporada 2017-2018. Semana 41/2018.

- [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf\\_2018/IS-181016-WEB.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2018/IS-181016-WEB.pdf)
91. van Ravenhorst MB, van Der Klis FRM, van Rooijen DM, Sanders EAM, Berbers GAM. 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;35:4753-60.
  92. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, *et al*. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30 (Suppl 2):B26-36.
  93. Lucidarme J, Scott KJ, Ure R, Smith A, Lindsay D, Stenmark B, *et al*. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill*. 2016;21:pii=30395.
  94. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom, 2015. *Euro Surveill*. 2015;20. pii: 21188.
  95. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:1184-87.
  96. Public Health of England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2017 to 2018. Health Protection Report Volume 12. Number 38, 26 October 2018. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/751821/hpr3818\\_IMD.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/751821/hpr3818_IMD.pdf)
  97. Bröker M, Bukovski S, Culic D, Jacobsson S, Koliou M, Kuusi M, *et al*. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe. High importance in some European regions in 2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10:1725-8.
  98. European Centre for Disease Prevention and Control. Immunisation schedules by target disease: meningococcal disease. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
  99. National Institute for Public Health and the Environment. RIVM Netherlands. Meningococcal type W most notable infectious disease in 2017. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.rivm.nl/en/news/meningococcal-type-w-most-notable-infectious-disease-in-2017>
  100. Australian Government. Department of Health. Clinical update: National Immunisation Program (NIP) childhood schedule changes from 1 July 2018. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://beta.health.gov.au/news-and-events/news/clinical-update-national-immunisation-program-nip-childhood-schedule-changes>
  101. Abad R, Vázquez J. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect*. 2016;73:296-7.
  102. Calendario oficial de vacunaciones sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León, 2019. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://bocyl.jcyl.es/boletin.do?fechaBoletin=14/12/2018>
  103. Calendario de vacunación infantil Melilla 2016. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [http://www.melilla.es/melillaportal/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/5\\_13218\\_1.pdf](http://www.melilla.es/melillaportal/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/5_13218_1.pdf)
  104. Fichas técnicas de vacunas. Página web del CAV-AEP. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas->

[tecnicas-vacunas](#)

<b>TABLA 4. Características de las vacunas MenACWY comercializadas en España<sup>104</sup></b>			
<b>Componentes</b>		<b>Menveo (GSK)</b>	<b>Nimenrix (Pfizer)</b>
Composición: polisacárido de <i>N. meningitidis</i> y proteína transportadora	Grupo A	10 mcg	5 mcg
	Grupo C	5 mcg	5 mcg
	Grupo W	5 mcg	5 mcg
	Grupo Y	5 mcg	5 mcg
	Proteína	CRM <sub>197</sub> 32,7-64,1 mcg	Toxoide tetánico 44 mcg
Edad mínima		2 años	6 semanas
Dosis		1 dosis	6 semanas a 11 meses: 2 dosis, intervalo mínimo de 2 meses. Refuerzo 1 dosis a partir del año de edad ≥12 meses: 1 dosis



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

### Recomendación 2019

*Se recomienda la administración sistemática de la 1.ª dosis de SRP a los 12 meses de vida y la 2.ª a los 3-4 años de edad para la corrección precoz de posibles fallos vacunales primarios. En caso necesario, un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas asegura una correcta inmunización.*

*La segunda dosis podría administrarse en forma de tetravírica (SRPV), ya disponible en España.*



### Sarampión

La prevalencia de sarampión en la Región Europea de la OMS ha aumentado en los últimos meses, siendo inaceptablemente alta, cuando su eliminación había sido fijada para el año 2015, y ya se ha propuesto una nueva fecha objetivo para 2020<sup>105</sup>. En los primeros 6 meses de 2018 más de 41 000 niños y adultos han padecido el sarampión en Europa. Este número excede los casos registrados en cualquiera de los años completos de la última década.

Según datos publicados por el ECDC en noviembre de 2018, entre octubre 2017 y septiembre de 2018 se declararon 13 453 casos en la Unión Europea (UE) (26 casos/millón de habitantes), con un incremento respecto a los años anteriores. Los países con mayor incidencia han sido Grecia (3049 casos), Francia (2771), Italia (2559), Rumania (1821) y Reino Unido (1019). El 30 % de los casos fueron niños menores de 5 años, con la mayor incidencia en menores de 1 año (257 casos/millón). Respecto al estado vacunal de los casos, el 83 % fueron no vacunados y el 10 % vacunados con una sola dosis<sup>106</sup>.

En España, según cifras del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, durante el 2018 y hasta la semana 44 se han notificado 218 casos<sup>107</sup>.

El sarampión continúa aumentando en Europa porque la cobertura vacunal en muchos países es subóptima, solo 4 países de la UE comunicaron, al menos, el 95 % de cobertura con dos dosis<sup>106</sup>.

Contribuye también a ello la comprobada deficiente inmunidad frente al sarampión en niños europeos de 5 a 9 meses de edad, debido a la menor y menos duradera recepción de anticuerpos de las madres vacunadas, respecto

a las que padecieron la enfermedad natural<sup>108,109</sup>, así como la susceptibilidad a la misma (también ocurre con parotiditis y rubeola) de muchos preescolares que recibieron una única dosis a los 12 meses<sup>110</sup>.

España cuenta con altas coberturas de vacunación, aunque han descendido ligeramente en 2017: con la primera dosis de SRP fue del 96,9 % con algunas comunidades ligeramente por debajo del 95 % (Asturias y Cataluña 94,4 %) y con la segunda dosis del 92,4 %, con 2 comunidades por debajo del 90 % (Canarias y Madrid)<sup>89</sup>. La tendencia descendente de la incidencia de la enfermedad tras la consolidación de la vacunación se vio interrumpida a partir de 2010, por la irrupción de brotes de la enfermedad en distintas CC. AA., algunos de ellos extensos. En todos los brotes se identificó transmisión nosocomial<sup>111</sup>. Entre julio de 2017 y julio de 2018, en España se declararon a los ECDC 217 casos, de los que se confirmaron 210<sup>112</sup>, con una incidencia de 4,7 casos/millón de habitantes. Fuera del contexto europeo, en 2017 se desarrollaron ondas epidémicas en las distintas regiones de la OMS, destacando Tailandia, Somalia, Sudán del Sur, República Democrática del Congo, Etiopía y Nigeria<sup>112</sup>.

Estamos de enhorabuena porque, el 26 de septiembre de 2017, España entró a formar parte de los países en los que se ha eliminado el sarampión autóctono<sup>113</sup>.

### Rubeola

El número total de casos declarados en la UE entre octubre de 2017 y septiembre de 2018 fue de 616 casos, de los cuales 60 han sido confirmados por laboratorio. No se han notificado brotes epidémicos y la mayoría de los casos tuvieron lugar en menores de 5 años (46 %). Los países que más casos presentaron

fueron Polonia (472), Alemania (66), Italia (25) y Austria (22). La incidencia global en la UE alcanzó una tasa de 1,4 casos/millón de habitantes<sup>106</sup>.

Según la información suministrada por el Plan Nacional de Eliminación del Sarampión, de la Rubeola y del Síndrome de la Rubeola Congénita, del Centro Nacional de Epidemiología, durante el año 2016 se notificaron en España 10 casos sospechosos de rubeola, de los que se confirmaron 2, lo que supone una incidencia de 0,004 casos/millón de habitantes y no se ha notificado ningún brote ni ningún caso de rubeola congénita<sup>111</sup>.

### Parotiditis

La menor persistencia de los anticuerpos maternos frente a la parotiditis transmitidos por las madres vacunadas, respecto a las que padecieron la enfermedad<sup>109,110</sup>, es un factor contributivo a la persistencia de brotes epidémicos. Sin embargo, en este caso suelen tener un valor más determinante la relajación en el cumplimiento de los calendarios de vacunaciones, la pérdida de la actividad vacunal con el tiempo y, ocasionalmente, las propias características de las cepas vacunales. En España, los brotes siguen incidiendo sobre todo en adultos jóvenes vacunados entre 1993 y 1999<sup>115</sup>, cuando se empleó masivamente una vacuna SRP cuyo componente antiparotiditis, la cepa Rubini, ofrecía una efectividad prácticamente nula en condiciones epidémicas<sup>116</sup>. La propia cepa Jeryl Lynn, incluida en las vacunas actuales, parece mostrar una menor efectividad con el tiempo y en estas situaciones<sup>117,118</sup>. Asimismo, la circulación mayoritaria del genotipo G1 puede contribuir a explicar la persistencia de circulación viral<sup>115</sup>. Son circunstancias que pueden aconsejar a las autoridades sanitarias la prescripción de una dosis adicional de triple vírica, cuando lo demanden las características epidemiológicas de brotes de la enfermedad<sup>118</sup>.

Según fuentes del ECDC, en el año 2016 se declararon en la UE 14 795 casos de parotiditis<sup>119</sup>.

En España, durante el año 2016, se mantiene una tendencia al alza, con 4800 casos (10,3 casos por 100 000 habitantes)<sup>120</sup>. Durante 2018,

hasta la semana 44, según cifras del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, se han notificado 8006 casos<sup>120</sup>.

### Vacuna triple vírica y tetravírica: recomendaciones

El CAV-AEP recomienda que la 1.ª dosis de SRP se administre a los 12 meses de vida, contemplando incluso la posibilidad futura de adelantarla a los 9-11 meses, ya implantada en algunos países centroeuropeos<sup>121</sup>. La vacuna SRP, compuesta por virus hiperatenuados frente a sarampión, rubeola y parotiditis, es altamente inmunógena. Actualmente, en España, se dispone de dos presentaciones: Priorix, de GSK y MMRVaxpro, de MSD, indicadas a partir del año de vida, pero autorizadas a partir de los 9 meses para cuando se requiera una protección más temprana.

Tras la administración de una dosis a los 12 meses se alcanzan tasas de seroconversión de alrededor del 96 % para el sarampión, del 94 % para parotiditis y superiores al 95 % para la rubeola. Después de la administración de la 2.ª dosis se aproximan al 100 %<sup>122</sup>. Esta 2.ª dosis es imprescindible para lograr una adecuada inmunidad de grupo y corregir posibles fallos primarios de la primera.

El CAV-AEP considera que la administración de la 2.ª dosis entre los 3 y 4 años optimiza el cumplimiento de la vacunación y reduce las posibilidades de enfermar en edades de riesgo y la circulación de los virus salvajes en la comunidad, dado que las coberturas vacunales tienden a reducirse con la edad<sup>89</sup>. Secundariamente, evita potenciales gastos de recursos públicos a los que obliga una corrección de posibles incumplimientos<sup>123</sup>.

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

### Vacuna tetravérica (SRPV)

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

La segunda dosis de la serie podría administrarse en forma de tetravérica (SRPV), como ya se ha aplicado en algunas comunidades autónomas (La Rioja, Galicia, Canarias, Aragón, Castilla y León, Islas Baleares y Valencia; Murcia lo ha anunciado para enero de 2019)<sup>124</sup>.

Aunque el uso de la vacuna SRPV está admitido desde los 12 meses de edad, dada la mayor frecuencia de convulsiones febriles cuando se administra por debajo de los 2 años, el ACIP recomienda administrar los dos preparados por separado (SRP y varicela) hasta dicha edad<sup>125</sup>. Por esto, la segunda dosis de los 3-4 años se podría aplicar en forma de SRPV.

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



### BIBLIOGRAFÍA

105. WHO. [Global measles and rubella. Strategic plan, 2012-2020](#). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012. [Consultado 30 diciembre 2018].
106. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [Monthly measles and rubella monitoring reports](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
107. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Enfermedad meningocócica. Semana 44/2018. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf\\_2018/IS-181127-WEB.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2018/IS-181127-WEB.pdf)
108. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. [BMJ. 2010;340:c1626](#).
109. Leuridan E, Sabbe M, van Damme P. Measles outbreak in Europe: Susceptibility of infants too young to be immunized. [Vaccine. 2012;30:5905-59](#).
110. Leuridan E, Maertens K, Wautier M, Hutse V, Theeten H. Susceptibility to measles, mumps, and rubella in 5-year-old children in Flanders, Belgium. [Eur J Pediatr. 2015;174:925-32](#).
111. Centro Nacional de Epidemiología. [Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubeola. Informe anual 2016](#). Madrid. Junio de 2017. [Consultado 30 diciembre 2018].
112. European Centre for Disease Prevention and Control. [Bi-annual measles and rubella monitoring report, October 2017](#). Stockholm: ECDC; 2017. [Consultado 30 diciembre 2018].
113. CAV-AEP, 29 de septiembre de 2017. [España logra la "eliminación" del sarampión, según la OMS](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
114. Leuridan E, Goeyvaerts N, Hens N, Hutse V, Van Damme P. Maternal mumps antibodies in a cohort of children up to the age of 1 year. [Eur J Pediatr. 2012;171:1167-73](#).
115. García García J, Corretger JM. Parotiditis. En: Comité Asesor de Vacunas de La AEP: Vacunas en pediatría. Manual de la AEP. Madrid. Exlibris 2012: p. 413-9.
116. Peltola H, Kulkarmi PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM. Mumps outbreaks in Canada and the United States. Time for new thinking on mumps vaccines. [Clin Infect Dis. 2007;45:459-66](#).
117. Ladbury G, Ostendorf S, Waegemaekers T, van Binnendijk R, Boot H, Hahne S. Smoking and older age associated with mumps in an outbreak in a group of highly-vaccinated individuals attending a youth club party, the Netherlands, 2012. [Euro Surveill.](#)

- [2014;19:20776](#).
118. Albertson JP, Clegg WJ, Reid HD, Arbise BS, Pryde J, Vaid A, *et al*. Mumps outbreak at a university and recommendation for the third dose of measles-mumps-rubella vaccine –Illinois, 2015-2016. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:731-4](#).
  119. European Centre for Disease Prevention and Control. Mumps. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/mumps-annual-epidemiological-report-2016>
  120. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de salud Carlos III. [Situación de la Parotiditis en España, 1982 – 2016](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
  121. European Centre for Disease Prevention and Control. Immunisation schedules by target disease. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
  122. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013. [MMWR Recomm Rep. 2013;62\(RR-04\):1-34](#).
  123. Suijkerbuijk AW, Woudenberg T, Hahné SJ, Nic Lochlainn L, de Melker HE, Ruijs WL, *et al*. Economic costs of measles outbreak in the Netherlands, 2013-2014. [Emerg Infect Dis. 2015;21:2067-9](#).
  124. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. [Calendarios españoles](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
  125. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [MMWR Recomm Rep. 2010;59\(RR-3\):1-12](#).

## VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

### Recomendación 2019

*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, con 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).*



Desde 2016, todas las CC. AA. incluyen la vacunación antivariela con una pauta de 2 dosis (a los 15 meses y a los 3-4 años)<sup>3,126</sup>. Se dispone de dos vacunas monocomponente (Varilrix y Varivax) y dos vacunas combinadas con triple vírica (tetravírica: Priorix-Tetra y ProQuad, esta última disponible también en las farmacias comunitarias)<sup>103</sup>. En 2017, La Rioja fue la primera comunidad en incorporar la vacuna tetravírica en el calendario vacunal, sustituyendo a las segundas dosis de ambas vacunas separadas<sup>127</sup>. Actualmente son ya siete las que la utilizan<sup>128</sup> y en 2019 serán 8, porque Murcia ha anunciado que la iniciará en enero; esta práctica facilita el cumplimiento del calendario vacunal y alivia las molestias al evitar una inyección.

Las vacunas de la varicela muestran una elevada efectividad (96,8 % [IC 95 %: 96,3-97,2 %] en Navarra en 2006-2012 con, al menos, 1 dosis<sup>129</sup>; 92 % en EE. UU.<sup>130</sup>; en Alemania 97,3 %<sup>131</sup>) para reducir los casos de varicela y sus complicaciones, tanto en la población vacunada como en la no vacunada, con un perfil de seguridad excelente<sup>132,133</sup>. Ambas vacunas monocomponente presentan un perfil de inmunogenicidad y seguridad similar<sup>130</sup>. La efectividad frente a formas graves de varicela alcanza el 97,9 %<sup>134</sup>. En Alemania, donde se hace vacunación universal desde 2004, se ha hallado una efectividad global del 94,4 %<sup>131</sup> y 97,3 % tras la incorporación de la segunda dosis en 2009<sup>135</sup>. Las vacunas tetravíricas tienen un perfil de efectividad y seguridad similar a la vacunación simultánea con las vacunas triple vírica y varicela por separado<sup>136</sup>, con la salvedad de un leve incremento del riesgo de convulsión febril asociado a la primera dosis de la vacuna tetravírica, cuando se administra en el segundo año de vida<sup>137</sup>.

Después de más de 20 años de vacunación en EE. UU. (una dosis desde 1996, dos dosis

desde 2007) se ha comprobado una reducción sostenida de la enfermedad<sup>134</sup>, no se ha constatado desplazamiento de la edad de presentación, ni cambios en la incidencia global del herpes zóster (HZ)<sup>138</sup>. Algunos estudios encuentran un leve incremento de la incidencia de HZ, probablemente no asociado a la vacunación<sup>139,140</sup>. En vacunados menores de 10 años de edad, la incidencia del herpes zóster (HZ) se ha reducido un 69 %<sup>141</sup>.

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<sup>142</sup>. Actualmente, 12 países (Alemania, Andorra, Austria, Chipre, Finlandia, Grecia, Hungría, Italia, Letonia, Luxemburgo y República Checa, además de España) ofrecen la vacunación universal con 2 dosis, incluido el rescate en adolescentes y grupos de riesgo; los demás se limitan a vacunar a los adolescentes, a grupos de riesgo o bien no hacen ninguna recomendación explícita<sup>143-145</sup>. En 6 de los 12 países que incluyen la vacuna en calendario, está financiada<sup>143</sup>, y en Italia y Letonia tiene el carácter de obligatoria<sup>146,147</sup>. Otros países, como Bélgica<sup>148</sup>, Noruega<sup>149</sup>, Reino Unido<sup>150</sup> y Suecia<sup>151</sup> exploran el impacto de la enfermedad como paso previo a la toma en consideración de la oportunidad de la vacunación infantil. En otros continentes, la vacunación frente a la varicela está incluida en los calendarios de, por ejemplo, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Colombia, EE. UU., Japón y México, aunque con distintos esquemas de vacunación.

La pauta de vacunación contra la varicela comprende 2 dosis, en niños de 12 o más meses de edad. La segunda dosis incrementa significativamente la efectividad vacunal<sup>130,135,152</sup> y de forma segura<sup>133</sup>. Si bien se ha comprobado que en los vacunados hay una disminución de los anticuerpos circulantes en

los años siguientes a la vacunación<sup>153</sup>, no se conoce la duración de la protección real, que, al menos, alcanzaría de 8 a 14 años<sup>131,154</sup> y si será necesaria alguna dosis adicional. En este sentido, es muy importante asegurar las 2 dosis en todo adolescente, completando la pauta cuando hubiera recibido antes solo una dosis.

El intervalo óptimo entre dosis es otra cuestión pendiente de aclarar<sup>132</sup>. Intervalos cortos (1-3 meses) o largos (varios años) hasta el momento se han mostrado con eficacia similar. Las fichas técnicas de las vacunas disponibles señalan un intervalo recomendado de entre 4 y 8 semanas, con un mínimo de 4 semanas entre las dosis para las vacunas monocomponentes, y de 4 semanas a 3 meses para las vacunas tetravíricas (3 meses mínimo cuando, eventualmente, la primera dosis de triple vírica se administra antes de los 12 meses de edad)<sup>104</sup>.

La cuestión del teórico impacto de la vacunación universal de la varicela en la epidemiología del HZ, mediado por la reducción del refuerzo natural procurado por el contacto repetido con el virus varicela-zóster salvaje circulante, está aún por resolver definitivamente, pese a la experiencia acumulada, en EE. UU., tras más de 20 años de vacunación, y en otros países, no se han encontrado pruebas de tal impacto<sup>138,140</sup>. La razón coste-efectividad de la vacunación infantil

frente a la varicela mostraría un perfil favorable si se demuestra que no causa un incremento del HZ en la población general, particularmente en los mayores de 50 años<sup>132</sup>.

Algunos países han incorporado la vacunación frente al HZ en adultos; en España, la vacuna Zostavax (atenuada) está aprobada a partir de los 50 años, aunque solo se han hecho recomendaciones oficiales de uso en algunos grupos específicos en una comunidad autónoma (Castilla y León en 2015)<sup>155</sup>. Hay una nueva vacuna recombinante, inactivada y adyuvada, Shingrix, que ha sido aprobada en 2017 por la FDA estadounidense<sup>156</sup> y en marzo de 2018 por la EMA<sup>157</sup>, que probablemente sustituya a la anterior en la vacunación de los adultos. El papel que jugarán en el control del HZ en los adultos, especialmente en los de edad elevada, y cómo modificarán los escenarios epidemiológicos en los cuales se lleva a cabo la vacunación contra la varicela, está por determinar.

La vigilancia epidemiológica de los casos de varicela (el escaso número de casos propiciado por la vacunación universal permitiría el control de los mismos) y del HZ puede ser una valiosa herramienta para arrojar luz sobre las incertidumbres aún pendientes de esclarecer.



## BIBLIOGRAFÍA

126. AEPap. Calendarios de vacunación en España: todos en una tabla. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.aepap.org/vacunas/calendarios-espanoles>
127. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. La Rioja es la primera en usar una vacuna tetravírica. Web del CAV-AEP, 6 de octubre de 2017. [Internet] [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/la-rioja-pone-vacuna-tetravirica>
128. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Novedades en los calendarios de algunas comunidades, Web del CAV-AEP, 25 de junio de 2018. [Internet] [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/calendarios-espanoles-junio-2018>
129. García-Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, *et al.* Impact of universal two dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill.* 2013;18:pii=20552.
130. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137:e20153741.
131. Rieck T, Feig M, van der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data,

- Germany, 2006 to 2015. [Euro Surveill. 2017;22:pii=30521.](#)
132. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/varicella-guidance-2015.pdf>
133. Su JR, Leroy Z, Lewis PW, Haber P, Marin M, Leung J, *et al.* Safety of second-dose single-antigen varicella vaccine. [Pediatrics. 2017;139:pii:e20162536.](#)
134. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program - United States, 2005-2014. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:902-5.](#)
135. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong additional effect of a second varicella vaccine dose in children in Germany, 2009-2014. [J Pediatr. 2016;173:202-206.e2.](#)
136. Ma SJ, Li X, Xiong YQ, Yao A, Chen Q. Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children: A systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety. [Medicine \(Baltimore\). 2015;94:e1721.](#)
137. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF. Use of combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59\(RR03\):1-12.](#)
138. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. [Ann Intern Med. 2013;159:739-45.](#)
139. Marra F, Chong M, Najafzadeh M. Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada. [BMC Infect Dis. 2016;16:589.](#)
140. Gil-Prieto R, Walter S, Gonzalez-Escalada A, Garcia-Garcia L, Marín-García P, Gil-de-Miguel A. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. [Vaccine. 2014;32:277-83.](#)
141. Civen R, Marin M, Zhang J, Abraham A, Harpaz R, Mascola L, *et al.* Update on incidence of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. [Pediatric Infect Dis J. 2016;35:1132-6.](#)
142. Riera-Montes M, Bollaerts K, Heininger U, Hens N, Gabutti G, Gil A, *et al.* Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization. [BMC Infect Dis. 2017;17:353.](#)
143. Spoulou V, Alain S, Gabutti G, Giaquinto C, Liese J, Martinon-Torres F, *et al.* Implementing universal varicella vaccination in Europe: The Path forward. [Pediatr Infect Dis J. 2018 Nov 7. doi: 10.1097/INF.0000000000002233.](#) [Epub ahead of print].
144. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. La vacunación frente a la varicela en Europa. Web del CAV-AEP, 26 de noviembre de 2018. [Internet] [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacuna-varicela-europa-pidi>
145. European Centre for Disease Prevention and Control. Immunisation schedules by target disease: varicella. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
146. Bozzola E, Spina G, Russo R, Bozzola M, Corsello G, Villani A. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society. [Ital J Pediatr. 2018;44:67.](#)
147. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. La vacunación obligatoria en Europa. Web del CAV-AEP, 19 de agosto de 2018. [Internet] [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunas-obligatorias-europa>

148. Blumental S, Sabbe M, Lepage P. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. [Arch Dis Child. 2016;101:16-22.](#)
149. Rimseliene G, Vainio K, Gibory M, Valcarcel B, Flem E. Varicella-zoster virus susceptibility and primary healthcare consultations in Norway. [BMC Infect Dis. 2016;16:254.](#)
150. Amirthalingam G, Ramsay M. Should the UK introduce a universal childhood varicella vaccination programme? [Arch Dis Child. 2016;101:2-3.](#)
151. Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. [BMC Infect Dis. 2016;16:666.](#)
152. Perella D, Wang C, Civen R, Viner K, Kuguru K, Daskalaki I, *et al.* Varicella vaccine effectiveness in preventing community transmission in the 2-dose era. [Pediatrics. 2016;137.pii: e20152802.](#)
153. Suo L, Lu L, Chen M, Pang X. Antibody induced by one-dose varicella vaccine soon became weak in children: evidence from a cross-sectional seroepidemiological survey in Beijing, PRC. [BMC Infect Dis. 2015;15:509.](#)
154. Baxter R, Ray P, Tran TN, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, *et al.* Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. [Pediatrics. 2013;131:1-8.](#)
155. Junta de Castilla y León. Vacunación frente al herpes zóster, 2 de enero de 2016. [Internet] [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <http://comunicacion.jcyl.es/web/jcyl/Comunicacion/es/PlantillaSimpleDetalle/1281372091663/1281372091663/1284523126105/Comunicacion>
156. Food and Drug Administration. Shingrix, 13<sup>th</sup> November 2017. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm581491.htm>
157. European Medicines Agency. The European public assessment reports (EPAR), Shingrix, 28<sup>th</sup> March 2018, [Internet] [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix>

## VACUNACIÓN FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

### Recomendación 2019

*Se recomienda la vacunación sistemática universal frente al virus del papiloma humano (VPH), tanto en chicas como en chicos, preferentemente a los 12 años, para prevenir la enfermedad oncológica relacionada con este virus. Esta medida ha demostrado una reducción significativa en la carga de enfermedad asociada al VPH en ambos sexos.*



La introducción en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes, hace ya más de 10 años, supuso la segunda oportunidad de prevenir una patología oncológica producida por un virus por medio de una vacuna, concepto ya iniciado con la vacuna de la hepatitis B en los años 90. Durante esta década, han sido muchas las evidencias que confirman lo esperado<sup>158</sup>. La vacunación frente al VPH en las 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<sup>159,160</sup>. 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 bivalente (VPH-2) y tetravalente (VPH-4) en chicas<sup>159,161,163-165</sup> (**Tabla 5**) y hasta de 10 años en chicos con la vacuna VPH-4<sup>166</sup>, se van uniendo los datos de efectividad positivos comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento<sup>159,160,167,168</sup>.

Actualmente se sabe que el VPH no solo es responsable del cáncer de cuello de útero, sino que está directamente involucrado en la patología preneoplásica y cancerosa de otras localizaciones, como el cáncer de ano, pene, cabeza y cuello (incluye boca, faringe y laringe), lo que aumenta el valor preventivo de esta vacunación.

El cáncer de cabeza y cuello es en la actualidad una patología al alza, probablemente debido a los cambios en las actitudes sexuales de las últimas décadas. Así, desde el año 2015, ya es la patología oncológica más frecuente relacionada con el VPH en países como EE. UU.<sup>169</sup>.

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<sup>170</sup>. En cuanto al cáncer de cabeza y cuello, parece que el virus podría tener un papel cada vez más prevalente, mayor incluso que el 20-30 % que se estimaba hasta hace unos años<sup>171</sup>. En un estudio reciente se observa como la mitad del cáncer de laringe puede estar relacionado con el VPH<sup>172</sup>.

Existen datos fiables de que la infección por VPH, especialmente la infección por VPH 16 y VPH 18, parece aumentar significativamente el riesgo de cáncer de pulmón<sup>173</sup>, y el VPH 16 el de cáncer de próstata<sup>174</sup>.

En España, la cobertura media de vacunación frente al VPH en chicas adolescentes va subiendo muy despacio y seguimos sin superar la barrera del 80 %: 74,2 % en el año 2017, considerando todas las comunidades autónomas, y 80 % sin considerar a Andalucía, que presenta la cobertura vacunal más baja del conjunto de la nación (53,4 %)<sup>89</sup>. 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 en la población.

### Protección cruzada

Se han comprobado, con VPH-2 y VPH-4, en distintos estudios diferentes grados de protección cruzada para otros tipos de VPH oncogénicos no incluidos en ambos preparados, lo que permite obtener una eficacia protectora global frente a lesiones preneoplásicas por VPH superior a la esperada. Frente a lesiones preneoplásicas (CIN2+ y adenocarcinoma *in situ*) por VPH-31, se observa una eficacia del 89 % (IC 95 %: 65-97 %) con la vacuna VPH-2 y del 70 % (IC 95 %: 32-88 %) con la vacuna VPH-4<sup>175</sup>. La VPH-2, además, muestra una eficacia protectora

para lesión CIN2+ del 82 % (IC del 95 %: 53-94 %) para VPH-33, y del 100 % (IC del 95 %: 41-100 %) para VPH-45<sup>175</sup>. 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<sup>176</sup>, evidenciándose ese efecto de protección cruzada<sup>177</sup>. En Holanda se ha demostrado una alta efectividad de la VPH-2 frente VPH-16/18 (92 %) y protección cruzada frente a los VPH 45/35/31/52 (35 %). La protección frente a los VPH-16/18 se mantuvo hasta 6 años después de la vacunación<sup>178</sup>. Del mismo modo se ha comprobado en Japón, tras 6 años de vacunación con la vacuna bivalente, una efectividad directa del 95,5 % y cruzada del 71,9 %, respectivamente<sup>179</sup>. En Galicia, con coberturas vacunales que no superan el 60 %, se observa una efectividad total del 95 % (IC 95 %: 79-99) para los VPH 16/18 y del 83 % (IC 95%: 46-94), y 84 % (IC 95%: 54-94), para los VPH 31 y 45<sup>180</sup>. Actualmente, en la ficha técnica de la VPH-2 aparece la indicación frente a los tipos 31, 33 y 45<sup>175</sup>, y en la VPH-4 la indicación incluye al tipo 31<sup>181</sup>.

### Efectividad

Los resultados de efectividad poblacional van viniendo a confirmar los excelentes datos ya conocidos de los ensayos clínicos con las tres vacunas<sup>182,183</sup>. La introducción de la vacunación en calendarios oficiales ha demostrado que la vacunación sistemática en chicas adolescentes produce una reducción significativa de la infección persistente por VPH con VPH-2 y VPH-4<sup>159,184</sup>, incluso cierto grado de protección cruzada frente a los tipos 31, 33 y 45 con la VPH-2<sup>184</sup>. El estudio más reciente con VPH-2 procede de Dinamarca, donde tras 6 años de vacunación sistemática, la reducción de la infección persistente por los genotipos 16 y 18 ha sido del 97 % (IC95%: 83-99), con protección cruzada frente a 31, 33 y 45 del 61 % (IC95 %: 16-82)<sup>185</sup>.

Con el mismo escenario, el preparado VPH-4 ha demostrado una importantísima reducción de la incidencia de verrugas genitales en chicas (hasta un 90 %) e incluso en chicos heterosexuales no vacunados (80 %), con una cobertura en chicas del 75 % aproximadamente<sup>186,187</sup>.

Se han comenzado a observar los primeros efectos sobre las lesiones preneoplásicas en países con altas coberturas de vacunación y buenos programas de seguimiento epidemiológico, como es el caso de Australia. En este país se han documentado ya datos aceptables de protección sobre lesiones preneoplásicas de alto grado (CIN 2/3) superiores al 50 %, que es esperable que vaya incrementándose conforme se sigan extendiendo las cohortes vacunadas<sup>159</sup>. Las mayores reducciones se dieron en las cohortes vacunadas a menor edad, con una protección para las lesiones de bajo grado del 47 % y de hasta un 85 % para las de alto grado con VPH-4<sup>188</sup>. La vacunación con VPH-2 también ha producido una reducción de lesiones preneoplásicas en chicas vacunadas a los 15-18 años, con una disminución del 50 % para CIN2 y 55 % para CIN3 a los 20-21 años de edad en Escocia<sup>189</sup>. Parece claro que los mejores resultados de efectividad se obtendrán en la principal población diana, vacunadas antes de los 13-14 años con las máximas coberturas posibles<sup>182,183,190</sup>.

Es esperable que, en unos años, se documenten los datos reales de prevención del cáncer de cérvix y otros tipos de cánceres asociados al VPH, confirmando los resultados finales previsibles. En países como Australia, se prevé la eliminación del cáncer de cuello de útero para dentro de 20 años<sup>191</sup>. De hecho, en el seguimiento a largo plazo de los primeros ensayos clínicos realizados, ya comienza a observarse un claro menor número de casos de cáncer cervical en las chicas que fueron vacunadas<sup>192</sup>.

En Australia se ha demostrado, por primera vez, una reducción significativa de la papilomatosis laríngea recurrente de inicio juvenil, desde la introducción de la vacunación frente al VPH<sup>193</sup>.

### VPH y varones

La carga de la enfermedad relacionada con el VPH en varones se va conociendo y cuantificando cada vez mejor<sup>171</sup>. Además, el hombre actúa como el principal transmisor a las mujeres. En España, la incidencia en varones adultos jóvenes se sitúa en torno al 35 %, no

observándose diferencias entre varones menores y mayores de 35 años<sup>194</sup>. 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<sup>195</sup>. Se estima que, de todos los cánceres relacionados con el VPH en Europa, un tercio corresponderían a varones, a expensas fundamentalmente del cáncer de cabeza y cuello, y el resto a mujeres<sup>195</sup>.

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<sup>196,197</sup>.

En algunos países se ha apreciado, de forma precoz, un importante grado de protección del varón en la carga de la enfermedad por el VPH, gracias a la vacunación sistemática de la mujer. En Australia, con el amplio programa de vacunación con VPH-4 en adolescentes y en 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<sup>186</sup>. Sin embargo, en algunos países europeos no se ha podido demostrar este efecto rebote en varones con la vacunación sistemática con VPH-4 de las mujeres<sup>198</sup>. Esta discrepancia puede ser explicada porque, mientras que en Australia hay una menor movilidad de las personas y menor inmigración, en Europa la movilidad poblacional es mucho mayor, por lo que el contacto con mujeres no vacunadas procedentes de otros países es superior<sup>199</sup>.

Además, existe evidencia de que 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<sup>200</sup>, no alcanza coberturas suficientes como para proporcionar los mismos beneficios que supondría la vacunación de todos los preadolescentes en ambos sexos.

Son, pues, muchas las razones por las que se debería vacunar a los varones, a las que hay que

sumar la equidad sexual, que se ha discutido incluso en foros puramente políticos<sup>201</sup>.

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 6](#). Las vacunas para esta recomendación deberían ser preferentemente VPH-4 o la nonavalente (VPH-9), con las que hay amplia experiencia en varones, tanto en ensayos clínicos como en calendarios oficiales<sup>181,202</sup>. Por extrapolación de datos con la VPH-4, la vacuna VPH-2 recibió la aprobación para su uso en varones en 2016 por la EMA, pero no por la FDA, dada la escasa experiencia actual con esta vacuna en chicos<sup>175</sup>.

Actualmente, ya se vacuna a varones en calendario sistemático en 27 países<sup>203</sup>. Los que tienen más experiencia al respecto son EE. UU. (desde 2010), Canadá (2012) y Australia (2013). En Europa son 13 países (Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Hungría, Italia, Liechtenstein, Noruega, Serbia, Suiza y Reino Unido)<sup>203</sup> los que incluyen a los varones, siendo Alemania y Reino Unido los países más relevantes en unirse en 2018, aunque este último lo aplicará durante 2019<sup>204,205</sup>. En los próximos años se conocerá mejor la efectividad poblacional real con la estrategia de vacunación de ambos sexos. EE. UU., que es el país con mayor experiencia al respecto, cuenta aún con bajas coberturas en varones (<40 %) por lo que es pronto para extraer conclusiones<sup>206</sup>.

## Seguridad

Estas vacunas, tras más de 300 millones de dosis administradas en el mundo, han demostrado ser seguras, con un balance beneficio/riesgo muy favorable, por lo que las principales instituciones sanitarias internacionales continúan apoyando la vacunación sin reticencias<sup>207</sup>. Los datos derivados de las revisiones de los ensayos clínicos concluyen que son vacunas muy seguras en ambos sexos<sup>183,208</sup>.

Se ha descartado la asociación de estas vacunas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neurológicas, tanto con metanálisis de ensayos clínicos<sup>208</sup>, como con

datos de origen poblacional en países con vacunación sistemática<sup>209-215</sup>. Un reciente metanálisis con 11 estudios, descarta la asociación de la vacunación con las enfermedades desmielinizantes<sup>215</sup>. En un estudio prospectivo en EE. UU., en el que se siguió durante 6 meses a más de 189 000 mujeres de entre 9 y 26 años, vacunadas con la vacuna VPH-4, no se observó ningún tipo de asociación con la aparición de las 18 principales enfermedades autoinmunes, incluyendo las de tipo neurológico y reumatológico<sup>216</sup>. Por otro lado, en un estudio realizado en Dinamarca y Suecia, con más de 780 000 niñas y mujeres de entre 10 y 44 años, inmunizadas con la VPH-4, se demostró la falta de asociación entre el empleo de esta vacuna y el desarrollo de esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes<sup>212</sup>. En el Reino Unido, también se descartó la aparición de enfermedades autoinmunes y desmielinizantes en el año siguiente a la vacunación con el preparado VPH-2 en mujeres entre 9 y 25 años<sup>213</sup>. E igualmente se descartó la asociación de síndrome de Guillain-Barré con la VPH-4 en chicos y chicas vacunados de 9 a 26 años en EE. UU., con un registro de más de dos millones de dosis<sup>217</sup>.

### **Pauta de vacunación**

La edad óptima de vacunación, tanto para chicas como para chicos, son los 12 años de edad, con 2 dosis separadas por 6 meses ([Figura 1](#)), salvo para inmunodeprimidos, para los que aún se recomienda la pauta clásica de 3 dosis<sup>207,218,219</sup>. La administración a edad más temprana pretende alcanzar el mayor beneficio potencial al administrarse antes de las primeras relaciones sexuales y aspirar a la mayor cobertura vacunal posible. La recomendación es también extensible a edades posteriores, en caso de retraso en su administración por diferentes motivos, dados los beneficios que puede seguir aportando. La posología aprobada actualmente para las vacunas frente al VPH es la que se expone en la [Tabla 7](#).

En la pauta de 2 dosis, la VPH-2 y la VPH-9 admiten un intervalo mínimo de 5 meses entre dosis, no así la VPH-4, en la que deben cumplirse los 6 meses.

En las pautas de 3 dosis, la VPH-4, plantea que la 2.ª dosis debe ser administrada, al menos, un mes después de la 1.ª dosis, y la 3.ª dosis, al menos, 3 meses después de la segunda. Las 3 dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año<sup>181</sup>.

Con relación a la VPH-2, la 2.ª dosis puede administrarse entre 1 y 2,5 meses después de la primera, y la 3.ª dosis entre 5 y 12 meses tras la primera<sup>175</sup>.

En cuanto a la VPH-9, la 2.ª dosis se debe administrar, al menos, un mes después de la primera dosis y la 3.ª dosis debe aplicarse, al menos, tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben aplicar dentro de un periodo de 1 año<sup>202</sup>. 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 un año no hay que reiniciar la pauta.

Los sujetos vacunados con VPH-4 pueden ser vacunados con un régimen de 2 o 3 dosis de VPH-9, según su edad<sup>220</sup>. No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de refuerzo para ninguna de las tres vacunas.

En la actualidad se están ensayando pautas vacunales con un programa de vacunación basado 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<sup>221,222</sup>. Estos datos estarán disponibles dentro de varios años. Mientras tanto, persisten aún muchas incertidumbres respecto a la eficacia y duración de la protección de esta pauta con una dosis única<sup>222</sup>. En un ensayo clínico publicado recientemente, realizado en Quebec, se ha evaluado la inmunogenicidad y seguridad de dos dosis de la vacuna VPH-9 frente a una dosis de VPH-9 seguida de una dosis de vacuna VPH-2<sup>223</sup>. 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<sup>223</sup>.

### Vacuna VPH nonavalente

La vacuna frente al VPH de 9 tipos (6/11/16/18/31/33/45/52/58) (VPH-9) es una vacuna con una adecuada inmunogenicidad, que se mantiene durante un periodo de, al menos, 5 años en los estudios publicados<sup>224</sup>. Ha demostrado ser eficaz y segura en los ensayos clínicos realizados en personas mayores de 9 años de ambos sexos, y aporta una ampliación de la cobertura global de la patología oncológica cervical por VPH del 70 al 90 %, en nuestro medio<sup>195</sup>, así como una prevención potencial del 85-95 % de los cánceres vulvares, vaginales y anales relacionados con el VPH<sup>225</sup>, posicionándose actualmente como la mejor opción disponible para ambos sexos. Este comité recomienda recibir el preparado de VPH seleccionado por cada comunidad autónoma.

Esta nueva vacuna ha demostrado, en los estudios publicados, que presenta un perfil de seguridad adecuado, similar a las otras vacunas del VPH<sup>225,226</sup>. En la [Tabla 7](#), se expone la pauta aprobada para su administración<sup>202</sup>.

Países como EE. UU. y Australia utilizan ya la vacuna VPH-9 en sus programas de vacunación para ambos sexos, desde hace varios años<sup>218,227</sup>. Esta política vacunal se ha extendido por otros países europeos, que han ampliado su protección frente a papilomavirus con la introducción de esta vacuna. En España, varias comunidades autónomas ya administran VPH-9 en el calendario de las chicas de 12 años, como Cataluña desde 2017<sup>228</sup>, y Navarra y País Vasco desde 2018<sup>229</sup>, y Castilla-León desde el 1 de enero de 2019<sup>102</sup>. A priori, los datos de coste-efectividad parecen favorables para la introducción de esta vacuna en todo el territorio nacional<sup>230</sup>.

En personas previamente vacunadas con VPH-2 o VPH-4 se puede plantear la revacunación con esta nueva vacuna<sup>163</sup>, situación para la que actualmente solo existen recomendaciones de expertos<sup>220,231</sup>.



### BIBLIOGRAFÍA

158. Brotherton JM, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. [Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:42-58.](#)
159. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, *et al.* Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. [Clin Infect Dis. 2016;63:519-27.](#)
160. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, Mallette N, Racovitan V, DeAngelis F, *et al.* A review of the impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: 10 years of clinical experience in Canada. [J Obstet Gynaecol Can. 2018 Oct 16.](#)
161. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, *et al.* Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. [Hum Vaccin Immunother. 2014;10:2147-62.](#)
162. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [MMWR 2014;63\(RR-05\):1-30.](#)
163. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, *et al.*; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:300-4.](#)
164. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, *et al.* 4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. [Pediatrics. 2017;140. pii: e20163947..](#)

165. Nygard M, on behalf of V501 Study Teams. A 14-year follow-up on the effectiveness, immunogenicity and safety of Gardasil in Nordic population (V501, P015). EUROGIN 2018. Lisbon, 2-5 Dec 2018.
166. Goldstone SE, on behalf of V501-020 Study Team. Long-term efficacy and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine young men: 10-year, end-of-study analysis. EUROGIN 2018. Lisbon, 2-5 Dec 2018.
167. Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. [Hum Vaccin Immunother. 2016;12:1332-42.](#)
168. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, *et al.* Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following Implementation of vaccination. [J Infect Dis. 2018;217:1590-600.](#)
169. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in human papillomavirus-associated cancers - United States, 1999-2015. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67:918-24.](#)
170. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. [Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:14-26.](#)
171. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. [Vaccine. 2012;30\(Suppl 5\):F12-23.](#)
172. Palacios-Saucedo GC, Vázquez-Guillén JM, Rivera-Morales LG, García-Cabello R, Sánchez-Fresno EC, Montalvo-Bañuelos MS, *et al.* Prevalencia y genotipos del virus del papiloma humano en muestras de tejido laríngeo de pacientes con cáncer de laringe del noreste de México. [Cir Cir. 2018;86:499-507.](#)
173. Xiong WM, Xu QP, Li X, Xiao RD, Cai L, He F. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. [Oncotarget. 2017;8:96419-32.](#)
174. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. [Aging Male. 2018 Mar 23:1-7.](#) [Epub ahead of print].
175. Ficha técnica de Cervarix. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Cervarix-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Cervarix-epar-product-information_es.pdf)
176. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, *et al.* Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. [Lancet Infect Dis. 2017;17:1293-302.](#)
177. Brotherton JM. Confirming cross-protection of bivalent HPV vaccine. [Lancet Infect Dis. 2017;17:1227-8.](#)
178. Woestenberg PJ, King AJ, van Benthem BHB, Donken R, Leussink S, van der Klis FRM, *et al.*; Medical Microbiological Laboratories, and the Public Health Services. Bivalent vaccine effectiveness against type-specific HPV positivity: evidence for cross-protection against oncogenic types among Dutch STI clinic visitors. [J Infect Dis. 2018;217:213-22.](#)
179. Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, Adachi S, Ueda Y, Miyagi E, *et al.* Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a Japanese population: High vaccine-type-specific effectiveness and evidence of cross-protection. [J Infect Dis. 2018 Oct 9.](#) [Epub ahead of print].
180. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, *et al.*; HPV Vaccine Impact Surveillance Working Group of Galicia. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. [PLoS One. 2018;13:e0201653.](#)
181. Ficha técnica de Gardasil. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/documents/pr>

- [oduct-information/gardasil-epar-product-information\\_es.pdf](#)
182. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. [Expert Rev Vaccines. 2018 Nov 29;1-7.](#) [Epub ahead of print]
  183. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. [Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD009069.](#)
  184. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, *et al.* Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. [Emerg Infect Dis. 2016;22:56-64.](#)
  185. Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenberg PJ, Meijer CJLM, de Melker HE. 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.](#)
  186. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, *et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. [BMJ. 2013;346:f2032.](#)
  187. Mariani L, Vici P, Suligoj B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. [Adv Ther. 2015;32:10-30.](#)
  188. Brotherton JM, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. [Cancer Causes Control. 2015;26:953-4.](#)
  189. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, *et al.* Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. [Br J Cancer. 2014;111:1824-30.](#)
  190. Stanley M. Preventing cervical cancer and genital warts - How much protection is enough for HPV vaccines? [J Infect. 2016;72\(Suppl\):S23-8.](#)
  191. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, *et al.* The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. [Lancet Public Health. 2018 Oct 1. pii: S2468-2667\(18\)30183-X.](#) [Epub ahead of print]
  192. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, *et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. [Int J Cancer. 2018;142:2186-7.](#)
  193. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, *et al.* A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a National HPV vaccination Program. [J Infect Dis. 2018;217:208-12.](#)
  194. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, Boga JA, Villa L, Pérez-Castro S, *et al.* Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. [PLoS One. 2013;8:e54375.](#)
  195. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. [Infect Agent Cancer. 2017 Apr 11;12:19.](#)
  196. Lehtinen T, Söderlund-Strand A, Petäjä T, Eriksson T, Jokiranta S, Natunen K, *et al.* Human papillomavirus (HPV) prevalence in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination. [J Infect Dis. 2017;216:966-8.](#)
  197. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. [BMC Med. 2018;16:110.](#)
  198. Olsen D, Gylling A, Olsen J, Richard P, Drury R. Early decrease in anogenital warts treatment when introducing a broad quadrivalent HPV vaccination program: a

- study from 3 nordic countries. EUROGIN 2015 (Abstract p 11-1).
199. Stanley M, O'Mahony C, Barton S. HPV vaccination. What about the boys? [BMJ. 2014;349:g4783.](#)
  200. McGrath L, Fairley CK, Cleere EF, Bradshaw CS, Chen MY, Chow EPF. Human papillomavirus vaccine uptake among young gay and bisexual men who have sex with men with a time-limited targeted vaccination programme through sexual health clinics in Melbourne in 2017. [Sex Transm Infect. 2018 Nov 8.](#) [Epub ahead of print].
  201. Powell N, Hibbitts S, Evans M. Gender neutral vaccination against HPV. [BMJ. 2018;362:k3837.](#)
  202. Gardasil 9. Ficha técnica EMA [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf)
  203. Phillips M, Morais E, Kothari S, Tantri A, Parellada CI, Cashat M, *et al.* Evolution of gender-neutral HPV vaccination in national immunization programs around the world. EUROGIN 2018. Lisbon, 2-5 Dec 2018.
  204. CAV-AEP. Alemania y Reino Unido recomiendan vacunar a varones frente al VPH. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vph-varones-ru-y-alemania>
  205. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI); Department of Health, United Kingdom. JCVI statement: extending the HPV vaccination program-conclusions. July 18<sup>th</sup> 2018. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-extending-the-hpv-vaccination-programme-conclusions>
  206. Lewis RM, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination coverage among females and males, National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2016. [Vaccine. 2018;36:2567-73.](#)
  207. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. [Weekly Epidemiol Record. 2017;92:241-68.](#)
  208. Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. [J Prev Med Hyg. 2018;59:E194-9.](#)
  209. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, *et al.* An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:983-91.](#)
  210. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, *et al.*; PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: six years of case-referent surveillance. [J Autoimmun. 2017;79:84-90.](#)
  211. Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, Boulianne N, De Serres G. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. [Expert Rev Vaccines. 2017;13:1-4.](#)
  212. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Amheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, *et al.* Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. [JAMA. 2015;313:54-61.](#)
  213. Willame C, Rosillon D, Zima J, Angelo MG, Stuurman AL, Vroling H, *et al.* Risk of new onset autoimmune disease in 9-to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. [Hum Vaccin Immunother. 2016;12:2862-71.](#)
  214. Suragh TA, Lewis P, Arana J, Mba-Jonas A, Li R, Stewart B, Shimabukuro TT, *et al.* Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017. [Br J Clin Pharmacol. 2018;84:2928-32.](#)
  215. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, *et al.*

- Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. [Pharmacol Res. 2018;132:108-18.](#)
216. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, *et al.* Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. [J Intern Med. 2012;271:193-203.](#)
217. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink Team. Risk of Guillain-Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink. [Vaccine. 2017;35:5756-8.](#)
218. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination – Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. [MMWR Morb WKly Rep. 2016;65:1405-8.](#)
219. Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. [Consultado 30 de diciembre de 2018]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas las edades.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas las edades.pdf)
220. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017. [Semergen. 2017;43:265-76.](#)
221. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. [Vaccine. 2018;36\(32 Pt A\):4806-15.](#)
222. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. [Vaccine. 2018;36\(32 Pt A\):4823-9.](#)
223. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. [Vaccine. 2018; 36:7017-24.](#)
224. Guevara A, Cabello R, Woelber L, Moreira ED Jr, Joura E, Reich O, *et al.* Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. [Vaccine. 2017;35:5050-7.](#)
225. Luxembourg A, Moeller E. 9-valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. [Expert Rev Vaccines. 2017;16:1119-39.](#)
226. Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: A meta-analysis of randomized trials. [J Immunol Res. 2017;2017:3736201.](#)
227. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? [Euro Surveill. 2018;23\(41\).](#)
228. Generalitat de Catalunya. Department de Salut. Vacunació contra el virus del papilloma humà (VPH): recomanacions d'ús de la nova vacuna VPH9. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/nota\\_vph9.pdf](https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/nota_vph9.pdf)
229. Resolución de adjudicación de vacuna papiloma de nueve serotipos 2018. [Consultado 30 diciembre 2018]. Disponible en: [http://www.euskadi.eus/web01-s2osa/es/contenidos/anuncio\\_contratacion/expjaso10461/es\\_doc/es\\_arch\\_expjaso10461.html](http://www.euskadi.eus/web01-s2osa/es/contenidos/anuncio_contratacion/expjaso10461/es_doc/es_arch_expjaso10461.html)
230. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, *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.](#)

231. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, *et al.* Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with

bivalent or quadrivalent HPV vaccines.  
[Vaccine. 2016;34:757-61.](#)

**TABLA 5. Eficacia clínica de las vacunas frente al VPH en los ensayos clínicos frente a patología relacionada con VPH en mujeres vacunadas por protocolo<sup>162,163</sup>**

Vacuna	Patología	Eficacia vacunal	
		%	IC 95 %
VPH-2	CIN 2/3 o AIS por VPH-16,18	94,9 %	87,7-98,4
VPH-4	CIN 2/3 o AIS por VPH-6,11,16,18	98,2 %	93,3-99,8
	VIN/VaIN 2/3 por VPH-6,11,16,18	100 %	82,6-100
	Verrugas genitales por VPH-6,11	98,9 %	96,1-99,9
VPH_9	>CIN 2, VIN/VaIN 2/3 por VPH-31, 33, 45, 52, 58	96,7	80,9-99
	*CIN 2/3 o AIS por VPH-6,11,16,18	98,2 %	93,3-99,8
	*VIN/VaIN 2/3 por VPH-6,11,16,18	100 %	82,6-100
	*Verrugas genitales por VPH-6,11	98,9 %	96,1-99,9

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

**TABLA 6. Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones**

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

**TABLA 6. Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones**

5. Impacto en las verrugas genitales en el varón	La carga de enfermedad no oncológica en el varón también es considerable, ya que la mitad de los casos de verrugas genitales se dan en el varón
6. La inmunidad de grupo generada con la vacunación solo de chicas es incompleta para el varón	<p>La vacunación sistemática frente al VPH solo de las chicas genera una inmunidad de grupo parcial en los chicos, debido a varias razones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• Los varones homosexuales no pueden beneficiarse de la inmunidad de grupo que se puede generar vacunando solo a las chicas</li> </ul>
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 chicas sino también a chicos se colaborará en el objetivo diana de erradicar la infección por el VPH en humanos. Los chicos son además los mayores transmisores del virus a nivel mundial
9. Igualdad-equidad sexual	Si la vacuna protege frente al cáncer relacionado con el VPH en ambos sexos, es ético incluir a ambos sexos en las recomendaciones
10. Autorización para el empleo de las vacunas VPH en el varón y experiencia en otros países	<p>Actualmente, las 3 vacunas frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad</p> <p>Hay varios países que tienen incluida la vacunación sistemática frente al VPH en varones, como EE. UU., Canadá, Australia, Argentina, Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Hungría, Italia, Liechtenstein, Noruega, Serbia, Suiza y Reino Unido, este último en 2019.</p>



**TABLA 7. Posología de las vacunas VPH-2, VPH-4 y VPH-9 (FT Cervarix, Gardasil y Gardasil9)<sup>175,181,202</sup>**

<b>VPH-2 (Cervarix)</b>	<b>VPH-4 (Gardasil)</b>	<b>VPH-9 (Gardasil 9)</b>
<p><b>Personas de 9 a 14 años (inclusive)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>	<p><b>Personas de 9 a 13 años (inclusive)</b></p> <p>Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosis: 0 y 6 meses. Si la segunda dosis se administra antes de pasados 6 meses de la primera, se debe administrar una tercera dosis</li> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año</li> </ul>	<p><b>Personas de 9 a 14 años (inclusive)</b></p> <p>Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o 3 dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosis: 0 y 6 meses. La segunda dosis debe administrarse entre 5-13 meses después de la 1.<sup>a</sup>; si se administra antes de 5 meses es preciso administrar una 3.<sup>a</sup> dosis.</li> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.</li> </ul>
<p><b>Personas de 15 años en adelante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres dosis: 0, 1 y 6 meses. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis</li> </ul>	<p><b>Personas de 14 años en adelante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.</li> </ul>	<p><b>Personas de 15 años en adelante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres dosis: 0, 2 y 6 meses. La 2.<sup>a</sup> dosis debe administrarse, al menos, 1 mes después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup>, al menos, 3 meses después de la 2.<sup>a</sup>. Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año.</li> </ul>



## VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO B

### Recomendación 2019

*Esta vacuna presenta perfil de sistemática, para administrar a lactantes a partir de los 3 meses de edad con una pauta 2+1. Para el resto de las edades pediátricas, incluyendo la adolescencia, el CAV-AEP aboga también por su uso, realizando una recomendación de tipo individual.*



Desde un punto de vista poblacional, la enfermedad meningocócica invasora (EMI) por meningococo B (MenB) es una enfermedad muy poco frecuente en España<sup>90</sup>, por lo que los estudios convencionales de coste/beneficio, realizados por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Sistema Nacional de Salud, resultan desfavorables, dificultando su inclusión en el calendario vacunal sistemático infantil español. Sin embargo, desde el punto de vista del paciente y sus familias, al ser la EMI una enfermedad devastadora (10 % de letalidad media y en torno a un 30 % de secuelas graves permanentes) y existiendo vacunas eficaces y seguras contra el serogrupo predominante (MenB), el CAV-AEP sigue considerando a la vacuna multicomponente de MenB (4CMenB) como un preparado de uso sistemático para los niños menores de cinco años, especialmente para menores de dos, el grupo de edad con mayor tasa de incidencia de EMI en España<sup>232</sup>. La recomendación específica de 4CMenB se debe a que, por el momento, es la única autorizada en nuestro país para su uso en esta franja de edad<sup>233</sup>.

A diferencia de las vacunas existentes frente a otras bacterias encapsuladas, como neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b u otros serogrupos de meningococo, que se han desarrollado empleando el polisacárido capsular como antígeno vacunal, en el caso de las vacunas frente al meningococo B se han tenido que utilizar proteínas subcapsulares de la membrana externa con expresión en superficie y capacidad de generar una respuesta inmune adecuada y segura tras su administración<sup>234</sup>.

Aunque haciendo uso de tecnologías diferentes, se han desarrollado dos vacunas frente al MenB que están actualmente disponibles en nuestro país.

### Vacuna bicomponente MenB-fHbp (Trumenba)

Es una vacuna constituida por variantes lipidadas (la lipidación funciona como un adyuvante más) de la proteína subcapsular fHbp, la cual resulta esencial para que la bacteria 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 MenB-fHbp contiene una variante de cada una de ellas<sup>235</sup>. Se estima que más del 96 % de los meningococos B aislados en Europa expresan en su superficie variantes de fHbp de cualquiera de las dos subfamilias.

Al no poder determinarse la eficacia de la vacuna en ensayos clínicos, dada la baja incidencia de la EMI, se desarrolló un ensayo *in vitro*, bautizado con el nombre de MEASURE, un método de citometría de flujo que utiliza un anticuerpo monoclonal específico para un epítipo común a las variantes de fHbp de ambas subfamilias, facilitando así una evaluación fenotípica de la expresión de fHbp en la superficie bacteriana y su cuantificación. Esta técnica permite hacer una estimación de la eficacia teórica de la vacuna, considerando la cantidad de fHbp que expresen las cepas estudiadas. Según se recoge en la ficha técnica<sup>235</sup>, un estudio de más de 2150 cepas diferentes de MenB, recogidas entre 2000 y 2014 en 7 países europeos, Estados Unidos y Canadá, demostró que más del 91 % de ellas expresaba niveles suficientes de fHbp como para ser susceptibles a la actividad bactericida del suero procedente de individuos vacunados.

A la luz de los resultados de los ensayos clínicos, la vacuna fue autorizada por la FDA para su uso en personas de 10 a 25 años, con una pauta inicialmente de 3 dosis (0, 2 y 6

meses)<sup>236,237</sup>. 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.<sup>a</sup> se administre al mes de la 1.<sup>a</sup>, es decir: 0, 1-2 y 6 meses<sup>237</sup>. En la ficha técnica se recogen las dos opciones (2 o 3 dosis), pero el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda usar la pauta de 2 dosis en adolescentes sanos y la de 3 dosis en aquellos con factores de riesgo. MenB-fHbp fue autorizada por la EMA en 2017<sup>235</sup> y por la AEMPS en marzo de 2018, habiéndose probado su compatibilidad con las siguientes vacunas: Tdpa, Tdpa-VPI, vacuna tetravalente frente al VPH y vacuna conjugada tetravalente frente a los meningococos ACWY.

#### **Vacuna multicomponente 4CMenB (Bexsero)**

Constituida por 3 proteínas subcapsulares (fHbp, NadA, NHBA) unidas a una vesícula de membrana externa (PorA P1.4). Esta vacuna fue autorizada por la EMA en enero de 2013 para la prevención de la EMI a partir de los 2 meses de edad. Se ha confirmado que las pautas 2+1 con 4CMenB son suficientemente inmunógenas<sup>238</sup>, por lo que la EMA autorizó en 2018 un cambio en su FT, admitiéndose desde los 3 meses de edad<sup>233</sup>. La nueva pauta posológica se refleja en la [Tabla 8](#). La vacuna 4CMenB ha demostrado en los ensayos clínicos que es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica<sup>239,240</sup>. La duración de los anticuerpos protectores y, por tanto, la necesidad o no de dosis de refuerzo no ha sido establecida de forma definitiva<sup>241</sup>.

Como ya se ha comentado, la demostración de la eficacia de la vacuna en la prevención de una enfermedad poco frecuente, como la EMI por MenB, es complicada. Para realizar una aproximación, se emplea el sistema MATS (Meningococcal Antigen Typing System), que expresa la proporción de cepas circulantes de meningococo B que podrían ser teóricamente eliminadas con los anticuerpos protectores generados como respuesta a la vacunación. Este porcentaje depende de la expresión en superficie de las proteínas incluidas como antígenos vacunales por parte de las cepas circulantes de meningococo B. En la temporada 2007/2008, la eficacia estimada de la vacuna en Europa mediante el MATS era del 78 %<sup>242</sup>. Un

estudio realizado en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte comparó 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 %<sup>243</sup>. Consideran los autores que este descenso se debe sobre todo a una disminución del complejo clonal ST-269, y señalan la importancia de continuar empleando el MATS como una herramienta para la vigilancia epidemiológica y el impacto de la vacunación en condiciones de cobertura variable por la vacuna. Este mismo artículo describe que, entre los lactantes menores de 1 año que desarrollaron EMI, una tercera parte de los casos fue causada por cepas no cubiertas por la vacuna y un 37 % fueron cepas cubiertas por un solo antígeno vacunal. Señalan igualmente que las cepas de meningococo B positivas para MATS, es decir, potencialmente cubiertas por la vacuna, se asocian a una evolución más grave de la enfermedad, dato esperable ya que los antígenos empleados en la vacuna son factores de virulencia importantes. Por ello, consideran que los niños vacunados podrían desarrollar formas más leves de enfermedad en caso de desarrollar una EMI. Recientemente se ha cuestionado, sin embargo, la capacidad del MATS para predecir la eficacia vacunal (porcentaje de cepas teóricamente sensibles a la acción del suero de individuos vacunados), teniendo en cuenta lo dinámico y cambiante de cepas de MenB que circulan en una población. Parece que será necesario mantener actualizadas las cepas usadas como referencia en el ensayo, pero no se sabe, a ciencia cierta, la cadencia con la que debe hacerse, para lo cual se han desarrollado tecnologías como BAST (Bexsero Antigen Sequence Type), usada para realizar una especie de vigilancia genotípica de las cepas circulantes de meningococo<sup>244</sup>.

La vacuna puede administrarse de forma conjunta con prácticamente todas las vacunas de calendario, aunque puede incrementarse la reactogenicidad, sobre todo en niños pequeños, (no en el caso de coincidir con las vivas). No se

ha confirmado aún su compatibilidad con la vacuna conjugada MenC-TT.

### Programa de vacunación en Reino Unido

El 1 de septiembre de 2015, Reino Unido incluyó en su calendario oficial la vacuna 4CMenB en lactantes nacidos a partir del 1 de julio de 2015, con un esquema reducido 2+1 (2, 4 y 12 meses)<sup>245</sup>. Esta pauta difiere de la recomendada en ficha técnica, pero su seguridad e inmunogenicidad han sido confirmadas en un ensayo clínico<sup>246</sup>.

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 vacunación<sup>247</sup>. Se han publicado también en Reino Unido los datos referentes a la temporada epidemiológica 2016/2017<sup>PHE2016-2017</sup>, que muestran una cobertura de vacunación del 95,6 % para la primera dosis y del 92,6 % para la segunda. La cobertura alcanzada en los niños que cumplieron 18 meses entre mayo y junio de 2017 fue del 87,3 % para la dosis de refuerzo. Se han registrado 396 casos de EMI por serogrupo B, lo que supone un descenso del 11 % respecto a los 447 casos de la temporada 2015/2016. En la temporada 2016/2017 se notificaron 47 casos de EMI por MenB en menores de un año, frente a los 83 de la temporada anterior. No se ha informado sobre la situación vacunal de estos casos. Los datos más actuales, aunque provisionales, obtenidos de la última reunión del JVICI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation), 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)<sup>249</sup>. De esta manera, cifran en 250 los casos de EMI por MenB que se han podido prevenir desde la implantación del programa<sup>248,249</sup>.

La vacuna ha sido incluida también en los calendarios oficiales de Andorra, Irlanda, Italia y

Lituania. Es previsible, por tanto, que próximamente se pueda disponer de información más completa, ya que quedan cuestiones sobre la vacuna que irán respondiéndose con el paso del tiempo<sup>250</sup>.

### Vacuna frente al meningococo B en España

En España, el Ministerio de Sanidad estableció en abril de 2014 las indicaciones de financiación de las vacunas, modificadas en enero de 2015<sup>251</sup> y desde 2018, aplicables a ambas vacunas disponibles (con sus variaciones según edad):

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

No obstante, el CAV-AEP recomienda la vacunación sistemática con 4CMenB a todos los lactantes desde los 3 meses de edad, siguiendo un esquema 2+1 ([Tabla 8](#)). El escaso número de casos de EMI por MenB en población adolescente española en la temporada 2016/2017<sup>232</sup> y el hecho de no haberse demostrado su impacto en la colonización nasofaríngea (incluyendo datos no publicados de un estudio realizado recientemente con 4CMenB en Australia, con más de 34 000 participantes), motivo epidemiológico principal para vacunar a esta edad, hacen que el CAV-AEP recomiende el uso de ambas vacunas en adolescentes solo a título individual, para optimizar la protección personal contra EMI.



**BIBLIOGRAFÍA**

232. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. [Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2016-2017](#). RENAVE, Mayo 2018. [Consultado 30 diciembre 2018].
233. European Medicines Agency. [Bexsero](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
234. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R, *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](#).
235. European Medicines Agency. [Trumenba](#). [Consultado 30 diciembre 2018]
236. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, *et al.* A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. [Vaccine. 2016;34:1465-71](#).
237. Food and Drug Administration. [Trumenba](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
238. Martín-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, Infante Márquez P, Arimany JL, Giménez-Sánchez F, *et al.* Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. [J Infect. 2018;76:258-69](#).
239. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, *et al.* Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. [Clin Infect Dis. 2010;51:1127-37](#).
240. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant's vaccinations according to different immunization schedules. [JAMA. 2012;307:573-82](#).
241. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, *et al.* Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. [Vaccine. 2017;35:395-402](#).
242. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, *et al.* Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. [Lancet Infect Dis. 2013;13:416-25](#).
243. Parikh SR, Newbold L, Slater S, Stella M, Moschioni M, Lucidarme J, *et al.* Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. [Lancet Infect Dis. 2017;17:754-62](#).
244. Abad R, Vázquez J. Should we continue to monitor 4CMenB coverage with MATS? [Lancet Infect Dis. 2017;17:681-83](#).
245. Public Health England (PHE). [Introduction of MenB immunisation for infants. Introduction from September 2015](#). 22<sup>th</sup> June 2015. [Consultado 30 diciembre 2018].
246. Martín-Torres F, Safadi M, Martínez AC, Márquez PI, Torres JCT, Weckx LY, *et al.* Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. [Vaccine. 2017;35:3548-57](#).
247. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun 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](#).

248. Public Health of England (PHE). Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2016 to 2017. [Health Protection Report Volume 11. Number 38, 27 October 2017](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
249. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI); Department of Health, United Kingdom. [Minute of the meeting on 03 October 2018](#). [Consultado 30 diciembre 2018].
250. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? [Clin Microbiol Infect. 2016;22\(Suppl 5\):S103-S112](#).
251. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B](#). Grupo de Trabajo de uso de 4CMenBen situaciones especiales. [Consultado 30 diciembre 2018].
252. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadani K, MacNeil JR, Martin SW, *et al*. Meningococcal carriage evaluation in response to a serogroup B meningococcal disease outbreak and mass vaccination campaign at a college-Rhode Island, 2015–2016. [Clin Infect Dis. 2017;64:1115–22](#).

**TABLA 8.** Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B <sup>233</sup>

Población	Edad	Dosis	Intervalos	Dosis de refuerzo	N.º total de dosis
Lactantes	2-3 meses	3 <sup>1</sup>	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12-15 meses de edad, al menos, 6 meses después de la última dosis de primovacuna <sup>2,3</sup>	4
Lactantes	3-5 meses	2	No menos de 2 meses		3
Lactantes y niños no vacunados	6-11 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el 2.º año de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la primovacuna y la dosis de refuerzo <sup>2,3</sup>	3
	12-23 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de refuerzo <sup>2,3</sup>	3
Niños, adolescentes y adultos	2-50 años <sup>4</sup>	2	No menos de 1 mes	No se ha establecido <sup>3</sup>	2

Fuente: Ficha técnica de Bexsero aprobada por la EMA.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> En caso de retraso en la administración, la dosis de refuerzo 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).

<sup>3</sup> La necesidad y el plazo de otras dosis de refuerzo no han sido determinados.

<sup>4</sup> No hay datos sobre adultos mayores de 50 años.



## VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

### Recomendación 2019

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



#### Efectividad

En octubre de 2018, y tras más de 12 años desde la comercialización de la vacunación frente al rotavirus (RV), 102 países tienen esta vacuna en sus calendarios oficiales y los beneficios sobre la salud han sido inmensos en ellos, con un descenso importante de la morbimortalidad debida a gastroenteritis por RV en lactantes y niños pequeños, tanto en los países en vías de desarrollo como en los industrializados<sup>253</sup>.

En países de nuestro entorno que incluyen esta vacunación en el calendario sistemático se ha observado un descenso marcado en la circulación de RV, como se comprueba en el Reino Unido tras su introducción en julio de 2013, apreciándose una disminución importante y mantenida de la actividad del RV de hasta un 77 %, en relación con las temporadas de rotavirus de los diez años anteriores<sup>254</sup>. En la temporada 2013-2014 se ha calculado que se ha producido un ahorro de costes de 12,5 millones de libras esterlinas (9209-16 198) por la disminución de visitas ambulatorias, a urgencias e ingresos hospitalarios, tanto en niños como en adultos<sup>255</sup>.

En Finlandia, donde la vacunación frente al RV está incluida en el calendario vacunal (desde septiembre de 2009), con coberturas superiores al 95 %, se ha observado un descenso muy importante en las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por RV (94,4 %) y una reducción muy significativa en la circulación del mismo, tras 4 años del inicio de la vacunación sistemática<sup>256</sup>.

En nuestro país, en la Comunidad Valenciana, la efectividad vacunal observada en la disminución de hospitalizaciones por RV fue del 85 %<sup>257</sup>. Un estudio más reciente en dicha comunidad autónoma establece el impacto de la vacunación, aun con coberturas medias de entre el 40 y el 42 %, con un descenso de los ingresos hospitalarios por gastroenteritis por RV del 67-71 %, dependiendo de la edad, lo que supuso un

ahorro de 6 millones de euros/100 000 niños en 7 años, por las estancias evitadas<sup>258</sup>.

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 media<sup>259</sup>.

#### 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<sup>260</sup> o en niños de otras edades no vacunados, son muy claros<sup>261</sup>. Estos efectos son más evidentes en los países de alto nivel socioeconómico, comparado con los países de baja renta, y están relacionados con las coberturas vacunales<sup>262</sup>. Por otra parte, existen evidencias de la diseminación extraintestinal del RV con la infección natural y su implicación en manifestaciones extradigestivas, como convulsiones<sup>263</sup>, si bien cuando estos hallazgos no han sido encontrados en otros estudios<sup>264</sup>.

#### Seguridad

Los beneficios de la vacunación siguen siendo muy superiores a los hipotéticos riesgos de invaginación intestinal, único efecto adverso serio relacionado con esta inmunización. Los estudios poscomercialización realizados en los países industrializados, en los que se vacuna sistemáticamente frente al RV, indican que pueden ocurrir episodios de invaginación como consecuencia de la vacunación, pero el riesgo es bajo (de aproximadamente 1 a 5 casos adicionales por cada 100 000 niños vacunados)<sup>265</sup>. Aplicada esta estimación a España, el riesgo sería de 4 a 21 casos al año de invaginación, frente a la prevención de 5300 hospitalizaciones y 17 000 visitas a urgencias.

Por tanto, se debe mantener una vigilancia activa de las reacciones adversas a estas vacunas frente al RV, informando a los padres de los niños que van a ser vacunados de los beneficios y riesgos de las mismas, incluyendo y explicando claramente los signos de alarma de invaginación, para poder actuar con rapidez y evitar las complicaciones de un retraso en el diagnóstico de este cuadro obstructivo<sup>266,267</sup>. Recientemente, una revisión sistemática de los eventos adversos asociados con la vacunación frente al RV, en concreto la tasa de invaginación intestinal, no mostró diferencias, tras dos años de seguimiento, entre los niños vacunados, comparados con los que recibieron placebo<sup>268</sup>.

### Recomendaciones

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

Se mantiene la recomendación de la vacunación universal frente al RV por parte de las sociedades científicas y de la OMS, especialmente en aquellos países donde la diarrea supone más del 10 % de la mortalidad en niños menores de 5 años<sup>269,270</sup>. Desde el año 2008, el CAV-AEP viene considerando recomendable la vacunación 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<sup>271</sup>, por lo general se recomienda, siguiendo la ficha técnica, la vacunación en condiciones de estabilidad clínica y una vez recibida el alta hospitalaria, aunque hay países que realizan la vacunación en el hospital, observando las necesarias medidas de precaución<sup>272</sup>. Este comité recomienda que no se pierdan oportunidades de vacunación en estos lactantes especialmente vulnerables y, por tanto, que se les vacune en las unidades de neonatología si, al aproximarse a la edad límite de inicio de esta vacunación, permanecieran ingresados<sup>273</sup>, como ya se viene haciendo en algunos hospitales españoles. En el País Vasco la vacunación está financiada en niños prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional.

RotaTeq se administra en 3 dosis y Rotarix en 2, por vía oral. Ambas vacunas no son intercambiables entre sí, pero se pueden coadministrar con las vacunas del calendario, debiéndose iniciar la vacunación a partir de las 6 semanas de edad (nunca más tarde de las 12 semanas, lo que es importante para reducir el riesgo de invaginación [aunque la ficha técnica de Rotarix admitiría su administración hasta la 20 semana]), con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas, debiendo completarse la pauta de 2 dosis antes de las 24 semanas y la de 3 dosis antes de las 32<sup>273</sup>.



### BIBLIOGRAFÍA

253. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. [J Infect Dis. 2017;215:1666-72.](#)
254. Public Health England (PHE). National norovirus and rotavirus. [Report Summary of surveillance of norovirus and rotavirus 10 August 2017 – data to week 30.](#) [Consultado 30 diciembre 2018].
255. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, Atkins KE, Elliot AJ, Hughes HE, *et al.* Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. [Vaccine. 2017;35:680-6.](#)
256. Hemming-Harlow M, Vesikari T, M Uhari M, Renko M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, *et al.* Sustained high effectiveness of RotaTeq on hospitalizations attributable to rotavirus-associated gastroenteritis during 4 years in Finland. [Pediatr Infect Dis J. 2016;35:1304-8.](#)
257. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, López-Lacort M, Martínez-Úbeda S, Martínez-Beneito MA. Effectiveness of rotavirus vaccines, licensed but not funded, against rotavirus hospitalizations in the Valencia Region, Spain. [BMC Infect Dis. 2015;15:92.](#)
258. Orrico-Sanchez A, López-Lacort M, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J. Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the

- Valencia Region, Spain. [BMC Infect Dis. 2017;17:267.](#)
259. Standaert B, Strens D, Li X. The sustained rotavirus vaccination impact on nosocomial infection, duration of hospital stay, and age: The RotaBIS Study (2005-2012). [Infect Dis Ther. 2016; 5:509–24.](#)
260. Cortese M, Dahl R, Cums A, Parashar UD. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. [J Infect Dis. 2015;211:558-62.](#)
261. Pijnacker R, Mughini-Gras L, Vennema H, Duizer E, Pelt Wv. Marked decrease in rotavirus detections among preschool children unvaccinated for rotavirus in the Netherlands, 2014. [Pediatr Infect Dis J. 2016;35:809-11.](#)
262. Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, Khalil I, Troeger C, *et al.* Indirect rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization: A systematic review and meta-analysis. [Am J Trop Med Hyg. 2018;98:1197-201.](#)
263. Pringle KD, Burke RM, Steiner CA, Parashar UD, Tate JE. Trends in rate of seizure-associated hospitalizations among children <5 years old before and after rotavirus vaccine introduction in the United States, 2000–2013. [J Infect Dis. 2018;217:581-8.](#)
264. Biggart R, Finn A, Marlow R. Lack of impact of rotavirus vaccination on childhood seizure hospitalizations in England - An interrupted time series analysis. [Vaccine. 2018;36:4589-92.](#)
265. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:763-8.](#)
266. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, *et al.* European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. [Pediatr Infect Dis J. 2015;34:635-43.](#)
267. 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.](#)
268. World Health Organization (WHO). Information Sheet. [Observed rate of vaccine reactions rotavirus vaccine. June 2018](#) [Consultado 30 diciembre 2018].
269. World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. [Wkly Epidemiol Rec. 2013;88:49-64.](#)
270. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 December 2013. Update on intussusception following rotavirus vaccine administration. [Wkly Epidemiol Rec. 2014;89:53-60.](#)
271. Dahl RM, Curns AT, Tate JE, Parashar UD. Effect of rotavirus vaccination on acute diarrheal hospitalizations among low and very low birth weight US Infants, 2001-2015. [Pediatr Infect Dis J. 2018;37:817-22.](#)
272. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. [Pediatrics 2014;133:e1555-60.](#)
273. CAV-AEP. [Rotavirus](#). Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; 2015 [actualizado en dic/2018; Consultado 30 diciembre 2018].



31 de diciembre de 2018

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría