



# Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2023

Fecha de publicación: 1 de enero de 2023

## RESUMEN

---

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

- Se mantienen las mismas recomendaciones que el año anterior en cuanto a las vacunas hexavalentes y a la vacuna neumocócica conjugada de 13 o 15 serotipos, al refuerzo con tétanos, difteria, tosferina y poliomielitis inactivada (DTPa-VPI, preferentemente, o Tdpa-VPI) a los 6 años (en 2022 ya hay comunidades que la han aplicado y este enero continuarán las demás) y con tétanos, difteria y tosferina (Tdpa) a los 12-14 años y a las embarazadas a partir de la semana 27 (desde la semana 20 si hay alto riesgo de parto pretérmino).
- Lo mismo sucede con las vacunas del rotavirus, del meningococo B tetraantigénica (pauta 2+1), de la vacuna meningocócica tetravalente (MenACWY), de la triple vírica, de la varicela y de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH) en ambos sexos.
- La vacunación antigripal de 6 a 59 meses de edad y el uso sistemático a partir de los 5 años de las vacunas covid de ARNm en consonancia con las recomendaciones oficiales nacionales se mantienen; en los niños de 6 meses a 4 o 5 años, con vacunas ya autorizadas por la EMA, el Ministerio de Sanidad las recomienda en grupos de alto riesgo (inmunodeprimidos), pero se le ha solicitado que amplíe estos grupos de riesgo.
- Como novedades este año:
  - La recomendación de uso de nirsevimab sistemático en recién nacidos y lactantes menores de seis meses como inmunización pasiva contra el virus respiratorio sincitial (VRS).
  - Se aglutinan todos los componentes de las hexavalentes en un solo apartado.
  - Se cambia el título del documento de vacunaciones a inmunizaciones, al incluir un anticuerpo monoclonal para prevención.

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

## CÓMO CITAR ESTE DOCUMENTO

---

CAV-AEP. Calendario de Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2023. [Internet]. Madrid: AEP; 2023 [Consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>

---

## AUTORÍA Y CONFLICTOS DE INTERESES

---

Ver el documento publicado en Anales de Pediatría: Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrío de Arce A, et al, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2023. [An Pediatr \(Barc\). 2023;98:58.e1-10.](#)

## IMMUNISATION SCHEDULE OF THE SPANISH ASSOCIATION OF PAEDIATRICS: 2023 RECOMMENDATIONS (Abstract)

---

After reviewing the best available scientific information, the CAV-AEP publishes the new recommendations to protect pregnant women, children and adolescents residing in Spain with immunizations.

- The same recommendations are maintained as the previous year regarding hexavalent vaccines and the 13 or 15-serotype pneumococcal conjugate vaccine, booster with tetanus, diphtheria, whooping cough, and inactivated poliomyelitis (DTaP-VPI, preferably, or Tdap-VPI) to 6 years (in 2022 there are already communities that have applied it and this January the others will continue) and with tetanus, diphtheria and whooping cough (Tdpa) at 12-14 years and pregnant women from week 27 (from week 20 if there is a high risk of preterm delivery).
- The same is true of the rotavirus, meningococcus B tetraantigenic (schedule 2+1), quadrivalent meningococcal vaccine (MenACWY), MMR, varicella and human papillomavirus (HPV) vaccines. in both genders.
- Influenza vaccination from 6 to 59 months of age and the systematic use from 5 years of covid mRNA vaccines in line with official national recommendations are maintained; in children from 6 months to 4 or 5 years, which are already authorized by the EMA, the Ministry recommends them in high-risk groups (immunosuppressed), but it has been asked to expand these risk groups.
- New this year:
  - The recommendation for the use of routine nirsevimab in newborns and infants under six months of age as passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV).
  - All the components of the hexavalents are brought together in a single section.
  - The title of the document is changed from vaccinations to immunizations, by including a monoclonal antibody for prevention.

## CONTENIDO

---

- Introducción [\[ver\]](#)
- Calendario de inmunizaciones de la AEP 2023 [\[ver\]](#)
  - [Fig. 1.](#) Calendario de inmunizaciones de la AEP 2023
  - [Tabla 1.](#) Fuentes de información y estrategias de búsqueda bibliográfica CAV-AEP
- Vacunación con hexavalentes (DTPa-HB-Hib-VPI) [\[ver\]](#)
  - [Fig. 2.](#) Algoritmo de decisión sobre controles posvacunación de hepatitis B
- Vacunación frente al neumococo [\[ver\]](#)
  - [Tabla 2.](#) Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia
  - [Tabla 3.](#) Recomendaciones de vacunación antineumocócica
- Vacunación frente al rotavirus [\[ver\]](#)
- Vacuna frente al meningococo B [\[ver\]](#)
  - [Tabla 4.](#) Esquema de vacunación de la vacuna 4CMenB frente al meningococo B
- Vacunación frente a los meningococos C y ACWY [\[ver\]](#)
  - [Tabla 5.](#) Vacunas antimeningocócicas tetravalentes disponibles en España
  - [Tabla 6.](#) Pautas de vacunación con MenACWY
- Vacunación frente a la gripe [\[ver\]](#)
  - [Fig. 3.](#) Países con programa de vacunación anual frente a la gripe en niños.
  - [Tabla 7.](#) Vacunas frente a la gripe disponibles en España para uso pediátrico en la temporada 2022-2023
- Vacunación frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis [\[ver\]](#)
- Vacunación frente a la varicela [\[ver\]](#)
- Vacunación frente al SARS-CoV-2 [\[ver\]](#)
  - [Tabla 8.](#) Vacunas frente a la covid de uso pediátrico aprobadas por la EMA
  - [Tabla 9:](#) Recomendaciones de la FDA y de los CDC sobre las vacunas covid
  - [Tabla 10.](#) Condiciones de riesgo de covid grave en niños de 6 meses a 5 años
- Vacunación frente al papilomavirus humano (VPH) [\[ver\]](#)
  - [Tabla 11.](#) Posología de las vacunas VPH2, VPH4 y VPH9
  - [Tabla 12.](#) Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones
- Prevención del Virus Respiratorio Sincitial (VRS) [\[ver\]](#)
  - [Fig. 4.](#) Detecciones semanales virales y porcentaje de positividad a gripe, SARS-CoV-2 y VRS en hospitales. Vigilancia centinela de IRAGs. España, temporada 2022-2023.

## Abreviaturas

---

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices (EE. UU.).

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AEP: Asociación Española de Pediatría.

ARN: ácido ribonucleico.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

ATAGI: Australian Technical Advisory Group on Immunisation.

CAV-AEP: Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP).

CC. AA.: comunidades autónomas.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (EE. UU.).

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (España).

CNE: Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII, España).

CSP: Comisión de Salud Pública (España).

DTPa: vacuna frente a la difteria, tétanos y tosferina acelular de carga estándar.

DTPa-VPI: vacuna frente a la difteria, tétanos y tosferina acelular de carga estándar y polio inactivada.

DTPa-HB-Hib-VPI: vacuna hexavalente frente a difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, Hib y polio inactivada.

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (UE/EEE).

EMA: European Medicines Agency (UE/EEE).

EMI: enfermedad meningocócica invasora.

ENI: enfermedad neumocócica invasora.

EV: efectividad vacunal.

FDA: Foods and Drugs Administration (EE. UU.).

GEA-RV: gastroenteritis aguda por rotavirus.

HB: hepatitis B.

HBsAg: antígeno de superficie del VHB.

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b.

HZ: herpes zóster.

IDH: índice de desarrollo humano.

IgG: inmunoglobulina G.

IGHB: inmunoglobulina anti hepatitis B.

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III (España).

JCVI: Joint Committee on Vaccination and Immunisation (Reino Unido).

MATS: Meningococcal Antigen Typing System.

MenACWY: (vacuna frente a) meningococos de los serogrupos A, C, W e Y.

MenACWY-CRM: vacuna frente a meningococos de los serogrupos A, C, W e Y conjugada con CRM197.

MenACWY-TT: vacuna frente a meningococos de los serogrupos A, C, W e Y conjugada con TT.

MenB: (vacuna frente a) meningococo del serogrupo B.

MenB-fHbp: vacuna meningocócica del serogrupo B con dos antígenos de proteína de unión al factor H (fHbp) de las subfamilias A y B (Trumenba, Pfizer).

MenC: (vacuna frente a) meningococo del serogrupo C.

MenC-TT: vacuna frente a meningococo del serogrupo C conjugada con TT.

MenW: meningococo del serogrupo W.

MenY: meningococo del serogrupo Y.

NHS: National Health Service (Reino Unido).

NNV: número necesario a vacunar/tratar.

OMA: otitis media aguda.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OMV: vesículas de membrana externa.

RN: recién nacido.

RV: rotavirus.

RV1: vacuna antirrotavirus monovalente (Rotarix).

RV5: vacuna antirrotavirus pentavalente (RotaTeq).

SARS-CoV-2: coronavirus del SARS tipo 2.

SIMP: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

SiVIRA: Sistema de Vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda, ISCIII.

SRP: vacuna del sarampión, rubeola y parotiditis.

SRPV: vacuna tetravírica del sarampión, rubeola, parotiditis y varicela.

SNV: serotipos no vacunales.

STIKO: Standing Committee on Vaccination (Alemania).

SV: serotipos vacunales.

Td: vacuna frente a tétanos y difteria con carga antigénica reducida.

Tdpa: vacuna frente a tétanos, difteria con carga antigénica reducida y tosferina acelular con carga antigénica reducida.

Tdpa-VPI: vacuna frente a tétanos, difteria con carga antigénica reducida, tosferina acelular con carga antigénica reducida y polio inactivada.

TT: toxoide tetánico.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

UE/EEE: Unión Europea y Espacio Económico Europeo.

VAERS: Vaccine Adverse Events Reporting System (EE. UU.).

VHB: virus de la hepatitis B.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VNC: vacuna antineumocócica conjugada.

VNC10: vacuna antineumocócica conjugada decavalente.

VNC13: vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente.

VNC15: vacuna antineumocócica conjugada de 15 serotipos.

VNP23: vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente.

VPH: virus del papiloma humano.

VPH2: vacuna del VPH de dos tipos virales.

VPH4: vacuna del VPH de cuatro tipos virales.

VPH9: vacuna del VPH de nueve tipos virales.

VPI: vacuna antipolio inactivada.

VRS: virus respiratorio sincitial.

VVZ: virus varicela-zóster.

4CMenB: vacuna frente a meningococo del serogrupo B con cuatro componentes (Bexsero, GSK).

## INTRODUCCIÓN

---



Cumpliendo con el compromiso adquirido con la sociedad, la Asociación Española de Pediatría (AEP), mediante su Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP), publica sus nuevas recomendaciones de inmunizaciones <sup>1</sup> aplicables en nuestro país para la infancia, adolescencia y embarazadas ([Fig. 1](#)). Estas son fruto de la revisión crítica de la información científica más actual y relevante obtenida a partir de múltiples fuentes ([tabla 1](#)) y se adaptan a las peculiaridades epidemiológicas de nuestro país. En este [apartado de la web del CAV-AEP](#) y en el [Manual de vacunas en línea](#) se recogen las bases que sustentan estas recomendaciones, así como las vacunas comercializadas actualmente en España.

Además de dar a conocer sus recomendaciones, el CAV-AEP insiste un año más en la necesidad de contar con un calendario único estatal de inmunizaciones para todas las edades, en explorar cauces alternativos de financiación para vacunas aún no incluidas en los calendarios oficiales y en cambiar el clásico paradigma de valoración farmacoeconómico <sup>2</sup> aplicado a este peculiar instrumento para prevenir enfermedades que es la inmunización. En este esfuerzo común, las empresas fabricantes de estos preparados deben poner también de su parte para que los niños y adolescentes de nuestro país cuenten con la mejor protección posible contra enfermedades inmunoprevenibles, toda vez que distintas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias estatales han defendido en sus informes la inclusión de varias vacunas en el calendario oficial español como sistemáticas (rotavirus, meningococo B, gripe y VPH en varones) a condición de un coste más asumible.

Habiéndose demostrado en la lucha contra la covid el importantísimo papel que han jugado a nivel mundial las vacunas en el control de la pandemia y lo exitosas que pueden llegar a ser las estrategias colaborativas entre las sociedades científicas y la autoridad sanitaria, el CAV-AEP se reafirma en la necesidad de que en los órganos decisorios sobre política vacunal de este país participen activamente representantes de las asociaciones profesionales pediátricas, entre otros.

Son varias las instituciones sanitarias internacionales que se han hecho eco del grave impacto que ha tenido la pandemia de la covid en las coberturas vacunales en el mundo, resurgiendo enfermedades prevenibles por vacunación donde anteriormente estaban controladas, lo cual pone de manifiesto de nuevo la importancia que tiene la Atención Primaria en el mantenimiento de unas buenas coberturas vacunales. Sólo reforzando la Pediatría de Atención Primaria y los servicios de Salud Pública regionales se podrá asegurar que las vacunas lleguen a todos, salvando activamente barreras de acceso a la inmunización, luchando contra los bulos y la desinformación y demostrando que efectivamente hemos aprendido algo de esta última pandemia.

En estos días que estamos sufriendo un colapso en los servicios asistenciales pediátricos hospitalarios y de Atención Primaria como consecuencia del intenso resurgimiento de la gripe y del virus respiratorio sincitial (VRS), anhelamos con esperanza el tener a nuestra disposición para 2023 nuevos instrumentos preventivos de uso sistemático para ambos patógenos. Por una parte, la vacunación sistemática contra la gripe para niños de 6 a 59 meses parece que será implantada en la próxima temporada de forma oficial a nivel de todo el estado y, por otro, el uso de anticuerpos monoclonales contra el VRS y quizás un programa de vacunación para embarazadas (en torno a los cuales el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) a día de hoy todavía no se ha pronunciado) emergen como alentadoras posibilidades para mitigar, al menos, en parte la inmensa carga de enfermedad que representa este virus respiratorio en la infancia.

Disfrutamos en la actualidad de un excelente calendario de inmunización en nuestro país, pero, a la vista de las mejoras implantadas ya en algunas comunidades autónomas, se hace necesaria una homogenización urgente que evite inequidades entre los niños residentes en España.



## Bibliografía

---

<sup>1</sup> Álvarez García FJ, *et al*, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2023. [An Pediatr \(Barc\). 2022;96\(1\):59.e1-59.e10.](#)

<sup>2</sup> Vallejo Torres L. Evaluación económica de programas de vacunación en la población pediátrica. [Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22:85-94.](#)



## CALENDARIO DE INMUNIZACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2023



Este calendario de inmunizaciones (Fig. 1), diseñado para la infancia y la adolescencia, indica las edades en las que se administrarían las inmunizaciones consideradas por el CAV-AEP con perfil de sistemáticas, es decir, las que todos los niños en España deberían recibir de forma universal.

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



FIGURA 1

### Calendario de inmunizaciones sistemáticas de la Asociación Española de Pediatría 2023

VACUNA	Edad en meses						Edad en años					
	2	3	4	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/ Tdap	Tdap			
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								
Rotavirus <sup>6</sup>	RV	RV	(RV)									
Meningococo B <sup>7</sup>	MenB		MenB		MenB							
Meningococos C y ACWY <sup>8</sup>			MenC		Men ACWY				Men ACWY			
Gripe <sup>9</sup>				Gripe (6 meses a 59 meses)								
Sarampión, rubeola y parotiditis <sup>10</sup>					SRP			SRP Var/ SRPV				
Varicela <sup>11</sup>						Var						
SARS-CoV-2 <sup>12</sup>								SARS-CoV-2 (a partir de 5 años)				
Virus del papiloma humano <sup>13</sup>									VPH			
Virus respiratorio sincitial <sup>14</sup>	AcVRS (hasta los 6 meses)											

<https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2023>





**(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 en las primeras 12 horas de vida una dosis de vacuna y otra de IGHB (0,5 ml). Si la serología materna fuera desconocida, deberá administrarse la vacuna en las primeras 12 horas y realizar serología y si resultara positiva administrar 0,5 ml de IGHB, preferentemente en las primeras 72 horas de vida. Los lactantes vacunados al nacimiento seguirán el calendario habitual del primer año, por lo que recibirán 4 dosis de HB. A los niños y adolescentes no vacunados se les administrarán 3 dosis de vacuna monocomponente según la pauta 0, 1 y 6 meses.

**(2) Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (DTPa/Tdpa).**- Cinco dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, de vacuna DTPa-HB-Hib-VPI (hexavalente); refuerzo a los 11 meses (3.ª dosis) con DTPa (hexavalente); a los 6 años (4.ª dosis) con el preparado de carga estándar (DTPa-VPI), preferible al de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa-VPI) y a los 12-14 años (5.ª dosis) con Tdpa. En los casos vacunados anteriormente con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 18 meses), en la dosis de los 6 años se podrá utilizar Tdpa, ya que no precisan nuevas dosis de vacuna frente a la poliomielitis.

**(3) Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI).**- Cuatro dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, y refuerzos a los 11 meses (con hexavalentes) y a los 6 años (con DTPa-VPI o Tdpa-VPI). En los casos vacunados anteriormente con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 18 meses), no se precisan más dosis de VPI.

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

**(5) Vacuna conjugada frente al neumococo (VNC).**- Tres dosis: las 2 primeras a los 2 y 4 meses, con un refuerzo a partir de los 11 meses de edad. La vacuna recomendada en nuestro país por el CAV-AEP sigue siendo la VNC13 o la VNC15.

**(6) Vacuna frente al rotavirus (RV).**- Dos o tres dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2 y 3-4 meses con la vacuna monovalente; o a los 2, 3 y 4 meses o 2, 3-4 y 5-6 meses con la pentavalente. Para minimizar el riesgo raro de invaginación intestinal, la pauta ha de iniciarse entre las 6 y las 12 semanas de vida y debe completarse antes de las 24 semanas en la monovalente y de las 33 en la pentavalente. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Ambas vacunas se pueden coadministrar con cualquier otra (a excepción de la vacuna de la poliomielitis oral, no comercializada en España).

**(7) Vacuna frente al meningococo B (MenB).**- 4CMenB. Tres dosis: se iniciará a los 2 meses de edad, con 2 dosis separadas por 2 meses y un refuerzo a partir de los 12 meses, siempre que hayan pasado, al menos, 6 meses de la última dosis de primoinmunización; es recomendable la coadministración de 4CMenB con todas las vacunas de los calendarios vacunales infantiles. No obstante, si no se desea (por parte de la familia o del profesional) coadministrarla, se puede separar por el tiempo que se desee (no es deseable más de 1 o 2 semanas), pero con el inconveniente de la demora en el inicio de la protección. Para el resto de las edades, la recomendación es de tipo individual con cualquiera de las dos vacunas (4CMenB o MenB-fHbp), respetando la edad mínima autorizada para cada una de ellas.

También se recomienda a cualquier edad en grupos de riesgo: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores de complemento, tratamiento con eculizumab o ravulizumab, receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección por VIH, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo B en el contexto de un brote epidémico.

**(8) Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC) y vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY).**- Una dosis de vacuna conjugada MenC-TT a los 4 meses de edad. A los 12 meses y a los 11-13 años se recomienda una dosis de la vacuna MenACWY, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 18 años. En CC. AA. donde no está incluida la vacuna MenACWY a los 12 meses en calendario sistemático, si los padres deciden no administrarla, deberá aplicarse la MenC-TT financiada por su comunidad. Para el resto de las edades, la recomendación es de tipo individual.

También se sigue recomendando especialmente MenACWY para niños y adolescentes que vayan a residir en países en los que la vacuna se indique a esas edades (Canadá, EE. UU., Argentina, Chile, Arabia Saudí, Australia, Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Grecia, Irlanda, Italia, Malta, Países Bajos, Reino Unido, República Checa, San

Marino y Suiza) y para los que tengan factores de riesgo de EMI: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab o ravulizumab, receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección por VIH, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, C, W o Y en el contexto de un brote epidémico. Los viajeros a La Meca por razones religiosas y al llamado cinturón de la meningitis africano durante la estación seca deben recibir también MenACWY.

**(9) Vacuna frente a la gripe.**- Se recomienda esta vacunación para todos los niños de 6 a 59 meses de edad con vacunas inactivadas por vía intramuscular (algún preparado admite también la vía subcutánea profunda), o con vacuna atenuada intranasal, esta última a partir de los 2 años de edad. En niños menores de 9 años no vacunados en otras campañas se aplicarán dos dosis separadas por 4 semanas; posteriormente precisarán una sola dosis para el resto de las campañas. La dosis es de 0,5 ml intramuscular en las inactivadas y de 0,1 ml en cada fosa nasal para la atenuada. También se recomienda para todos los grupos de riesgo y convivientes a partir de 6 meses de edad. Para consultar los grupos de riesgo de esta vacuna se puede acceder al [Manual de vacunas en línea](#).

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

**(11) Vacuna frente a la varicela (Var).**- Dos dosis: la 1.ª a los 15 meses (también es aceptable a partir de 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, se recomienda vacunación con 2 dosis de vacuna monocomponente con un intervalo de, al menos, un mes, siendo recomendable 12 semanas en los menores de 13 años.

**(12) Vacuna frente al SARS-CoV-2.**- Actualmente están autorizadas dos vacunas en nuestro país a partir de los 12 años, Comirnaty-30 mcg (Pfizer) y Spikevax (Moderna, dosis de 100 mcg) y otras dos más para menores de esa edad: una entre los 5 y los 11 años, Comirnaty, con menor cantidad de antígeno (Comirnaty-10 mcg), y otra, Spikevax (Moderna, dosis de 50 mcg) entre los 6 y los 11 años. Se aplicarán dos dosis. La CSP de España ha decidido que la separación entre las 2 dosis de Comirnaty 10 mcg y de Spikevax 50 mcg en niños menores de 12 años sea de 8 semanas. Si se administran por error antes de ese intervalo, se considerarán válidas a partir de los 21 y 28 días de la primera dosis, respectivamente. Se pueden administrar con otras vacunas el mismo día o con la separación que se desee. En menores de 18 años no está indicada en la actualidad una tercera dosis (dosis de recuerdo), aunque sí en los niños y adolescentes a partir de los 5 años con condiciones de muy alto riesgo o que reciban tratamiento inmunosupresor, que recibirán una tercera (dosis adicional, a partir de 8 semanas tras la última dosis de primovacunación) y una cuarta dosis (dosis de recuerdo, a partir de 5 meses tras la dosis adicional) con las nuevas vacunas bivalentes (Comirnaty original/ómicron BA.4-5 5/5 mcg para niños entre 5 y 11 años; Comirnaty original/ómicron BA.1 o BA.4-5 15/15 mcg a partir de 12 años; Spikevax original/omicron BA.4-5 a partir de 12 años), independientemente del número de dosis recibidas con anterioridad. Se han autorizado por la EMA otras 2 vacunas: para niños de 6 meses a 4 años, Comirnaty-3 mcg (Pfizer) en 3 dosis y para niños entre 6 meses y 5 años, Spikevax (Moderna, dosis de 25 mcg) en 2 dosis. La Comisión de Salud Pública ha aprobado la vacunación de los grupos de alto riesgo (inmunodeprimidos) desde los 6 a los 59 meses de edad, con estas vacunas.

**(13) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH).**- Vacunación sistemática universal frente al VPH, tanto de chicas como de chicos, a los 10-12 años, con dos dosis. Las vacunas disponibles en la actualidad son VPH2 y VPH9. Las dos están autorizadas en varones, aunque con VPH2 es aún escasa la experiencia en ellos. Pautas de vacunación: dos dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 14 años y pauta de tres dosis [0,1-2 (según preparado vacunal) y 6 meses] para ≥15 años. Es posible su coadministración con las vacunas MenC, MenACWY, hepatitis A y B y Tdpa. No hay datos de coadministración con la vacuna de la varicela, aunque no debería plantear problemas.

**(14) Virus respiratorio sincitial (VRS).**- Se recomienda nirsevimab (anticuerpo anti-VRS) en todos los recién nacidos y lactantes menores de seis meses y su administración anual a niños menores de dos años con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de infección grave por VRS.

**TABLA 1****Fuentes de información y estrategias de búsqueda bibliográfica CAV-AEP**

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



## VACUNACIÓN CON HEXAVALENTES

### Recomendación 2023

Esquema 2+1 con hexavalentes (DTPa-HB-Hib-VPI) (2, 4 y 11 meses); DTPa-VPI, preferiblemente, o Tdpa-VPI a los seis años y Tdpa a los 12-14años. Se recomienda Tdpa, en cada embarazo, preferentemente entre la 27 y 32 semana de gestación, lo más precozmente posible. Si hay alta probabilidad de parto pretérmino, se puede administrar a partir de las 20 semanas. En niños y adolescentes no vacunados de HB se administrarán, a cualquier edad, tres dosis de vacuna monocomponente (o combinada con hepatitis A si existe indicación), con pauta cero, uno y seis meses.



El esquema 2+1 utilizando vacunas hexavalentes, DTPa-HB-Hib-VPI, con separación de, al menos, 2 meses, entre las dosis de la serie primaria, y de 6 meses entre la primovacunación y el refuerzo, y el refuerzo siempre a partir de los 11 meses, es seguro y eficaz en países con altas coberturas de vacunación<sup>3</sup>. Se implementó en España entre 2016 y 2017 y obliga a administrar una 4.ª dosis de vacuna de polio inactivada (VPI) a los 6 años. En 2022-23, la primera cohorte de niños con esta pauta cumple los 6 años y debe recibir el refuerzo, preferentemente con DTPa-VPI, pero si este preparado no está disponible, o si el niño es mayor de 7 años, se utilizará Tdpa-VPI.

En la adolescencia, con la administración de Tdpa, se mejora la protección frente a tosferina en el adulto joven y se aplica la 5.ª dosis de vacuna frente a tétanos y difteria, necesaria para completar el esquema recomendado hasta los 60-65 años.

En cada embarazo se recomienda vacunación frente a tosferina con la finalidad de proteger al lactante de la enfermedad grave durante el periodo de mayor vulnerabilidad.



### Difteria

La difteria en países con elevada cobertura vacunal prácticamente ha desaparecido<sup>4</sup>. En España, entre 2014 y 2020 se notificaron 7 casos de difteria originados por *Corynebacterium diphtheriae* toxigénico, entre los cuales destaca el caso de un niño no vacunado que falleció en el año 2015<sup>5</sup>.

El reservorio de *C. diphtheriae* es exclusivamente humano y el modo de transmisión es el contacto con un enfermo o con un portador. Debido a que la cobertura de vacunación, con, al menos, 3 dosis, solo alcanza a un 86 % de la población global, la difteria sigue siendo endémica en amplias zonas del mundo. Cuando disminuye el nivel de inmunización infantil, se producen brotes como los acontecidos entre 2017-2019 en Bangladesh (8403 casos), Yemen (3340 casos) o Venezuela (2512 casos). En el caso de viajes a zonas endémicas (India, Indonesia, Madagascar, Pakistán, Nigeria, Haití, República Dominicana y Ucrania), en los niños se recomienda completar la vacunación utilizando un calendario acelerado y en el adulto aplicar una dosis de refuerzo si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis de recibida.



### Tétanos

El tétanos sigue siendo un problema de salud pública en países de bajo índice de desarrollo humano (IDH) donde se considera que causa unas 200 000 muertes cada año; en 2019 aproximadamente 30 millones de niños no completaron la pauta primaria recomendada de 3 dosis de vacuna<sup>6</sup>.

El tétanos materno y neonatal sigue siendo una causa importante de mortalidad neonatal con una tasa de letalidad del 80-100 %. En 1989, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la iniciativa para su eliminación dirigida a 59 países prioritarios<sup>7</sup>. Desde entonces los casos notificados de tétanos neonatal en todo el mundo se han reducido en un 88 %, de 17 935 (2000) a 2229 (2020), y las muertes estimadas se redujeron en un 92 %, de 170 829 (2000) a 14 230 (2019). Para diciembre de 2020, 47 (80%) de los 59 países prioritarios fueron validados

por haber alcanzado su eliminación que implica alcanzar una incidencia menor de 1 caso por 1000 recién nacidos vivos <sup>8</sup>.

En Europa se notifican entre 50-150 casos/año, 92 casos en 2018 (0,01/100 000 habitantes), de los cuales el 65 % ocurrieron en mayores de 65 años <sup>9</sup>. En España, en los 10 últimos años, se ha notificado una media de 8 casos anuales, 2 casos en 2020 y 2 casos en 2021, el 69 % de ellos mayores de 64 años, casi todos en no vacunados o incompletamente protegidos y ninguno neonatal <sup>10,11</sup>.

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

En la profilaxis en heridas tetanígenas se recomienda administrar 1 dosis de vacuna en forma de Td o Tdpa en personas con menos de 3 dosis previas o con 3-4 dosis si hace >5 años de la última. No es necesario con  $\geq 5$  dosis, aunque se recomienda valorar una dosis adicional en heridas de muy alto riesgo si hace >10 años de la última dosis. La profilaxis posexposición con gammaglobulina está indicada en no vacunados o insuficientemente vacunados que presenten una herida tetanígena.

En embarazadas no vacunadas se deben administrar tres dosis de vacuna que contengan toxoide tetánico con una pauta 0, 4 semanas y 6-12 meses; la pauta se debe adaptar para que una de las dosis sea aplicada a partir de la 20 semana con vacuna Tdpa.



## Tosferina

En las dos últimas décadas la incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo. En países de alto IDH, a pesar de disponer de vacunas con una efectividad aceptable y de haber alcanzado elevadas coberturas vacunales, cada 2-5 años se producen brotes. En la Unión Europea (UE), entre 1998 y 2018 se han registrado cinco oleadas epidémicas y desde 2010, se ha producido una epidemia sostenida, que conserva el patrón cíclico, alcanzando entre 2012-2015 la incidencia más elevada de los últimos 50 años <sup>12</sup>.

En España se evidencia este mismo patrón, según datos del ISCIII, se están declarando desde 2011, un promedio de 4000 casos anuales, lo que supone una tasa en torno a 7 casos por 100 000 habitantes, con un máximo en 2015, año en el que se declararon 9234 casos (tasa 19,88/100 000) y un mínimo en 2020, con 761 casos (tasa 1,61/100 000), año en el que la incidencia de enfermedades de transmisión respiratoria ha disminuido sustancialmente debido a las medidas impuestas para la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2 durante la pandemia <sup>13</sup>. Debido a que ni la enfermedad natural, ni la vacunación confieren inmunidad duradera los brotes de tosferina afectan a todos los grupos de edad, niños, escolares, adolescentes, y adultos, siendo los adolescentes y los adultos, los que actúan como principal fuente de transmisión. Por este motivo se recomienda la vacunación del adolescente con Tdpa en lugar de Td <sup>14</sup>.

Lo preocupante es la mayor morbimortalidad que se produce en lactantes pequeños, en especial en los menores de 2 meses, que todavía no han recibido la primera dosis de vacuna, y son los que presentan mayor riesgo de desarrollar tosferina grave y complicaciones como neumonía, convulsiones, daño cerebral, etc., situaciones que pueden conducir a la muerte del lactante. El informe epidemiológico sobre la situación de la tosferina en España 2005-2020 <sup>13</sup> muestra como los ingresos ocurren fundamentalmente en lactantes menores de 4 meses y recoge un total de 56 defunciones por tosferina durante ese periodo, todas en lactantes en los primeros tres meses de vida, con un máximo en los años 2011 y 2015, coincidiendo con los dos últimos periodos epidémicos.

Actualmente, existen estudios en marcha que evalúan nuevas vacunas monocomponente para administrar en los primeros 5 días de vida, pero, la vacunación del neonato no se considera una opción porque se estima que no produce anticuerpos de forma adecuada y que no le protegerá de forma inmediata. Por lo tanto, la vacunación de la gestante y de los potenciales transmisores es la única herramienta disponible en este momento para la protección de estos lactantes y en ese sentido se enfocan las estrategias para su protección <sup>15</sup>.

### Vacunación en el embarazo

Se han propuesto diversas estrategias para hacer frente a la tosferina en los lactantes, como la estrategia del nido, la vacunación de adolescentes, la vacunación de la embarazada, la vacunación maternal preconcepcional y en el posparto inmediato; entre todas, la vacunación de la mujer embarazada es la más efectiva <sup>16</sup>, no solo para prevenir la enfermedad, sino la gravedad de la misma. En menores de 2 meses, reduce el riesgo de hospitalización, disminuye el riesgo de admisión en UCI de los hospitalizados y acorta los días de estancia en caso de ingreso <sup>17</sup>. A nivel mundial, a partir de 2012 comenzaron los programas generalizados de vacunación de embarazadas, buscando la transferencia de anticuerpos al feto y, de esta manera, su protección frente a la tosferina tras el nacimiento. Los países pioneros fueron EE. UU., Argentina y Reino Unido. En la actualidad más de 40 países en el mundo, 28 de ellos europeos, recomiendan la vacunación frente a tosferina en mujeres embarazadas <sup>18</sup>.

En España, el CAV-AEP inició esta recomendación en el año 2013 <sup>19</sup>. Pero no se implementó de forma homogénea hasta la recomendación del CISNS a finales de 2015, mostrando coberturas ascendentes (del 80 % en 2017 hasta el 87 % en 2021). Desde entonces la tasa de hospitalización por tosferina en menores de un año, y sobre todo en el subgrupo de menores de 3 meses, se ha reducido de forma importante, no observándose reducción en los grupos mayores de un año de edad <sup>20</sup>.

Diversos trabajos han demostrado la seguridad de la vacunación prenatal de tosferina tanto para la madre y la gestación, como para el feto y el recién nacido. Una revisión sistemática <sup>21</sup> que analiza 22 estudios, 14 de ellos de seguridad, revisando un conjunto de 199 846 mujeres embarazadas vacunadas no encontró diferencias significativas entre las embarazadas vacunadas y no vacunadas, así como en sus hijos. Así mismo, se ha podido documentar la seguridad incluso cuando la vacunación con Tdpa ha sido administrada repetidamente en cada embarazo. El fenómeno de Arthus, reacción tipo III por inmunocomplejos, no se ha visto asociado a la administración repetida de dosis de Tdpa en cada embarazo, según datos de revisión de la literatura y de Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS).

En cuanto a la efectividad vacunal, el último informe publicado con los datos aportados por el National Health Service (NHS, Reino Unido) informa de una efectividad del 95 % <sup>16</sup>. En España, un estudio publicado en 2020 muestra una eficacia para evitar la enfermedad leve en menores de 3 meses del 65 % y del 71 % para el riesgo de enfermedad grave con hospitalización. Un estudio de casos y controles publicado en noviembre informa una efectividad en menores de 2 meses para todo tipo de enfermedad del 88 % <sup>22</sup>.

Existe la duda de si en los lactantes el elevado nivel de anticuerpos circulantes previos al inicio de su vacunación, gracias a la transferencia a través de la placenta, puede tener un efecto de bloqueo de la respuesta (*blunting*) a la primovacunación frente a la tosferina. Hay varias publicaciones con resultados heterogéneos y aunque puede afirmarse que, si bien inicialmente puede haber una menor respuesta de anticuerpos en hijos de mujeres vacunadas, un mes después de la dosis de refuerzo de los 11 meses, la concentración de anticuerpos frente a todos los antígenos de la tosferina no es significativamente inferior en los grupos de hijos de vacunadas que en los de no vacunadas y que, aunque existe una menor respuesta de anticuerpos antipertactina, antitoxina pertúsica y antihemaglutinina filamentosa, en términos de media geométrica, esto no interfiere en lo que se refiere a seroprotección <sup>23</sup>.

Una de las cuestiones todavía no resueltas, es precisar cuál es el momento óptimo para aplicar la vacuna, teniendo en cuenta que, hay trabajos que muestran como la vacunación en el segundo trimestre de la gestación produce mayores niveles de anticuerpos en los lactantes y otros que muestran que la funcionalidad de los anticuerpos en sangre de cordón, medida por el índice de avidéz de la inmunoglobulina G en cordón umbilical frente a toxina pertúsica y frente a hemaglutinina filamentosa, parece mayor en mujeres vacunadas entre las 27-30 (+6) semanas <sup>24</sup>. A pesar de las diferencias encontradas en los niveles de anticuerpos según el momento del embarazo en que se vacuna, la efectividad vacunal comunicada no difiere si se vacuna en el segundo o tercer trimestre como muestra un estudio realizado en Argentina <sup>25</sup>.

Hay países como Reino Unido que recomiendan la administración de la vacuna entre la 16 y la 32 semana de gestación, preferentemente en la semana 20, mientras que, otros optan por vacunar en el tercer trimestre. El CAV-AEP, a la vista de todos estos datos, recomienda vacunar con Tdpa a las embarazadas en cada embarazo entre las 27-32 semanas de gestación, lo más precozmente posible en este rango. Si se sospecha que el parto pueda ser prematuro y considerando que, el tiempo entre la vacunación y el parto debe ser de un mínimo de 2 semanas para que pueda haber una adecuada transferencia de anticuerpos, se podrá vacunar a partir de las 16 semanas, mejor las 20 semanas, tras la realización de la ecografía programada en el embarazo para esta semana, con el fin de que no se pueda achacar a la vacuna cualquier alteración en la misma.

## Hepatitis B

---

### Epidemiología y patogenia

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es de distribución universal <sup>26</sup>. Según [datos de la Organización Mundial de la Salud](#) (OMS) de 2019, se estima que alrededor de 296 millones de personas en todo el mundo son portadores, provoca 1,5 millones de nuevas infecciones cada año y es responsable de en torno a 820 000 muertes al año. Por ello, la OMS ha adoptado la primera “[estrategia mundial del sector de la salud contra la hepatitis vírica, 2016-2021](#)”, con el objetivo de eliminar hacia 2030 la importante amenaza para la Salud Pública que suponen las hepatitis víricas.

El VHB se transmite por vía percutánea o por contacto directo con membranas mucosas, exposición a sangre contaminada o fluidos corporales <sup>27</sup>. Las personas con infección crónica son el principal reservorio para la transmisión del VHB.

Clínicamente, la infección por el VHB puede causar hepatitis aguda o crónica, que en ocasiones conduce a cirrosis y carcinoma hepatocelular. El riesgo de transmisión vertical varía en función de la infectividad materna, que se refleja en la presencia de HBeAg y la carga viral. En ausencia de medidas profilácticas, hasta un 70-90 % de los hijos de madres HBeAg positivo se infectará y un 10-40 % de los hijos de madres HBeAg negativo, pero HBsAg positivo <sup>28</sup>.

España es un país de baja endemicidad, con una prevalencia de HBsAg entre 0,2 % y 0,5 % y de anti-HBs entre 4 % y 6 %, con una infección neonatal rara y una infección infantil infrecuente <sup>29</sup>. De hecho, en el año 2021 se notificaron 394 casos de hepatitis B aguda (índice epidémico: 0,62, bajo) <sup>30</sup>.

En Europa, la tasa de casos agudos continúa disminuyendo en los últimos años, lo que está en consonancia con los datos globales y muy probablemente refleje el impacto de los programas nacionales de vacunación <sup>31</sup>. Concretamente en 2019, 30 estados miembros de la UE/EEE notificaron 29 996 casos de infección por el VHB, lo cual se corresponde con una incidencia anual media de 0,4 casos por 100 000 habitantes (con ningún caso en Chipre o Malta y hasta 1,6 casos por 100 000 habitantes en Letonia) <sup>31</sup>.

### Vacuna, respuesta vacunal y esquema de vacunación

La [vacuna contra la hepatitis B es el principal pilar de la prevención de esta enfermedad](#). Se trata de una vacuna inactivada, desarrollada mediante ingeniería genética con técnicas de ADN recombinante, constituida por la principal proteína de superficie del virus (HBsAg) y producida en cultivo de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) modificadas genéticamente mediante la inclusión de plásmidos con el gen viral que codifica esta proteína <sup>32</sup>. La pauta vacunal completa induce una respuesta seroprotectora (anti-HBs >10 mUI/ml) que confiere niveles de protección superiores al 95 % en los lactantes, los niños y los adultos jóvenes. Esta protección dura por lo menos 20 años y, probablemente, toda la vida <sup>33,34</sup>. No obstante, los pacientes hemodializados y otros inmunodeprimidos pueden presentar menores tasas de seroconversión, por lo que, a veces, es necesario aumentar la dosis de antígeno o aplicar mayor número de dosis <sup>35</sup>. La vacunación universal frente a la hepatitis B forma parte de las inmunizaciones básicas recomendadas por la OMS, alcanzándose en 2021, coberturas de hasta el 80 % para la pauta completa de 3 dosis a nivel mundial <sup>36</sup>. Además, la proporción de niños menores de 5 años con infección crónica por VHB cayó por debajo del 1 %.

En España, la vacuna se introdujo, como parte de la inmunización sistemática de los adolescentes, entre 1991 y 1996. Actualmente, en todas las CC. AA. se vacuna frente a la hepatitis B en el primer año de vida y desde 2018, tras un periodo en el que se aplicó la vacunación neonatal universal<sup>37</sup>, la primera dosis se administra a los 2 meses de edad, como vacuna hexavalente.

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

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

El intervalo mínimo recomendado entre la 1.ª y la 2.ª dosis es de 4 semanas, y entre la 2.ª y la 3.ª de 8 semanas y no antes de la semana 24 de edad. Asimismo, el intervalo entre la 1.ª y la 3.ª será de, al menos, 16 semanas.

Hay estudios que demuestran que retrasar la administración de la dosis final a los 11-12 meses se asocia con mayor inmunogenicidad y, por lo tanto, con mayor persistencia de los títulos de anticuerpos protectores<sup>38</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>39</sup>. Estos datos, añadidos a la drástica disminución de la transmisión vertical del virus en nuestro país, aconsejaron la aplicación de nuevos esquemas de vacunación, ya vigentes en otras regiones de Europa, manteniendo, al mismo tiempo, un adecuado control de la infección perinatal.

En niños y adolescentes no vacunados, se les administrarán, a cualquier edad, 3 dosis de vacuna monocomponente según la pauta 0, 1 y 6 meses.

Cuando se emplee la vacuna combinada de hepatitis A+B se seguirá el mismo esquema de vacunación: 0, 1 y 6 meses. A partir de un año de edad, hasta los 15 inclusive, se utilizará la presentación pediátrica. Posteriormente, se debe emplear la presentación de adultos, para la que además está aprobada una pauta acelerada de 4 dosis, a los 0, 7, 21-30 días y 12 meses.

Por otro lado, las vacunas hexavalentes han sido autorizadas por la AEMPS para ser administradas en menores de 7 años de edad en el caso que no hayan recibido la pauta de vacunación a su tiempo (2, 4, 11 meses de edad) o la tengan incompleta de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### Situaciones especiales

Hay situaciones especiales como los prematuros de menos de 2000 g de peso al nacimiento, los pacientes inmunodeprimidos o hemodializados, la vacunación en el paciente celiaco y la exposición accidental al VHB que se pueden consultar en el [Manual de Vacunas en línea](#).

### Control serológico posvacunal

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

Los niveles de anti-HBs disminuyen a lo largo del tiempo después de la vacunación relacionándose inversamente con la edad. Así pues, aproximadamente el 16 % de las personas vacunadas a la edad  $< 1$  año tienen niveles de anticuerpos de  $\geq 10$  mUI/ml 18 años después de la vacunación, en comparación con el 74 % de los vacunados en edad  $\geq 1$  año<sup>35</sup>. Sin embargo, las personas que inicialmente respondieron a la serie completa de vacunación con HB de 3 dosis y que posteriormente presentan títulos anti-HBs  $< 10$  mUI/mL se considera que se mantienen



protegidos y no está clara la indicación de una dosis de recuerdo en individuos inmunocompetentes <sup>40</sup>. Por otro lado, sólo se recomienda control serológico posvacunal en grupos de riesgo: hijos de madre HBsAg+, infección por HIV y otros inmunocomprometidos, hemodializados y en pacientes celíacos <sup>41</sup>.

En personas no incluidas en grupos de riesgo no se debe realizar un control serológico de respuesta posvacunación tras completar la serie vacunal frente a la hepatitis B; y si este se realizara y mostrara valores por debajo de 10 mUI/ml, no sería preciso tomar ninguna medida. Por otro lado, en todas las personas de riesgo elevado, está indicado realizar esta determinación y solo será valorable un resultado negativo si el control se efectúa entre 1 o 2 meses después de la dosis final de la pauta vacunal.

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

Si la determinación de anti-HBs se realiza más allá de 2 meses del fin de la primera serie de vacunación y resulta negativa, no implica necesariamente falta de respuesta, porque entre el 15 % y el 50 % de las personas vacunadas negativizan los anticuerpos anti-HBs, pero siguen protegidas por la memoria inmunológica inducida por esta vacuna <sup>34</sup>. En estos niños, si pertenecen a grupos de riesgo, puede administrarse una única dosis de vacuna, repetir la analítica pasados 1-2 meses, y si esta persiste por debajo de las cifras protectoras, completar la pauta.

### ***Haemophilus influenzae* tipo b**

---

Antes de la vacunación, el *Haemophilus influenzae* (Hib) era el responsable de una significativa morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años que no producen una respuesta de anticuerpos adecuada frente al polisacárido capsular tras la colonización, ni en la enfermedad invasora. Las vacunas conjugadas frente al Hib han sido muy efectivas y han disminuido en >95 % la incidencia de la enfermedad invasora por Hib entre los niños vacunados, habiéndose ampliado además el impacto vacunal a nivel poblacional, por el efecto de protección de grupo, de forma que la enfermedad invasora por Hib prácticamente ha desaparecido en nuestro medio <sup>42</sup>.

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

### **Poliomielitis**

---

Respecto a la vacunación frente a la poliomielitis hay que tener presente que a lo largo de 2023 los niños que cumplen 6 años de edad han recibido la pauta 2+1 en el primer año de vida y deben recibir la 4.ª dosis de vacuna de polio inactivada, preferentemente aplicando vacuna DTPa-VPI, para lo cual hay dos vacunas comercializadas en España: Tetraxim e Infanrix-IPV. Si estos preparados no están disponibles o el niño es mayor de 7 años se utilizará Tdpa-VPI.

Está indicada una dosis adicional en niños viajeros, aunque tengan vacunación completa, si ha pasado más de un año de la última dosis y van a residir más de 4 semanas en un país endémico o con riesgo de transmisión, en este momento Afganistán, Paquistán y República Democrática del Congo <sup>43,44</sup>.

Desde que en 1988 se lanzara la Iniciativa para la Erradicación Mundial de la Poliomielitis (GPEI), los casos de polio se han reducido en más de un 99 %. Cinco de las seis regiones de la OMS han alcanzado este objetivo: las Américas (1994), Pacífico Occidental (2000), Europa (2002), Asia Sudoriental (2014) y África (2020). El año 2022 está siendo un mal año para la poliomielitis en el mundo, se han notificado 20 casos de polio por virus salvaje tipo 1 (14 en Pakistán, uno en Afganistán y 5 en Mozambique), se ha confirmado la reaparición del virus en el continente africano, después de cinco años sin la enfermedad y también se han detectado virus derivados de la

vacuna tipo 2 en aguas residuales en países como Reino Unido, EE. UU. e Israel y un caso de parálisis en el país americano <sup>43</sup>.

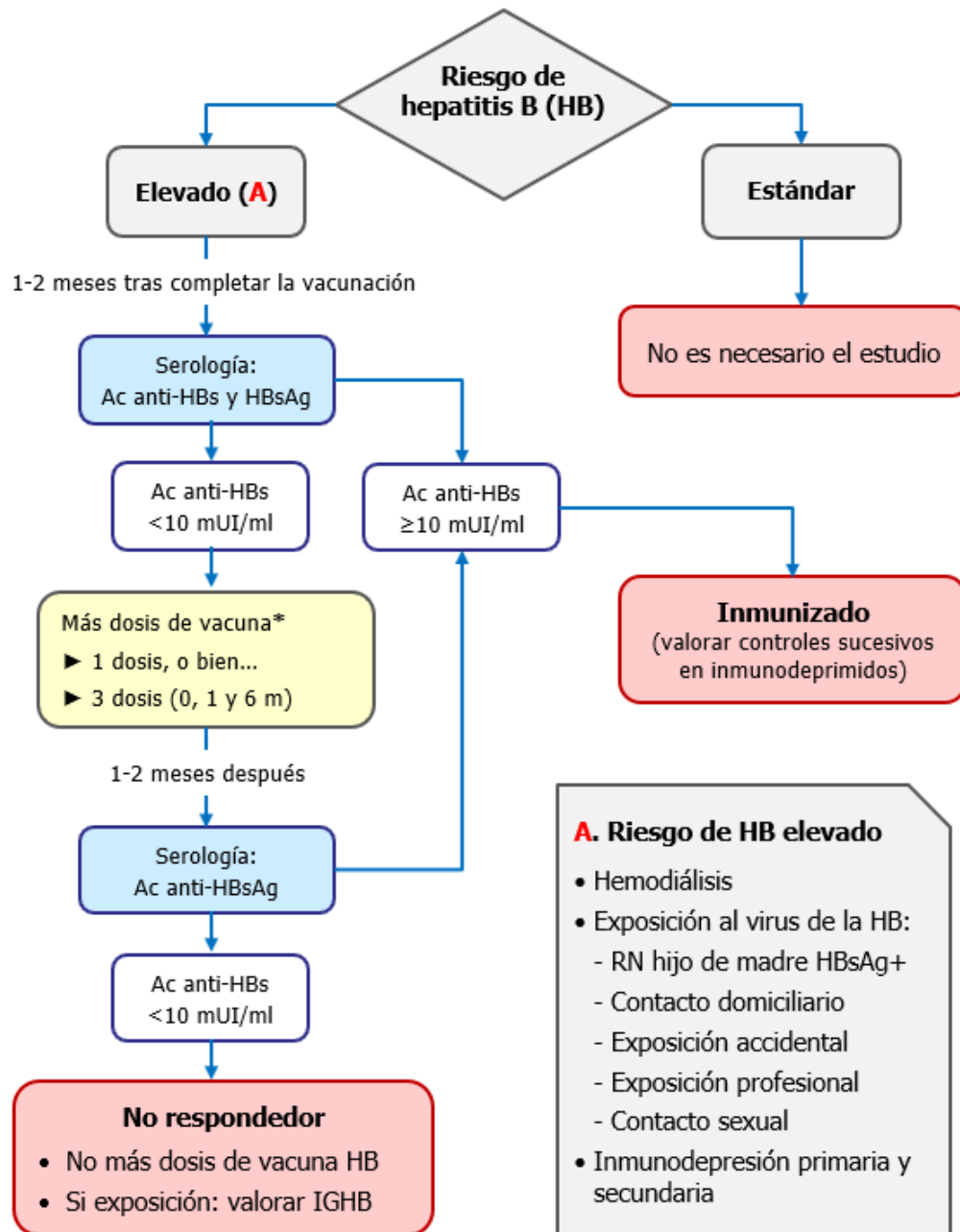
En España, el plan de acción dirigido a mantener el estado de eliminación se actualizó en 2016, incluye cuatro áreas de intervención: el programa de vacunación, la vigilancia de enterovirus, el plan de respuesta ante la detección de un poliovirus y la contención de poliovirus en los laboratorios. En 2021 se identificaron 31 casos de parálisis flácida (PFA) y salvo en un caso en la Región de Murcia, que identificó un caso importado de poliomielitis asociado a un poliovirus derivado de la vacuna tipo 2, la búsqueda de poliovirus en el resto fue negativa <sup>45</sup>.

Entre las áreas prioritarias de intervención se incluye el mantenimiento de altas coberturas de vacunación; desde 1996 la cobertura nacional con primovacunación supera el 95 %; sin embargo, desde 2020 las coberturas han experimentado un descenso, registrando un 94,3 % en 2020 y 92,3 % en 2021, siendo fundamental insistir en la importancia de mantener las altas coberturas <sup>46</sup>.



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.



## Bibliografía

- <sup>3</sup> Knuf M, *et al.* Hexavalent vaccines: What can we learn from head-to-head studies? *Vaccine*. 2021;39:6025-36.
- <sup>4</sup> Truelove SA, *et al.* Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71:89-97.
- <sup>5</sup> Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. [Situación de la difteria en España](#). Características microbiológicas, clínicas y epidemiológicas de las cepas de *C. diphtheriae*, *C. belfantii*, *C. rouxii* y *C. ulcerans* identificadas en España, 2014-2020. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, octubre 2021 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>6</sup> GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
- <sup>7</sup> WHO. [Protecting all against tetanus: guide to sustaining maternal and neonatal tetanus elimination \(MNTE\) and broadening tetanus protection for all populations](#). Geneva. World Health Organization; 2019 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>8</sup> Yusuf N, *et al.* Sustaining Maternal and Neonatal Tetanus Elimination (MNTE) in countries that have been validated for elimination – progress and challenges. *BMC Public Health*. 2022;22:691.
- <sup>9</sup> ECDC. [Disease data for tetanus from ECDC Surveillance Atlas](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>10</sup> Ministerio de Sanidad. [2.º Estudio de Seroprevalencia en España](#). Septiembre 2020 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>11</sup> Limia Sánchez A, *et al.* 2º Estudio de Seroprevalencia en España, 2017-2018. *Rev Esp Salud Pública*. 2021;95:e202103059es.
- <sup>12</sup> Decker M, *et al.* Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S310-20.
- <sup>13</sup> Centro Nacional de Epidemiología, CNE. CIBERESP. ISCIII. [Informe epidemiológico sobre la situación de la tosferina en España, 2005-2020](#). Madrid, Julio 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>14</sup> Macina D, *et al.* *Bordetella pertussis* in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. *Infect Dis Ther*. 2021;10:2071-118.
- <sup>15</sup> González-López JJ, *et al.* Epidemiology, prevention and control of pertussis in Spain: New vaccination strategies for lifelong protection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;S0213-005X(21)00185-3.
- <sup>16</sup> Nguyen HS, *et al.* The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):52-67.
- <sup>17</sup> Mbayei SA, *et al.* Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis*. 2019;69:218-26.
- <sup>18</sup> Maltezou HC, *et al.* Vaccination programs for pregnant women in Europe, 2021. *Vaccine*. 2021;39:6137-43.
- <sup>19</sup> Moreno-Pérez D, *et al.* CAV-AEP. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:59.e1-27.
- <sup>20</sup> Luna Porta MB, *et al.*; Centro Nacional de Epidemiología, CNE. Análisis de evolución de la tosferina en España, 2005-2020. Impacto de la vacunación en gestantes sobre la evolución de la tosferina. *Bol Epidemiol Sem*. 2022;30(7).
- <sup>21</sup> Vygen-Bonnet S, *et al.* Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020;20:136.
- <sup>22</sup> Godoy P, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn: a matched case control study: Maternal pertussis vaccination in protecting newborn. *J Infect*. 2021;83:554-8.
- <sup>23</sup> Perrett KP, *et al.* Impact of tetanus-diphtheria-acellular pertussis immunization during pregnancy on subsequent infant immunization seroresponses: follow-up from a large, randomized placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2020;38:2105-14.
- <sup>24</sup> Abu Raya B, *et al.* Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine*. 2015;33:1948-52.
- <sup>25</sup> Romanin V, *et al.* Maternal Vaccination in Argentina: Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Effectiveness During Pregnancy in Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age. *Clin Infect Dis*. 2020;70:380-7.
- <sup>26</sup> de la Vega Bueno A, *et al.* Hepatitis víricas. *Pediatr Integral*. 2020;XXIV:15-27.

- 
- <sup>27</sup> Martínez JA, *et al.* Infecciones virales nosocomiales. Hepatitis, herpes y virus de la gripe. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(7):471-9.
- <sup>28</sup> Indolfi G, *et al.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:466-76.
- <sup>29</sup> Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. [Vigilancia epidemiológica de la hepatitis B en España, 2020.](#) Madrid; junio 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>30</sup> Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. [Informe Semanal de Vigilancia núm. 4 del año 2022](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>31</sup> Miglietta A, *et al.* Impact of hepatitis B vaccination on acute hepatitis B epidemiology in European Union/European Economic Area countries, 2006 to 2014. *Euro Surveill.* 2018;23:17-00278.
- <sup>32</sup> Schillie S, *et al.* Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(No. RR-1):1-31.
- <sup>33</sup> Romano L, *et al.* Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements. *Viruses.* 2022;14:1515.
- <sup>34</sup> Bruce MG, *et al.* Protection and antibody levels 35 years after primary series with hepatitis B vaccine and response to a booster dose. *Hepatology.* 2022;76:1180-9.
- <sup>35</sup> Mahmood S, *et al.* Immune Persistence After Infant Hepatitis-B Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2018;8:12550.
- <sup>36</sup> WHO. [Immunization coverage. July 14, 2022](#) [consultado 30/dic 2022].
- <sup>37</sup> AAP, Committee on Infectious Diseases and 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.
- <sup>38</sup> Arístegui Fernández J, *et al.* Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:113-8.
- <sup>39</sup> Chen X, *et al.* Maternal anti-HBVs suppress the immune response of infants to hepatitis B vaccine. *J Viral Hepat.* 2016;23:955-60.
- <sup>40</sup> Le MH, *et al.* Prevalence of Hepatitis B Vaccination Coverage and Serologic Evidence of Immunity Among US-Born Children and Adolescents From 1999 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2022388.
- <sup>41</sup> Rousseff T, *et al.* Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82:27-30.
- <sup>42</sup> Gilsdorf JN, *et al.* Hib Vaccines: Their Impact on *Haemophilus influenzae* Type b Disease. *J Infect Dis.* 2021;224(Supplement 4):S321-30.
- <sup>43</sup> PGEI, [Polio global eradication initiative](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>44</sup> WHO. [Statement of the Thirty-third Polio IHR Emergency Committee](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>45</sup> CAV-AEP, 28 de agosto de 2022. [La vigilancia epidemiológica de la polio en España](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>46</sup> Plan de acción en España para la erradicación de la poliomielitis. [Vigilancia de la parálisis flácida aguda y vigilancia de enterovirus en España. Informe 2021](#) [consultado 30/dic/2022].

## VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

### Recomendación 2023

Se mantiene la recomendación de vacunar frente al neumococo a todos los menores de 5 años, así como a todos los niños y adolescentes de cualquier edad con enfermedades de riesgo. Para la vacunación sistemática del lactante se recomienda el esquema 2+1 (2, 4 y 11 meses). El CAV-AEP considera que dada la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en la población pediátrica en España, y teniendo en cuenta las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) disponibles, la vacuna que debe utilizarse en los calendarios infantiles de vacunación es la vacuna neumocócica conjugada de 13 (VNC13) o 15 serotipos (VNC15).



La introducción de la vacunación antineumocócica en los calendarios de inmunización infantil ha supuesto una disminución drástica de esta enfermedad y de las muertes relacionadas. Así la OMS estima que las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) de valencia ampliada, decavalente (VNC10), 13-valente (VNC13) y 15-valente (VNC15), deberían ser incluidas en los calendarios infantiles a nivel global <sup>47</sup>.

### Enfermedad neumocócica invasora (ENI)

Las VNC reducen la carga global de ENI y no invasora (neumonía y otitis media aguda [OMA]) por los serotipos vacunales (SV), tanto en los países de alto IDH como en los de bajo IDH.

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

En general, la utilización sistemática de las VNC se acompaña de un incremento de ENI por los SNV, aunque el efecto global sigue siendo favorable a estas vacunas.

Las dos vacunas neumocócicas conjugadas (VNC10 y VNC 13), se están empleando indistintamente en distintos lugares del mundo. Recientemente (octubre de 2022) ha sido autorizada en niños la VNC15 en Europa. En una revisión reciente realizada en Europa donde se utilizan una u otra vacuna, se demuestra que ambas VNC brindan una protección similar contra la ENI debido a los respectivos serotipos vacunales, pero la efectividad específica del serotipo varía según el serotipo y la vacuna. VNC13 proporcionó protección individual contra el serotipo 3 y el serotipo 6C, mientras que la eficacia de VNC10 no fue significativa contra los serotipos 19A y 6C. Además, en este trabajo se demuestra que la eficacia de la protección parece disminuir a medida que transcurre el tiempo después de la vacunación <sup>48</sup>.

En los países de bajo IDH, la VNC10 ha demostrado su alta efectividad. La vacunación sistemática de niños menores de 5 años más una campaña de rescate en Kenia redujo un 81,6 % la incidencia de ENI por cualquier serotipo y un 92 % la ENI por los SV. En los niños no vacunados, la incidencia de ENI por los serotipos incluidos en la vacuna también disminuyó de forma marcada <sup>49</sup>. Además, no se produjo incremento de ENI por los SNV, a pesar del aumento de la colonización nasofaríngea por los mismos, incluido el 19A. Para estos países y desde mediados del año 2020 se dispone de la vacuna Pneumosil (Serum Institute of India) <sup>50</sup> (VNC, adsorbida, 10-valente), una vacuna bien diseñada con serotipos relevantes, pero más asequible que las VNC existentes y que brinda una protección comparable al cubrir los serotipos neumocócicos más prevalentes que causan enfermedades graves en los países de bajo IDH. Esta vacuna contiene los serotipos 1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F y 23F <sup>50</sup>.

En los países donde se ha utilizado la VNC13, entre ellos España, se ha producido una disminución de los SV en general, y del 19A en particular, en la población menor de 15 años, pero en general en todas las edades <sup>51,52,53,54</sup>. Estos datos contrastan con lo sucedido en los EE. UU. donde los serotipos 3, 19A y 19F todavía representan el 25 % de las ENI en niños de 4-5 años de edad <sup>55</sup>. El impacto global en la ENI es diferente de unos países a otros,

pero se ha estimado que de 2010 a 2019 la vacunación infantil con VNC13 ha evitado 175,2 millones de casos de enfermedad neumocócica y 624 904 muertes <sup>56</sup>.

Es también relevante el impacto que ha supuesto la disminución de las resistencias antibióticas, hecho que se ha evidenciado en España <sup>51</sup>, como también en otros lugares del mundo <sup>57</sup>.

Algunos trabajos han analizado la efectividad de la VNC13 frente a los serotipos incluidos en la vacuna y así se ha visto una peor efectividad para el serotipo 3 <sup>58</sup>, si bien hay que tener en cuenta que la vacuna reduce un 63,5 % (IC 95 %: 37,3-89,7 %) la ENI por este serotipo en los sujetos vacunados <sup>59</sup>. Sin embargo, no se ha apreciado efecto en las personas no vacunadas <sup>52,54,60</sup>, lo que demuestra que no hay protección de grupo frente al mismo. Esto podría deberse a la menor inmunogenicidad frente a este serotipo. También ha sido menor la efectividad frente al serotipo 19F, que persiste de forma significativa en países donde se utilizan las VNC <sup>60</sup>. Esto puede deberse a varios factores. Por una parte, para la protección frente a la ENI causada por estos tres serotipos (3, 19A y 19F) se necesitan títulos mucho más altos de anticuerpos antipolisacáridos que para el resto de los serotipos. Por otra, el impacto de las VNC en la colonización nasofaríngea por estos serotipos es menor que frente a otros <sup>61</sup>.

La efectividad de las VNC frente a meningitis es algo menor que frente a otras formas de ENI <sup>62</sup>, aunque la variabilidad entre los diferentes países es amplia. En Madrid, tras la introducción de la VNC13, se ha producido una reducción del 62 % en la incidencia de meningitis neumocócica <sup>63</sup>.

En Francia, tras una disminución inicial del 38 % de la meningitis neumocócica, se produjo un incremento debido al aumento de los SNV -fundamentalmente el 24F-, que prácticamente anuló el efecto reductor de la vacuna <sup>54</sup>. Según la vigilancia epidemiológica que se viene haciendo en España, el 24F también se encuentra entre los primeros serotipos causantes de ENI en los niños menores de 5 años, siendo el primero en los menores de 2 años (14,52 %) <sup>52</sup>.

La desaparición del 19A representado en la vacuna VCN13 en un área tras la vacunación podría plantear que esta vacuna pueda ser sustituida por la VNC10, sin embargo, la experiencia como la sucedida en Bélgica no avala esta hipótesis <sup>64</sup>.



## Enfermedad neumocócica no invasora

El impacto de las VNC se ha documentado tanto en la ENI como en la no invasora, siendo en ésta última mayor de lo esperado <sup>65</sup>. En la neumonía no invasora, se han encontrado reducciones en torno al 20-40 % <sup>66</sup>.

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

El impacto de las VNC no sólo se ha demostrado en los países de alto IDH, sino también en los de bajo IDH, donde el mayor descenso ocurre en las neumonías más graves. Es importante tener en cuenta que la densidad de colonización puede tener que ver con el desarrollo de neumonías graves en niños pequeños <sup>67</sup>, por lo que es necesario tener elevados títulos de anticuerpos neutralizantes para evitar este cuadro clínico y por ello se deben completar las pautas vacunales en los primeros años de vida.

El mayor impacto del esperado de las VNC frente a la neumonía obedece a la protección de grupo y a otros posibles factores. Hasta en un 25-30 % de las neumonías pediátricas se encuentran coinfecciones por varios patógenos respiratorios, que posiblemente se potencian en su morbilidad. Así, las VNC, al impedir la infección por neumococo, evitan también la infección por otros microorganismos. Esta misma podría ser la razón por la que algunos estudios han demostrado que las VNC protegen frente a neumonías víricas y bronquiolititis. Los estudios realizados durante la pandemia de covid también demuestran que la coinfección del SARS-CoV-2 y neumococo se asocia con mayor morbilidad y mortalidad <sup>68</sup>. La vacunación ha traído consigo una reducción de hospitalización por neumonías neumocócicas causadas por los SV, de forma que en la actualidad los SNV son los responsables de la mayoría de los casos de neumonía. Además, se ha producido un desplazamiento de la incidencia a edades más tardías <sup>69</sup>, siendo fundamentalmente por SNV lo que respalda la evidencia para incluir más serotipos, en las nuevas VNC.

El impacto de ambas VNC en la OMA ha sido también, en general, mayor que lo demostrado en los estudios de eficacia, y en todos los estudios que han ido surgiendo han seguido confirmando el elevado impacto de las VNC en la OMA, la otitis recurrente y la necesidad de tubos de drenaje timpánicos <sup>70</sup>. Se ha documentado que las VNC reducen de forma muy pronunciada las otitis causadas por otras bacterias como *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catharralis*, así como las otitis complejas con cultivo negativo. Este hecho ha sido explicado porque la protección de las VNC frente a un primer episodio de otitis neumocócica previene las alteraciones secundarias del oído medio que predisponen a padecer otras formas de otitis más complejas.



## Protección de grupo

En los países en los que se han introducido estas vacunas en la inmunización sistemática infantil se ha objetivado una disminución de ENI en la población no vacunada, incluyendo el adulto. En un metanálisis <sup>71</sup> se demuestra que la incidencia de ENI por SV disminuyó un 40 % (39 % en los mayores de 65 años). Sin embargo, el impacto final sobre la ENI causada por cualquier serotipo fue menor (14 %), debido al incremento de los casos producidos por los SNV, que fue más alto en las personas mayores de 65 años, disminuyendo la mortalidad de personas hospitalizadas por neumonía un 33 %. No hubo ningún efecto sobre la meningitis neumocócica. Con relación a los serotipos, se ha demostrado menor protección de grupo frente al serotipo 3 y 19F, siendo buena para el 19A.

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



## Serotipos emergentes

La efectividad de las VNC frente a los serotipos que contienen hace que en la actualidad la mayoría los casos de ENI en los países en los que se utilizan estas vacunas estén producidos por SNV <sup>72</sup>, que han disminuido el efecto neto de las vacunas.

La distribución de los SNV difiere notablemente de unos países a otros. En Europa, los más frecuentes fueron el 24F (6,7 %), 10A (6,7 %), 15C (5,9 %), 12F (5,6 %) y el 22F (5,2 %), mientras que en Norteamérica lo fueron el 22F (6,9 %), 38 (5 %), 33F (4,9 %), 35B (4,5 %) y 15B (4,2 %), no encontrándose el serotipo 24F; en Latinoamérica el más común fue el 12F (4 %) mientras que ningún serotipo restante superó el 2,5 % de todos los casos de ENI. En países de Oriente Medio, como Israel, también se ha visto este incremento, 15B/C, 11A, que se encuentran en la VNC20, y también otros como el 23B, 15A y 35B <sup>72</sup>.

En un estudio multicéntrico realizado en 10 países europeos, donde se incluye España, se ha evaluado el impacto sobre la ENI de sus programas de vacunación con VNC10 o VNC13, durante un periodo de 8 años de duración. La incidencia de ENI disminuyó durante 2011-2014, pero aumentó durante 2015-2018 en todos los grupos de edad a expensas de los serotipos no vacunales, reduciendo el impacto de la vacunación, aunque todavía fue favorable (desde el período de VNC7 hasta 2018, la incidencia de ENI disminuyó en un 42 % en niños <5 años, un 32 % en personas de 5 a 64 años y un 7 % en personas >65 años); el incremento en la incidencia de serotipos no VNC13 fue del 111 %, 63 % y 84 %, respectivamente, para cada uno de los grupos anteriores. El impacto sobre la ENI fue similar independientemente de la vacuna utilizada. En 2018, los serotipos incluidos en las VNC15 y VNC20 representaron un 32 % y un 63 %, respectivamente de los casos en niños menores de 5 años, un hallazgo similar al encontrado en España <sup>52,73</sup>.

Donde ha sido más acusado el reemplazo de serotipos ha sido en Reino Unido donde ha ocurrido una fuerte expansión de los serotipos 8, 9N y 12F, que han llegado a causar el 40 % de todos los casos de ENI en 2016-17. Este aumento se ha producido, sobre todo, en las personas mayores de 65 años y ha reducido significativamente el impacto total sobre la carga de ENI después de la introducción de la VNC13 <sup>74</sup>.



En Francia, el SNV más frecuente ha sido el 24F en los niños, mientras que en los adultos lo han sido el 12F, 22F, 9N y 8<sup>54</sup>.

En España, el fenómeno de reemplazo también ha ocurrido<sup>52,75,76,77</sup>. En los niños menores de 2 años el SNV más frecuente ha sido el 24F, de forma parecida a lo que ha sucedido en Francia, y por encima de los 2 años se encuentra también el 12F<sup>54</sup>, mientras que en los adultos han sido los serotipos 8, 12F, 9N y 22F (este último en mayores de 65 años)<sup>52,75</sup> de manera muy similar a lo que ha ocurrido en el Reino Unido<sup>74</sup> o Francia<sup>54</sup>.

Particularmente preocupante en nuestro país es el incremento del serotipo 8, que se ha triplicado en los últimos años, serotipo que produce ENI tanto en niños como en población adulta<sup>52</sup> y del mismo modo también viene a ser preocupante el aumento de serotipos con resistencias a los antimicrobianos causantes de ENI en niños como pueda ser el 11A<sup>76</sup>.



## El futuro de la vacunación antineumocócica

Dado el aumento de los SNV, el control de las infecciones neumocócicas pasa por las VNC de valencia extendida de tercera generación<sup>60</sup>. Estas vacunas incluyen los serotipos de la VNC13 más otros serotipos adicionales; la VNC15 incluye los serotipos 22F y 33F y la vacuna 20-valente los serotipos adicionales 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F y 33F. La VNC15 cuenta con la aprobación de la EMA para la vacunación en niños desde octubre 2022 y los CDC consideran que la vacunación de los niños hasta los 17 años puede ser una opción, indistintamente, con la VNC13 o la VNC15 con las mismas dosis y pautas que la VNC13<sup>78</sup>.

Actualmente, están en desarrollo nuevas VNC con un mayor número de serotipos. Con ensayos clínicos están la VNC21 (V116) con una cobertura estimada del 85 % de la ENI en el adulto y una aproximación diferente a las de las VNC actuales, ya que prescinde de los considerados serotipos pediátricos tradicionales (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) en favor de otros más propios del adulto.

Sin embargo, la incorporación de serotipos adicionales a las VNC existentes utilizando tecnologías convencionales está resultando problemática. Las respuestas inmunitarias a los serotipos individuales van disminuyendo constantemente a medida que se agregan más conjugados de polisacáridos debido a la supresión del portador, por lo que las nuevas vacunas VNC24 y VNC25 utilizan nuevas plataformas para la conjugación, que persiguen una mayor accesibilidad de los epítomos inmunizantes del polisacárido capsular del neumococo. La VNC24 contiene los serotipos de la vacuna VNC13 y añade el 22F, 23F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 2, 9N, 17F y 20F<sup>79</sup>. Esta vacuna ha demostrado en ensayos de inmunogenicidad títulos significativamente más altos frente a algunos de los serotipos contenidos, siendo más amplia que las VNC existentes<sup>80</sup>. La VNC25 es una vacuna cuyo desarrollo altruista pretende llegar a cubrir los serotipos más prevalentes en África y países de IDH bajo, pero no hay constancia, hasta la actualidad, de cuáles serán esos serotipos.

El impacto de todas estas vacunas dependerá, una vez más, de la prevalencia de los serotipos circulantes en una zona geográfica concreta. El empleo de estas vacunas podría en teoría descender el porcentaje de ENI causada por los serotipos emergentes no contenidos en VNC13 en todas las edades de un 41,8 % descrita por Ouldali en Francia a 34,9 % con la VNC15, 14,2% con la VNC20 y 8,6% con la VNC24. En nuestro país el impacto de la vacuna 15-valente se prevé discreto, ya que la cobertura con respecto a la VNC13 no aumentará de forma significativa, toda vez que los serotipos 22F y 33F -los serotipos adicionales con respecto a la VNC13- tienen poca presencia en la ENI de niños y adultos en nuestro país<sup>52</sup>, aunque el 22F aparece como el segundo más frecuente (después del 8) en los mayores de 65 años. Tampoco mejorará de forma significativa la cobertura en la neumonía del adulto<sup>81</sup>. El impacto de la VNC20 sí que lo aumentaría significativamente, ya que contiene el 8 (el más común en adultos en nuestro país y cada vez más presente en los niños), además de otros serotipos también prevalentes en nuestro medio<sup>52</sup>. Desgraciadamente, ninguna de las vacunas anteriores, tampoco la VNC24, incluye el serotipo 24F que, aunque no es muy frecuente en adultos, sí lo es en los niños menores de 2 años<sup>52</sup> y tiene un papel muy relevante en la meningitis de este grupo de edad<sup>54</sup>.



## El futuro de la vacunación antineumocócica, pautas vacunales más eficientes

Los estudios de inmunogenicidad comparando pautas 1+1 (una dosis de primovacuna más una dosis de refuerzo) vs. 2+1 (dos dosis de primovacuna más una dosis de refuerzo) demuestran que los títulos de anticuerpos después de la dosis de refuerzo son similares con ambas pautas para los serotipos 5, 7F, 9V, 3 y 19A, mayores en la pauta 1+1 para los serotipos 1, 4, 14 y 19F y menores con esta misma pauta para los serotipos 6A, 6B, 18C y 23F<sup>82</sup>. Además, con ambas pautas la mayoría de los sujetos alcanza el dintel protector de anticuerpos ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ). Un modelo matemático reciente ha demostrado que en los países que llevan varios años con programas que incluyen las VNC en la vacunación infantil y con buenas coberturas, la introducción del esquema 1+1 (administrando la primera dosis a los 3 meses) de vacunación antineumocócica, apenas causaría incremento de la ENI y neumonía. Además, según un estudio publicado por Public Health England se ha demostrado que la tasa de colonización nasofaríngea con ambas pautas podría ser similar<sup>61</sup>. Todas estas consideraciones han servido como argumentos para la utilización del esquema 1+1 en vacunación universal<sup>61</sup> como ocurre en el Reino Unido. Sin embargo, esta pauta plantea algunos serios interrogantes, ya que tras la primera dosis una proporción muy elevada de sujetos no alcanza títulos protectores frente a 8 de los SV. Por tanto, la pauta 1+1 podría no proporcionar suficiente protección en el primer año de vida<sup>61,83</sup>. También es posible que la pauta 1+1 se acompañe, en el tiempo que va desde la primoinmunización hasta el refuerzo, de un aumento de las formas no invasoras como la OMA y la neumonía en las que se necesitan títulos protectores de anticuerpos más altos que para la ENI. Aunque en el contexto de vacunación universal con altas coberturas vacunales, la protección de grupo podría proteger a los lactantes vulnerables durante el primer año de vida en los países de alto IDH, esto no es extrapolable a los países de bajo IDH, donde las coberturas vacunales pueden no ser óptimas y las tasas de colonización nasofaríngea más alta<sup>67,84</sup>.

En el Reino Unido, desde que en octubre de 2017 se implantó una pauta 1+1 no se había detectado ningún incremento de los casos de ENI hasta que sucedió la pandemia covid, tras lo cual y debido a la menor cobertura vacunal, se ha descrito un incremento de la ENI en <15 años, siendo de 1,96/100 000 niños en el periodo de julio a diciembre de 2021, mientras que en el mismo periodo de 2020 fue de 0,7/100 000 niños y en el periodo pre-pandémico 2017-2019 de 1,43/100 000 niños<sup>85</sup>. Está claro que la bajada de incidencia en 2020 puede tener que ver con el confinamiento y las medidas de higiene respiratoria, además de un peor funcionamiento de la vigilancia epidemiológica debido a la pandemia, pero el incremento posterior de casos con cifras más elevadas que en años pre-pandémicos hace que de nuevo se considere que esta pauta (1+1) necesita de altas coberturas vacunales.



## Grupos de riesgo y recomendaciones de la vacunación antineumocócica

Los grupos de riesgo y las recomendaciones de vacunación antineumocócica se muestran en la [tabla 2](#) y en la [tabla 3](#). En 2020 se cambió la pauta para los prematuros menores de 32 semanas o de menos de 1700 gramos pasando de la pauta 3+1 a la 2+1 de todos los niños sanos menores de 5 años, dada la protección de grupo generada por la introducción de la VNC13 en el calendario sistemático infantil financiado.



TABLA 2		
Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y la adolescencia		
Grupo de riesgo	Enfermedad o situación	
Niños inmunocompetentes	<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> </ul>	Estos grupos de riesgo precisan una pauta mixta VNC13 + VNP23

TABLA 2

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

Grupo de riesgo	Enfermedad o situación	
	<ul style="list-style-type: none"> <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>	
Niños con asplenia (anatómica o funcional) (pacientes de alto riesgo: 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>	
Niños inmunodeprimidos (pacientes de alto riesgo: 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, leucemias, linfomas, trasplantes de médula ósea o de órgano sólido)</li> </ul>	
Prematuros menores de 32 semanas o de 1700 gramos de peso al nacer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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, pero dado que hay protección de grupo por la introducción de la vacuna en el calendario sistemático deben recibir la VNC13 como los demás niños con una pauta 2+1, sin VNP23 posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo</li> </ul>	Este grupo de riesgo precisa solo VNC13 (2+1) sin VNP23



**TABLA 3****Recomendaciones de vacunación antineumocócica**

1. Todos los niños españoles menores de 5 años deben ser vacunados frente al neumococo con la pauta 2+1, siendo la VNC13 o la VNC15 las que mejor cobertura proporcionan actualmente frente a los serotipos circulantes en España y las que mayor impacto pueden tener en el control de la enfermedad neumocócica. Actualmente esta pauta está incluida en todos los calendarios de España
2. Otras pautas de vacunación son: a) pauta 3+1 (tres dosis de primovacuna, más un refuerzo en el 2.º año de vida) se sigue administrando en otros países; b) pauta 1+1 (una dosis en el primer año y otra en el 2.º año) es una pauta empleada con menos frecuencia (Reino Unido) y que necesita de una cobertura de vacunación elevada
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 o la VNC15 y la vacuna neumocócica 23-valente de polisacáridos simples (VNP23)
  - a. En los niños de 5 años o menos inmunodeprimidos o con asplenia orgánica o funcional: 1) utilizar siempre esquemas 3+1 cuando se inicia la vacunación a los 2 meses con las otras vacunas del calendario; 2) los niños de 12 a 24 meses de edad es preceptivo que reciban 2 dosis de VNC13 o VNC15 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 o VNC15 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 o VNC15, los mayores de 2 años de edad deben recibir una dosis de VNP23, separada por un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de VNC13 o VNC15, con un único refuerzo a los 5 años de esta dosis (no se administrarán más de dos dosis de VNP23)
  - b. En los niños de 5 años o menos no inmunodeprimidos ni asplénicos, pero con riesgo de padecer infecciones neumocócicas más frecuentes o graves ([Tabla 2](#)) debe optarse también por una pauta mixta como en los niños inmunodeprimidos, que es lo que se practica actualmente por las CC. AA., completándose la inmunización, cuando alcancen los 2 años, con una sola dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de VNC13 o VNC15
  - c. En todos los niños de riesgo de 6-18 años de edad: 1) administrar una dosis de VNC13 o VNC15, si no la tiene aplicada correctamente en edades previas; 2) aplicar una dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses de la dosis de VNC13 o VNC15; 3) solo en los inmunodeprimidos y asplénicos se administrará una 2.ª y última dosis de VNP23, 5 años después de la 1.ª de VNP23
4. Los niños prematuros (menores de 32 semanas o de 1700 gramos al nacer) tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* que los recién nacidos a término, pero dado que hay protección de grupo por la introducción de la vacuna en el calendario sistemático deben recibir la VNC13 o la VNC15 como los demás niños con una pauta 2+1, sin VNP23 posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo



## Bibliografía

---

- <sup>47</sup> World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2019;94:85-104.
- <sup>48</sup> Savulescu C, *et al.* Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine.* 2022;40:3963-74.
- <sup>49</sup> Hammitt LL, *et al.* Effect of tenvalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. *Lancet.* 2019;393:2146-54.
- <sup>50</sup> Pneumosil (Serum Institute of India). [Información](#). [consultado 30/dic/2022].
- <sup>51</sup> Picazo JJ, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. *Vaccine.* 2019;37:2200-7.
- <sup>52</sup> de Miguel S, *et al.* Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e3778-87.
- <sup>53</sup> Martínez-Osorio J, *et al.* Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 60 meses, antes y después de la introducción de la vacuna conjugada 13-valente. *An Pediatr (Barc).* 2022;96:501-10.
- <sup>54</sup> Ouldali N, *et al.* Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:137-47.
- <sup>55</sup> Kaplan SL, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease in Children's Hospitals: 2014-2017. *Pediatrics.* 2019;144:e20190567.
- <sup>56</sup> Chapman R, *et al.* Ten years public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: A modelling analysis. *Vaccine.* 2020;38:7138-45.
- <sup>57</sup> Tsai MH, *et al.* Longitudinal investigation of nasopharyngeal pneumococcal carriage in early childhood: The PATCH birth cohort study. *PLoS One.* 2020;15:e0237871.
- <sup>58</sup> Mungall BA, *et al.* A systematic review of invasive pneumococcal disease vaccine failures and breakthrough with higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in children. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21:201-14.
- <sup>59</sup> Sings HL, *et al.* Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis.* 2019;68:2135-43.
- <sup>60</sup> Klugman KP, *et al.* Time to Third Generation vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:14-6.
- <sup>61</sup> Ladhani SN, *et al.* Summary of evidence to reduce the two-dose infant priming schedule to a single dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the national immunisation programme in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:e93-102.
- <sup>62</sup> Mukerji R, *et al.* New Strategy Is Needed to Prevent Pneumococcal Meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:298-304.
- <sup>63</sup> Ruiz-Contreras J, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children *Vaccine.* 2017;35(35 Pt B):4646-51.
- <sup>64</sup> Desmet S, *et al.* Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:127-36.
- <sup>65</sup> Wasserman M, *et al.* Twenty-Year Public Health Impact of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in US Children. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:1627-36.
- <sup>66</sup> Sotomayor RJ, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia hospitalization and mortality in children and elderly in Ecuador: Time series analyses. *Vaccine.* 2020;38:7033-9.
- <sup>67</sup> Carr OJJ, *et al.* Nasopharyngeal Pneumococcal Colonization Density Is Associated With Severe Pneumonia in Young Children in the Lao People's Democratic Republic. *J Infect Dis.* 2022;225:1266-73.
- <sup>68</sup> Park DE, *et al.* Upper Respiratory Tract Co-detection of Human Endemic Coronaviruses and High-density Pneumococcus Associated With Increased Severity Among HIV-Uninfected Children Under 5 Years Old in the PERCH Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:503-12.

- 
- <sup>69</sup> Eichler N, *et al.* The impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevalence and severity of hospitalizations for pneumonia in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41:439-44.
- <sup>70</sup> Sigurdsson S, *et al.* Reduction in All-Cause Acute Otitis Media in Children <3 Years of Age in Primary Care Following Vaccination With 10-Valent Pneumococcal Haemophilus influenzae Protein-D Conjugate Vaccine: A Whole-Population Study. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1213-9.
- <sup>71</sup> Vadlamudi NK, *et al.* Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019;69:34-49.
- <sup>72</sup> Ben-Shimol S, *et al.* Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Dynamics in Young Children of Serotypes Included in Candidate Extended-Spectrum Conjugate Vaccines. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:150-60.
- <sup>73</sup> Hanquet G, *et al.* Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2022;28:137-8.
- <sup>74</sup> Ladhani SN, *et al.* Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:441-51.
- <sup>75</sup> Gonzalez-Diaz A, *et al.* Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:753-9.
- <sup>76</sup> de Felipe B, *et al.* Molecular epidemiology of paediatric invasive pneumococcal disease in Andalusia, Spain. *Epidemiol Infect.* 2022;150:e163.
- <sup>77</sup> Redin A, *et al.* Catalan Study Group of Invasive Pneumococcal Disease. Serotypes and Clonal Composition of Streptococcus pneumoniae Isolates Causing IPD in Children and Adults in Catalonia before 2013 to 2015 and after 2017 to 2019 Systematic Introduction of PCV13. *Microbiol Spectr.* 2021;9:e0115021.
- <sup>78</sup> Kobayashi M, *et al.*; ACIP Pneumococcal Vaccines Work Group; CDC Contributors. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:1174-81.
- <sup>79</sup> Fairman J, *et al.* Non-clinical immunological comparison of a Next-Generation 24-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAX-24) using site-specific carrier protein conjugation to the current standard of care (PCV13 and PPV23). *Vaccine.* 2021;39:3197-206.
- <sup>80</sup> Chichili GR, *et al.* Phase 1/2 study of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in healthy adults aged 18 to 64 years and in older adults aged 65 to 85 years. *Vaccine.* 2022;40:4190-8.
- <sup>81</sup> Vyse A, *et al.* The proportion of contemporary invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in UK adults reflected by serotypes included in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and next generation higher valency pneumococcal conjugate vaccines in development. *Vaccine.* 2020;38:8068-70.
- <sup>82</sup> Madhi SA, *et al.* Immunogenicity of a single-dose compared with a two-dose primary series followed by a booster dose of ten-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:1426-36.
- <sup>83</sup> Perniciaro S, *et al.* Reassessing the 1+1 pneumococcal conjugate vaccine schedule. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:381-2.
- <sup>84</sup> Dunn MG, *et al.* Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Carriage Rates of Streptococcus pneumoniae in a Rural Community in the Dominican Republic. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S237-47.
- <sup>85</sup> Bertran M, *et al.* Increased Incidence of Invasive Pneumococcal Disease among Children after COVID-19 Pandemic, England. *Emerg Infect Dis.* 2022;28:1669-72.

## VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

### Recomendación 2023

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



La gastroenteritis por rotavirus (RV) afecta a todos los niños. Los estudios indican que, a la edad de 5 años, casi todos ellos han desarrollado anticuerpos contra el RV. No existen grupos de riesgo identificables para una mayor carga de enfermedad y por este motivo recientemente la Academia Europea de Pediatría y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas apoyan la vacunación sistemática de todos los lactantes, como ya viene haciendo la OMS desde 2013.

### Virología

Los rotavirus son virus de ARN de doble hélice de la familia *Reoviridae*. Se clasifican según dos proteínas de superficie en la cápside externa: la proteína P y la glicoproteína G, lo que permite un sistema de clasificación binario. Las proteínas G y P son los objetivos inmunológicos de las vacunas para generar los anticuerpos que protegen contra enfermedades y reinfecciones. Si bien se han descrito más de 60 combinaciones de G y P en humanos, hay cinco cepas (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]) que se asocian con el 80-90 % de la carga mundial de morbilidad infantil.



### Epidemiología

El último informe disponible de la red EuRorotaNet <sup>86</sup>, correspondiente a la temporada 2019-2020 hace énfasis en que la pandemia de covid ha causado impacto en las detecciones de RV y, por tanto, los datos extraídos de las mismas deben ser tratados con cautela. No se ha detectado la aparición de ninguna cepa nueva y sigue sin haber evidencia alguna de que los programas de vacunación faciliten la aparición de cepas que escapen a las vacunas. En el contexto de una incidencia significativamente reducida de la enfermedad por RV en los países europeos con programas de vacunación contra el mismo, ha habido una disminución en la proporción y en el número absoluto de infecciones causadas por G1P[8] en todos los países bajo vigilancia, siendo el genotipo más detectado el G3P [8]. En nuestro país el genotipo G1P[8] ha seguido siendo el predominante, seguido del G9P [8] con una cierta alternancia estacional. Hallazgos similares se han comunicado en publicaciones más recientes <sup>87</sup>.



### Clínica

El RV infecta a casi todos los niños durante la época de lactante o en la primera infancia. La transmisión se produce a través de la vía fecal-oral a través del contacto personal cercano y a través de fómites.

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

Los niños con RV son infecciosos mientras presentan síntomas y hasta aproximadamente ocho días después de la aparición de los mismos. Los pacientes inmunodeprimidos pueden ser infecciosos hasta 30 días después del inicio de los síntomas <sup>88</sup>. Durante la fase aguda de la enfermedad se eliminan grandes cantidades de RV en las heces y solo se requieren unos pocos viriones para causar infección en un huésped susceptible.

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

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

El espectro de enfermedades del RV es más grave que el de otras causas comunes de diarrea en los niños. Por otra parte, existen evidencias de la diseminación extraintestinal del RV con la infección natural y su implicación en manifestaciones extradigestivas.



## Efectividad

---

Actualmente son ya 122 los países que tienen esta vacuna en sus calendarios oficiales y los beneficios sobre la salud han sido inmensos, con un descenso importante de la morbimortalidad debida a GEA-RV en lactantes y niños pequeños, tanto en los países de IDH bajo como en los de IDH alto.

En países de nuestro entorno que incluyen esta vacunación en el calendario sistemático (actualmente 17 en Europa tienen introducida la vacuna en calendario, dos la recomiendan y uno la promueve en ciertos lactantes)<sup>89</sup>, se ha observado un descenso marcado en la circulación del RV, como se comprueba en el Reino Unido tras su introducción en 2013, apreciándose una disminución importante y mantenida de la actividad del RV de hasta un 77 % en relación con las temporadas anteriores<sup>90</sup>. Con un ahorro de costes de 12,5 millones de libras esterlinas por temporada por la disminución de visitas ambulatorias, a urgencias e ingresos hospitalarios, tanto en niños como en adultos.

En Finlandia, donde la vacunación frente al RV está incluida en el calendario vacunal desde 2009, con coberturas superiores al 95 %, se ha observado un descenso muy importante en las hospitalizaciones debidas a GEA-RV (94,4 %) tras 4 años del inicio de la vacunación sistemática. Los trabajos de seguimiento de este estudio comunican resultados similares y estables en el tiempo<sup>91</sup>. En nuestro país, en la Comunidad Valenciana, el impacto de la vacunación, aun con coberturas medias de entre el 40 y el 42 %, ha ocasionado un descenso de los ingresos hospitalarios por GEA-RV del 67-71 %, dependiendo de la edad, lo que supuso un ahorro de 6 millones de euros/100 000 niños en 7 años, por las estancias evitadas<sup>92</sup>. Otro análisis refrenda la importante carga de la enfermedad en España y la efectividad de las vacunas disponibles a través de una revisión sistemática de los estudios realizados en nuestro país, apoyando por tanto la inclusión de la vacunación en el calendario sistemático<sup>93</sup>.

Un metaanálisis sobre la relación entre la vacuna frente al RV y la reducción de gastroenteritis en menores de 5 años concluye que existe evidencia sobre la alta y mantenida protección de las vacunas frente al RV y reafirma el bajo riesgo de sus efectos adversos en menores de 2 años. Los datos agrupados sugieren que ambas vacunas confieren protección frente a la GEA-RV grave, no habiéndose observado diferencias significativas entre la protección frente a cepas parcial o totalmente heterotípicas en comparación con las homotípicas, hecho que es de vital relevancia en los países de IDH bajo en los que es fácil que circulen cepas de distintos genotipos simultáneamente. La revisión concluye dando apoyo a incrementar las tasas de vacunación en todo el mundo<sup>94</sup>.

La última actualización de la revisión Cochrane sobre la eficacia de las vacunas frente al RV para la prevención de la diarrea por RV incluye un total de 228 233 pacientes. Los seguimientos hechos en países con bajas tasas de mortalidad por la enfermedad demostraron que ambas vacunas son capaces de prevenir más del 90 % de los casos de diarrea grave por RV, no observándose un incremento de efectos adversos graves, o siendo estos mínimos, con ninguna de ellas cuando se comparó con los grupos a los que se administró placebo o a los que no la recibieron. Los perfiles de seguridad y de eficacia son superponibles en ambos preparados vacunales<sup>95</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 o en niños de otras edades no vacunados son muy claros, aun cuando estos efectos son más evidentes en los países con IDH alto y están relacionados con las coberturas



vacunales, llegándose a demostrar reducciones en las hospitalizaciones por gastroenteritis agudas no causadas por RV en los grupos de edad vacunados y en las tasas de hospitalización por GEA-RV y no debidas a RV en los grupos de mayor edad. La protección que confiere la vacuna podría hacerse, incluso, extensiva a los adultos, tal y como sugiere un estudio publicado en Irlanda <sup>96</sup>.

Un análisis sobre el coste/efectividad de la inclusión de la vacuna de forma sistemática en los calendarios de inmunización en un país con bajas tasas de mortalidad, como es Japón, concluye que el beneficio económico sería favorable, incluso desde el punto de vista del proveedor de servicios sanitarios, en un escenario en el que se valore pormenorizadamente el efecto protector de la vacuna en todos los ámbitos (ingresos, consultas, protección de grupo, etc.) <sup>97</sup>.

Recientemente se ha publicado en nuestro país un informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, dependiente del ISCIII <sup>98</sup> cuyos objetivos fueron evaluar la seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia de distintas estrategias de vacunación frente al RV en menores de un año y la eficiencia de la vacunación universal y de la vacunación a población de riesgo en comparación con la no vacunación. Asimismo, estima el posible impacto presupuestario que podría tener la implantación de la vacunación universal frente a rotavirus en España. El estudio, de elevada calidad y complejidad y de lectura recomendable para aquellos interesados en el tema, extrae, entre otras, las siguientes conclusiones:

- Las dos vacunas disponibles en España frente al rotavirus presentan un buen perfil de seguridad.
- Estas mismas vacunas han demostrado una eficacia elevada en la prevención de GEA-RV.
- En nuestro país se observa una reducción relevante en las tasas de hospitalización por GEA-RV en los últimos años, lo cual coincide a su vez con un incremento progresivo de la cobertura de vacunación hasta niveles elevados en 2020.
- En comparación con el escenario de ausencia de vacunación, la vacunación universal conseguiría un impacto mucho mayor que la estrategia de vacunación a población de riesgo en cuanto a reducción de eventos clínicos.
- La vacunación universal sería eficiente con Rotarix con precios entre 111,85 y 118,20 € la vacunación completa y con RotaTeq entre 108,70 y 115,50 € la vacunación completa.
- Desde el punto de vista ético y social, la incorporación de la vacunación universal permitiría disminuir las actuales desigualdades en el acceso.

La comunidad de Castilla y León ha anunciado que a partir de 2023 vacunará a sus lactantes frente al RV.



## Seguridad

---

Los beneficios de la vacunación siguen siendo muy superiores a los hipotéticos riesgos de invaginación intestinal, único efecto adverso grave relacionado con esta inmunización. Los estudios poscomercialización realizados en los países de IDH alto, en los que se vacuna sistemáticamente frente al RV, indican que pueden ocurrir episodios de II como consecuencia de la vacunación, pero el riesgo es bajo (de aproximadamente 1 a 5 casos adicionales por cada 100 000 niños vacunados). Por tanto, se debe mantener una vigilancia activa de las reacciones adversas a estas vacunas, informando a los padres de los niños que van a ser vacunados de los beneficios y riesgos de estas, incluyendo y explicando claramente los signos de alarma de la invaginación intestinal, para poder actuar con rapidez y evitar las complicaciones de un retraso en el diagnóstico de este cuadro obstructivo. El hecho de advertir a los familiares sobre la posible aparición de una invaginación intestinal podría ser un factor protector ya que, de aparecer, el diagnóstico y tratamiento serían más rápidos <sup>99</sup>. 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>100</sup>.



## Duración de la protección

---

La duración de la protección proporcionada por las vacunas contra el RV es difícil de evaluar debido al efecto de protección de grupo que se produce después de la implementación de la vacuna en el calendario vacunal sistemático. En un gran estudio multicéntrico llevado a cabo en los EE. UU. se encontró que las vacunas monovalente (RV1) y pentavalente (RV5) brindan una protección duradera y ampliamente heteróloga contra la infección. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia vacunal para los ciclos completos de RV1 y RV5 en una comparación directa de datos durante un período de tiempo de 4 años. La efectividad de la vacuna persistió hasta el séptimo año de vida para RV5 y hasta el tercer año de vida para RV1. A destacar que esas diferencias en la duración se deben a que la RV1 se autorizó en los EE. UU. aproximadamente dos años después que la RV5, lo que afectó la cobertura vacunal y a la fortaleza del estudio correspondiente para los grupos de mayor edad analizados para RV1 <sup>101</sup>.

Otros estudios de eficacia en países de alto IDH con seguimientos prolongados han demostrado niveles de protección elevados contra la enfermedad grave hasta el tercer año de vida <sup>91</sup>.



## Recomendaciones

---

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

Rotarix se administra en 2 dosis y RotaTeq en 3, por vía oral. Ambas vacunas no son intercambiables entre sí. Se pueden coadministrar con las vacunas del calendario, debiéndose iniciar la vacunación a partir de las 6 semanas de edad (preferentemente no más tarde de las 12 semanas, lo que es importante para reducir el riesgo de invaginación, aunque la ficha técnica de Rotarix 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 33 semanas.

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>102,103</sup>. Desde el año 2008, el CAV-AEP viene recomendando la vacunación sistemática frente al RV para todos los lactantes españoles.

En el caso de los recién nacidos prematuros, en los cuales la enfermedad puede ser muy grave, se recomienda la vacunación igualmente. En 2019 la Sociedad Española de Neonatología y el CAV-AEP <sup>104</sup> recomendaron la vacunación de los recién nacidos (RN) prematuros, incluso su administración en la unidad hospitalaria neonatal. Los datos existentes han mostrado resultados de eficacia y seguridad similares a los comunicados en niños a término y un riesgo bajo de diseminación nosocomial cuando la vacunación se realiza durante la hospitalización, siempre que se observen las necesarias medidas de precaución. En noviembre de 2019, el Ministerio de Sanidad ha establecido la recomendación de la vacunación de los RN prematuros menores de 32 semanas para todo el territorio nacional <sup>105</sup>. Aquellos que han recibido la primera dosis en el ámbito hospitalario deben continuar la pauta de vacunación correspondiente desde Atención Primaria, estando la vacuna financiada en ambas situaciones al estar incluidos en los grupos de riesgo tributarios de dicha prestación.



## Vacunación parcial

---

Los estudios en niños parcialmente vacunados (aquellos que no han completado las pautas de dos dosis con RV1 o de tres dosis con RV5) muestran que en los países con alto IDH la protección decae entre un 69 % y un 93 %.



## Contraindicaciones

---

- Historia de reacción anafiláctica después de la administración de una dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.

- Historia de invaginación intestinal o de alguna malformación no corregida que predisponga a ella.
- Inmunodeficiencia combinada grave.
- Hijos de madres que hayan recibido anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$  del tipo infliximab o adalimumab durante el segundo y tercer trimestre de la gestación.



---

## Precauciones

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



---

## Pautas de vacunación mixtas

Se recomienda completar la pauta vacunal con el mismo preparado con el que se ha iniciado. Recientemente se han publicado pautas mixtas con una respuesta inmune comparable y que parecen seguras. En caso de haber recibido una dosis y si no se pudiera determinar el preparado o se le hubieran administrado dos dosis de diferente fabricante, se deberá completar la pauta con cualquiera de las vacunas disponibles hasta un total de 3 dosis, observando los plazos máximos de administración de cada una de ellas <sup>103</sup>.



---

## Coadministración

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



---

## Aspectos legales

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



---

## Resumen

- Carga de enfermedad en todos los niños durante la infancia. La enfermedad grave suele ocurrir entre los 3 meses y los 2 años.
- Alta eficacia de la vacuna contra la diarrea grave producida por RV; cierta evidencia para la eficacia contra cualquier causa de diarrea y para la protección de grupo.
- Contraindicaciones de la vacuna: antecedentes de invaginación intestinal y las causas que la predisponen. Inmunodeficiencia combinada grave.



## Bibliografía

---

- <sup>86</sup> [European Rotavirus Surveillance Network](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>87</sup> Gibory M, *et al.* Genetic diversity of rotavirus strains circulating in Norway before and after the introduction of rotavirus vaccination in children. *J Med Virol.* 2022;94:2624-31.
- <sup>88</sup> Ministry of Health. 2012. [Communicable Disease Control Manual](#). Wellington: Ministry of Health. Updated November 2021 [consultado 30/dic/2022]
- <sup>89</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. [Immunisation schedules by target disease: rotavirus](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>90</sup> Walker JL, *et al.* Effectiveness of oral rotavirus vaccination in England against rotavirus-confirmed and all-cause acute gastroenteritis. *Vaccine X.* 2019;1:100005.
- <sup>91</sup> Hemming-Harlow M, *et al.* Long-term surveillance of rotavirus vaccination after implementation of a national immunization program in Finland (2008-2018). *Vaccine.* 2022;40:3942-47.
- <sup>92</sup> Orrico-Sanchez A, *et al.* Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis.* 2017;17:267.
- <sup>93</sup> Díez-Domingo J, *et al.* ¿Qué hemos aprendido sobre rotavirus en España en los últimos 10 años? *An Pediatr (Barc).* 2019;91:166-79.
- <sup>94</sup> Sun Z, *et al.* Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *JAMA Pediatr.* 2021;175:e210347.
- <sup>95</sup> Bergman H, *et al.* Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019:CD008521.
- <sup>96</sup> Yandle Z, *et al.* Indirect impact of rotavirus vaccination on viral causes of acute gastroenteritis in the elderly. *J Clin Virol.* 2021;137:104780.
- <sup>97</sup> Kurosawa T, *et al.* Cost-utility Analysis of Rotavirus Vaccines Including the Latest Evidence and Data as of June 2020 in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:162-8.
- <sup>98</sup> AETS-ISCI. [Informe de evaluación. Rotavirus. 2022](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>99</sup> Nakamura M, *et al.* Characteristics of intussusception in the period of arbitrary Rotavirus vaccination. *Pediatr Int.* 2022;64:e15332.
- <sup>100</sup> World Health Organization (WHO). [Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions rotavirus vaccine. Jun/2018](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>101</sup> Payne DC, *et al.* Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012–2013. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1792-9.
- <sup>102</sup> 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.](#)
- <sup>103</sup> World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines: WHO position paper – July 2021. [Wkly Epidemiol Rec. 2021;96:301-20.](#)
- <sup>104</sup> Álvarez-Aldeán J, *et al.* Recomendaciones para la vacunación frente a ROTAVirus de los recién nacidos PREMaturos (RotaPREM). *An Pediatr (Barc).* 2019;91:205.e1-7.
- <sup>105</sup> Ministerio de Sanidad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Vacunación en prematuros](#). Noviembre 2019 [consultado 30/dic/2022].

## VACUNACIÓN FRENTE AL MENINGOCOCO B

### Recomendación 2023

Vacunación sistemática en lactantes con inicio a los 2 meses de edad y pauta 2+1. Para el resto de las edades pediátricas, incluyendo la adolescencia, la recomendación del CAV-AEP es de tipo individual con cualquiera de las 2 vacunas disponibles, respetando siempre la edad mínima de administración recogida en ficha técnica.



La enfermedad meningocócica invasora (EMI) es una enfermedad poco frecuente pero muy grave, de evolución rápida e impredecible, potencialmente mortal (aproximadamente un 12 % fallecen), y que deja secuelas físicas/neurológicas hasta en un 25 % de los sobrevivientes, siendo las más frecuentes, en orden decreciente de incidencia, la pérdida de audición, epilepsia, problemas de aprendizaje, cefalea y defectos de visión<sup>106</sup>; además más de la mitad de los supervivientes precisan apoyo a lo largo de su vida debido a secuelas psicológicas y conductuales.

En España, la tasa de incidencia de EMI mantuvo una tendencia creciente a partir de la temporada 2013-2014, interrumpida por la pandemia debida a SARS-CoV-2 y a las medidas de contención tomadas. Tras el cese de muchas de ellas, han vuelto a aumentar los casos notificados, al igual que ha ocurrido en otros países como Reino Unido y Francia. Con datos provisionales de la temporada 2021-2022<sup>107</sup>, se han confirmado 92 casos (66 en la temporada anterior). El serogrupo B (MenB) es el más frecuente con diferencia (42 casos), siendo, como cada temporada, los menores de un año de edad el grupo con mayor incidencia (10 casos, tasa de 3,05 por 100 000), seguido por el de 1-4 años (8 casos, tasa 0,52) y el de 15 a 19 años (6 casos, tasa 0,24).

La evaluación coste-utilidad (AVAC) de vacunas frente a enfermedades como la EMI, solo tiene en cuenta los costes directos de la enfermedad, resultando que esta medida de prevención no es coste-efectiva debido a la baja incidencia de la enfermedad y al alto precio de la vacuna.

Además de la efectividad, seguridad y coste-efectividad, la toma de decisiones de políticas sanitarias públicas que afectan al conjunto de la población requiere tener en cuenta otros elementos como la carga de la enfermedad, la perspectiva social, los costes indirectos y la equidad de la medida en la población. En este sentido se ha expresado la Ponencia de Vacunas y la CSP en el documento aprobado el 17 de noviembre de 2022 sobre vacunación frente a la EMI por MenB<sup>108</sup>, que, a pesar de que tras el análisis de coste-efectividad específico para España concluye que la inclusión de la vacunación no resulta coste-efectiva desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud al precio actual de la vacuna, ha recomendado incorporar la vacunación sistemática con 4CMenB considerando la alta gravedad y las secuelas de la enfermedad, la demanda social, así como la equidad de la medida en la población, con pauta a los 2, 4 y 12 meses de edad e insistiendo en la importancia de vacunar en tiempo a los 2 y 4 meses de edad.



### Vacunas frente al meningococo B

La publicación en el año 2000 del genoma del meningococo hizo posible el desarrollo de una nueva generación de vacunas recombinantes basadas en proteínas mediante novedosas técnicas de vacunología inversa (4CMenB) y proteómica (MenB-fHbp)<sup>109</sup>.

4CMenB (Bexsero) incluye una vesícula de membrana externa que contiene porina A (OMV), y tres proteínas subcapsulares recombinantes: la adhesina A de *Neisseria* (*Neisseria adhesin A*, NadA), la proteína no lipidada de unión al factor H (*factor H binding protein*, fHbp) de la subfamilia B, y el antígeno de unión a la heparina de *Neisseria* (*Neisserial Heparin Binding Antigen*, NHBA). Fue autorizada por la EMA en enero de 2013 para la prevención de EMI a partir de los 2 meses de edad. En España, el 5 de abril de ese año fue declarada de uso hospitalario por la AEMPS hasta que a finales de septiembre de 2015 se modificó a medicamento de prescripción con receta médica para su venta en oficinas de farmacia. En enero de 2015 fue autorizada en EE. UU. por la FDA para su uso en personas de 10 a 25 años. Actualmente está autorizada en 47 países.

MenB-fHbp (Trumenba) es una vacuna constituida por dos variantes lipidadas de la proteína subcapsular fHbp, una de cada subfamilia A y B. Fue autorizada en octubre de 2014 por la FDA para el mismo grupo de edad que 4CMenB. En mayo de 2017 fue autorizada por la EMA para su uso a partir de los 10 años. La AEMPS autorizó su prescripción con receta médica en marzo de 2018. Actualmente está autorizada en 51 países.

Las pautas de ambas vacunas pueden consultarse en sus fichas técnicas <sup>110</sup> y en el Manual de vacunas en línea del CAV-AEP <sup>111</sup>.



## Evaluación de la inmunogenicidad de las vacunas frente al MenB

---

Las vacunas frente al MenB obtuvieron la autorización de comercialización en base a datos de inmunogenicidad, dado que la baja incidencia de EMI impide la realización de estudios de eficacia, ya que requeriría de un número excesivamente alto de participantes. La inmunogenicidad se evaluó a partir de la respuesta de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de las vacunas en un ensayo *in vitro* utilizando suero humano como fuente de complemento (hSBA). Un título de hSBA  $\geq 1:4$  está ampliamente aceptado como marcador de protección contra la EMI.

Tras la vacunación con 4CMenB con pauta 2+1, el porcentaje de respuesta de anticuerpos protectores está entre el 44-100 % al mes tras la primovacuna, y para la dosis de recuerdo, siempre que se haya administrado, al menos, 6 meses tras la última dosis, entre el 87-100 %. A los 12 meses tras la administración de la pauta completa el porcentaje disminuye, pero aumenta al administrar una nueva dosis de recuerdo a los 2-3 años de la anterior en niños y a los 4-7,5 años en adolescentes y adultos. Ha demostrado buena inmunogenicidad en población con deficiencias del complemento, asplenia o disfunción esplénica <sup>108,112</sup>.

MenB-fHbp produce elevados niveles de anticuerpos bactericidas (71-99 %) frente los antígenos incluidos en la vacuna un mes después de la pauta completa. Este porcentaje disminuye 48 meses tras la última dosis, incrementándose si se administra una dosis de recuerdo; sin embargo 26 meses tras dicha dosis se volvió a observar una disminución de los niveles <sup>108,113</sup>.



## Seguridad de las vacunas frente a MenB

---

En los ensayos clínicos con 4CMenB, en lactantes y menores de 2 años las reacciones adversas más comúnmente observada fueron dolor y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad, mientras que en adolescentes y adultos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea. No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con dosis de recuerdo <sup>112</sup>. Un estudio observacional de seguridad poscomercialización en Reino Unido, demuestra el buen perfil de seguridad tras su inclusión en el calendario sistemático en lactantes <sup>114</sup>. En Italia, en la región de Apulia, con datos del sistema pasivo de vigilancia poscomercialización, se registraron 26,5 notificaciones por 100 000 dosis administradas entre 2014 y 2019, siendo los más comunes el dolor en el lugar de la inyección y la fiebre (17 y 13 casos/100 000 dosis administradas). La tasa de declaración de síntomas neurológicos fue de 8,8/100 000 dosis, destacando la cefalea y la agitación. El síndrome de hipotonía-hiporreactividad ocurrió en 0,9/100 000 dosis <sup>115</sup>. En adolescentes y adultos jóvenes, con datos del sistema pasivo de vigilancia poscomercialización VAERS de EE. UU., tras más de 5,6 millones de dosis distribuidas no se ha detectado ninguna señal de alerta, en cuanto a seguridad. Se notificaron 332 eventos por cada millón de dosis distribuidas, la mayoría clasificados como no graves, siendo los más frecuentes el dolor en el lugar de la inyección (22 %), fiebre (16 %) y cefaleas (16 %) <sup>116</sup>.

En los ensayos clínicos con MenB-fHbp, en sujetos  $\geq 10$  años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, diarrea, náuseas, dolor muscular, dolor articular, fatiga, escalofríos y dolor, hinchazón y enrojecimiento en la zona de inyección. Las reacciones adversas tras una dosis de recuerdo fueron similares a las observadas durante la primovacuna <sup>113</sup>. Las notificaciones al VAERS (698 eventos por millón de dosis) más frecuentes fueron fiebre (27 %), cefalea (25 %) y dolor local (16 %). Se registraron 44 que se consideraron como graves (2 % de todas las comunicaciones, quince por millón de dosis) de las que 42 precisaron hospitalización, figurando entre ellos dos casos de síndrome de Guillain-Barré, tres de síncope, dos de convulsiones, ocho de

cefaleas, una de uveítis potencialmente autoinmune y una de hipersensibilidad. Los autores no identificaron ningún aspecto nuevo en relación a la seguridad de la vacuna respecto a los referidos en los ensayos clínicos, tal y como se describen en la ficha técnica <sup>117</sup>.



## Efectividad e impacto de las vacunas frente al MenB

### Reino Unido

Reino Unido fue el primer país en introducir 4CMenB en su calendario sistemático, con inicio el 1 de septiembre de 2015 para los nacidos a partir del 1 de julio de 2015, con un esquema reducido 2+1 no recogido en ficha técnica entonces, a los 2, 4 y 12 meses. Tras los 10 primeros meses del programa, y con una cobertura vacunal del 95,5 % para la primera dosis y del 88,6 % para la segunda, se obtuvo una efectividad del 83 % frente a cualquier cepa de MenB y de casi el 95 % frente a las cepas de MenB cubiertas por la vacuna utilizando el sistema de tipificación de antígenos meningocócicos (*Meningococcal Antigen Typing System, MATS*). Los casos de EMI se redujeron en un 50 % en la población diana de la vacunación <sup>118</sup>.

En 2020 se publicaron nuevos datos tras 3 años de iniciado el programa <sup>119</sup>. Las coberturas se mantuvieron altas y así, en los primeros 3 meses de 2018, el 92,5 % de los niños en Inglaterra habían completado la primovacunación y el 87,9 % había recibido las tres dosis. El impacto en las cohortes vacunadas fue alto, con una reducción del 75 % en la incidencia de EMI por MenB. La efectividad vacunal (EV) fue del 52,7 % para las dos dosis de primovacunación y del 59,1 % para la pauta completa. En conjunto y en las cohortes elegibles, estimaron que se habían evitado 277 casos. Un nuevo análisis de los datos utilizando otro modelo matemático, aumentó la EV al 78,7 % para primovacunación y al 80,1 % para tres dosis <sup>120</sup>. A raíz de estos datos, la pauta 2+1 de inicio a los 2 meses se incluyó en la ficha técnica de Bexsero desde mayo de 2020 ([tabla 4](#)).



### Italia

El impacto de la vacuna también se ha comprobado en Italia tras la inclusión de 4CMenB en un programa de vacunación en lactantes en las regiones de Toscana y Veneto <sup>121</sup>. La región de Toscana introdujo la vacunación con 4CMenB para los nacidos a partir del 1 de enero de 2014, con un esquema 3+1 a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 12-13 meses de edad, mientras que la región de Veneto inició el programa en 2015, con un esquema 2+1 a los 7, 9 y 15 meses de edad.

La EV estimada en vacunados fue del 93,6 % en Toscana y del 91,0 % en Veneto. El impacto general (evaluando tanto a niños vacunados como no vacunados) fue del 68 % y 31 % respectivamente, siendo aún mayor en el grupo de 0 a 1 año (74 % y 58 %). Estas diferencias son explicadas por los autores por el inicio más precoz de la vacunación en Toscana, y sugiere que la vacunación lo más temprana posible conduce a un mayor impacto en la incidencia de EMI.

Desde 2017, 4CMenB está incluida en calendario de vacunación sistemático con pauta 3+1, no recomendando la coadministración con otras vacunas. En algunas regiones italianas también se vacuna a niños entre 10 y 13 años.



### Portugal

En diciembre de 2020, un grupo colaborativo luso-británico <sup>122</sup> publicó los resultados del estudio de casos y controles PT-BEST realizado en 31 servicios de Pediatría de Portugal entre octubre de 2014 y marzo de 2019. La cobertura media vacunal con 4CMenB durante ese periodo fue del 47 % (financiación privada). Se incluyeron 299 pacientes (98 casos de EMI en niños y adolescentes entre 0-18 años y 201 controles), con seguimiento hasta fallecimiento o alta. El 84 % de las EMI fueron causadas por MenB.

La EV estimada de 4CMenB fue del 79 % en los que recibieron 2 o 3 dosis de la vacuna. Ninguno de los pacientes con EMI que habían recibido, al menos, una dosis de 4CMenB fallecieron o tuvieron secuelas permanentes,

mientras que en el grupo de casos que no habían recibido la vacuna, el 26 % sufrieron secuelas (16) o fallecieron (7).

Estos datos sirvieron para la inclusión de 4CMenB en el calendario sistemático portugués el 1 de octubre de 2020, con inicio para los que cumplían 2 meses de edad a partir del 1 de enero de 2021.



## Australia

Australia meridional (South Australia) introdujo desde el 1 de octubre de 2018 4CMenB en lactantes a las 6 semanas, 4 y 12 meses de edad, y desde el 1 de febrero de 2019 4CMenB o MenB-fHbp a los adolescentes de 15 años, con pauta de 2 dosis, con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ellas. Se llevaron a cabo programas de rescate (2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas entre dosis) en niños de 1-4 años y adolescentes de 16-20 años. La cobertura en niños fue del 94,9 % para una dosis, 91,4 % para dos y 79,4 % para tres dosis, mientras que en adolescentes fue del 77,1 % y 69,0 % para una y dos dosis, respectivamente. La cobertura de cepas predicha por MATS para 4CMenB fue del 90 %. La EV en niños se estimó en 94,5 %. Durante los dos primeros años tras la introducción de la vacuna no se notificaron casos de EMI por MenB en adolescentes y adultos jóvenes <sup>123</sup>.



## Brotos en EE. UU. y Canadá

En EE. UU., desde 2013 se han utilizado tanto 4CMenB como MenB-fHbp en varios brotes en universidades de EMI por MenB. Tras las campañas, no hubo nuevos casos en los estudiantes vacunados <sup>124</sup>.

Entre 2006 y 2013 se produjo un aumento progresivo de la incidencia de EMI por MenB en Quebec, especialmente en la región de Saguenay-Lac-Saint-Jean, afectando principalmente a niños y adolescentes. En 2014 se inició en esa región una campaña de vacunación a corto plazo con 4CMenB, dirigida a personas entre 2 meses y 20 años. No se notificaron casos de EMI por MenB en personas vacunadas entre 2015 y 2016. Tras 4 años de la campaña, solo se han registrado 5 casos, 4 de ellos no vacunados y uno de 6 años vacunado con 2 dosis a los 2 años. Con un 83 % de cobertura, con al menos una dosis, se observó un 96 % de reducción de casos en la población diana, un 79 % de EV y un 86 % de impacto global <sup>125</sup>.



## España

En 2019, por iniciativa del Ministerio de Sanidad y participación de todas las CC. AA., se realizó un estudio de casos y controles (1:4), cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y el impacto de 4CMenB en la prevención de la EMI por MenB y otros serogrupos en menores de 60 meses de edad. Se incluyeron 306 casos de EMI diagnosticados entre la semana 41 de 2015 a la semana 40 de 2019<sup>126</sup>. Los principales resultados fueron:

- Prevención de EMI por MenB:
  - EV según número de dosis recibidas: 58 % con una dosis (aunque con un intervalo de confianza muy amplio), 69 % con 2 dosis, 61 % con más de 2 dosis.
  - EV en menores de 1 año, 93 % con, al menos, una dosis, 97 % con pauta completa.
  - EV para EMI de cualquier gravedad: 64 % con, al menos, una dosis, 71 % con pauta completa.
  - EV para EMI grave: 55 % con, al menos, una dosis, 70 % pauta completa.
  - Según el tiempo transcurrido tras la pauta completa: EV 73 % cuando han transcurrido menos de 12 meses, 51 % cuando han transcurrido 12 o más meses.
  - EV para las cepas cubiertas por MATS: 100 % con cualquier número de dosis de vacuna. Para cepas no cubiertas, 64 % con, al menos, una dosis, 71 % para pauta completa.
- Prevención de EMI por serogrupo no B (W, Y, y no grupables)
  - EV según número de dosis recibidas: 83 % con, al menos, una dosis, 92 % con pauta completa.



- Prevención de EMI por cualquier serogrupo:
  - EV según número de dosis recibidas: 54 % con una dosis, 77 % con 2 dosis y 73 % con más de 2 dosis.
  - EV según edad de inicio de la vacunación: para inicio en <24 meses, EV de vacunación parcial 56 %, completa 84 %. Si se inicia en >24 meses, EV del 35 % con muy amplio intervalo de confianza.
  - Según el tiempo transcurrido tras la pauta completa: EV 78 % cuando han transcurrido menos de 12 meses, 68 % cuando han transcurrido 12 o más meses.
  - EV para prevenir EMI de cualquier gravedad: 68 % con, al menos, una dosis, 76 % con pauta completa.
  - EV para prevenir casos graves: 59 % con, al menos, una dosis, 71 % con pauta completa

Se estima que se habrían evitado 57 casos de EMI por cualquier serogrupo, con 38 ingresos en UCI, 5 casos con secuelas y 3 muertes. De ellos, serían causados por MenB 37 casos, 25 ingresos en UCI, 3 casos con secuelas y 2 fallecimientos.

Varias CC. AA. ya han incluido la vacunación sistemática frente a MenB, como Castilla y León y Canarias en 2019, Andalucía, Cataluña y Galicia en 2022, mientras que otras ya han anunciado su intención de hacerlo en 2023. Como ya se ha comentado, la CSP ha recomendado en noviembre de 2022 la vacunación sistemática frente al MenB en la población infantil con una pauta 2+1, a los 2, 4 y 12 meses de edad, proponiendo a las CC. AA. que la implanten a lo largo de 2023 y como máximo hasta final de 2024. Además, recomienda mantener la vacunación con dos dosis en la población de riesgo no vacunada previamente (asplenia anatómica o disfunción esplénica grave incluida la anemia de células falciformes, deficiencias del complemento, tratamiento con eculizumab y ravulizumab, receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, padecimiento anterior de EMI, y personal de laboratorio expuesto a meningococo), más una dosis de recuerdo un año después de completar la vacunación primaria y, posteriormente, una dosis de recuerdo cada 5 años (excepto en el antecedente de EMI y en los menores de 2 años)<sup>108</sup>.



### Vacunación frente al meningococo B en otros países

En Europa, 4CMenB ha sido incluida de forma financiada en Andorra, Austria, Francia, Irlanda, Italia, Lituania, Malta, Portugal, Reino Unido, República Checa y San Marino. Casi todos estos países la administran con pauta 2+1, salvo San Marino (3+1). Hungría y Polonia tienen recomendación sistemática, pero por el momento no la financian.

En Cuba se usa una vacuna combinada frente a meningococo B (OMV) y C llamada VA-MENGOC-BC, con una pauta de dos dosis a los 3 y 5 meses de edad.

En EE. UU. están autorizadas tanto MenB-fHbp como 4CMenB para uso en adolescentes y adultos entre 10 y 25 años. Además de en grupos de riesgo, se recomienda en adolescentes y adultos jóvenes de 16 a 23 años, con los de 16 a 18 años como grupo preferente, pero no de forma sistemática si no tras una toma compartida de decisiones clínicas individuales entre médico y paciente<sup>127</sup>.



### Datos de protección cruzada frente al serogrupo W

Los antígenos subcapsulares contenidos en 4CMenB están presentes en mayor o menor medida en otros serogrupos de *Neisseria meningitidis*, por lo que es posible que la vacuna pudiera ofrecer algún grado de protección frente a la EMI por serogrupos distintos al B. En Reino Unido, se han publicado datos que demuestran un impacto directo de la vacunación con 4CMenB en la EMI por serogrupo W en un escenario real, ya que hubo un 69 % menos de casos esperados de EMI por MenW en niños elegibles para vacunación con 4CMenB, independientemente de si estaban completamente vacunados o no, estimando que se previnieron 98 casos de EMI por MenW en niños menores de 5 años, mientras que el programa de vacunación MenACWY para adolescentes previno indirectamente entre 114 (escenario conservador) y 899 (escenario extremo) en aquellas cohortes elegibles durante los primeros cuatro años de ambos programas. La gravedad de la enfermedad fue

similar en niños inmunizados y no inmunizados con 4CMenB, y no hubo diferencias entre las tasas de ingreso en UCI entre ambos grupos. El impacto de 4CMenB sobre MenW se explica por la reactividad cruzada de los anticuerpos generados frente al péptido NadA, aunque no se descarta la actividad sinérgica de los anticuerpos frente al resto de componentes antígenos de la vacuna <sup>128</sup>.



### Datos de protección cruzada frente al gonococo

Se estima que cada año se producen más de 80 millones de nuevas infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, con 2300 muertes y entre medio millón y un millón de años de vida perdidos ajustados por discapacidad, siendo mayor la carga de enfermedad en países con IDH bajo y medio. En España, según datos del Ministerio de Sanidad, desde 2001 la tasa de infecciones gonocócicas ha ido aumentando progresivamente, especialmente desde 2013, llegando a una tasa de 28,8 % en 2019. Además, el gonococo tiene capacidad para causar infecciones repetidas sin inducir inmunidad protectora y presenta una resistencia creciente a los antibióticos, lo que la ha convertido en un objetivo de la OMS de reducir la incidencia de esta enfermedad en un 90 % antes de 2030. En estos momentos, no hay ninguna vacuna frente al gonococo autorizada, pero 4CMenB podría ofrecer un cierto grado de protección basado en que *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae* son muy similares en términos genéticos y antigénicos, con una identidad de nucleótidos del 80-90 % en el genoma. De las 22 proteínas principales de las vesículas de membrana externa (OMV) de *N. meningitidis*, 20 tienen homólogos en el gonococo. Además, el antígeno NHBA del meningococo tiene un homólogo expuesto en la superficie y altamente conservado en cepas de gonococo, con un 67 % de identidad.

Diversos estudios han mostrado cierta protección contra la gonorrea de las vacunas antimeningocócicas con OMV en su composición. En Nueva Zelanda, un estudio retrospectivo de casos y controles mostró que la EV estimada frente a la gonorrea de una vacuna meningocócica del grupo B (MeNZB) fue del 31 %, aunque disminuyó con el tiempo (9 % a los 5 años) <sup>129</sup>. En el mismo país y con la misma vacuna, se hizo otro estudio retrospectivo de cohorte que estimó la EV frente a hospitalización por gonorrea del 24 % <sup>130</sup>.

Los CDC llevaron a cabo entre 2016 y 2018 un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar la EV de 4CMenB frente a *N. gonorrhoeae* en adolescentes y adultos jóvenes de 16-23 años; la EV fue del 40 % tras una serie de 2 dosis <sup>131</sup>. Un reciente estudio de cohorte emparejado entre adolescentes y adultos jóvenes realizado de 2016 a 2020 en California que comparó las tasas de gonorrea en vacunados con 4CMenB o con MenACWY, mostró que la tasa fue un 46 % más baja entre los que recibieron 4CMenB <sup>132</sup>. En un estudio de casos y controles realizado en Australia, la EV con dos dosis de 4CMenB fue del 34,7 % <sup>133</sup>.

Los resultados de estos estudios respaldan los ensayos controlados aleatorios en curso sobre la eficacia de 4CMenB frente a la gonorrea, algunos ya en fase 3.



### Impacto de la vacuna 4CMenB sobre el transporte nasofaríngeo

Los estudios realizados hasta ahora refuerzan la idea de que provocan un escaso impacto en la colonización nasofaríngea por MenB de los vacunados <sup>134</sup>, por lo que no es esperable la generación de protección indirecta o protección de grupo que sí han demostrado las vacunas meningocócicas conjugadas frente a otros serogrupos. En una revisión sistemática y metaanálisis, los autores concluyen que ni 4CMenB ni MenB-fHbp tuvieron ningún efecto sobre la colonización <sup>135</sup>.

### Duración y persistencia de la respuesta inmune

Determinar la persistencia de anticuerpos generados por la vacunación y el impacto potencial de la disminución de los anticuerpos bactericidas en la EV es complejo. Los estudios realizados muestran un descenso de los títulos de anticuerpos bactericidas con el tiempo, aunque se mantienen en niveles considerados protectores hasta 36 meses después de la vacunación completa con 4CMenB en la infancia y 7,5 años en adolescentes de 11 a 17 años <sup>136</sup>. Un reciente estudio muestra que la administración de una dosis de recuerdo en la preadolescencia (11-

12 años) indujo una elevación de títulos de anticuerpos en niños vacunados en etapa infantil (lactantes) o preescolares (2-3 años), siendo más elevada en estos últimos <sup>137</sup>. Aunque los títulos de anticuerpos bactericidas también descienden con el tiempo tras la vacunación con MenB-fHbp, un estudio demuestra la persistencia de títulos protectores hasta 48 meses después de la primovacunación, y hasta 26 meses si se administraba posteriormente una dosis de recuerdo <sup>138</sup>.

En resumen, la persistencia de anticuerpos para ambas vacunas es corta, si bien puede que se mantengan en el tiempo. Sin embargo, se ha constatado que se genera memoria inmunológica y la respuesta frente a dosis de recuerdo conduce a la elevación de los títulos bactericidas de forma rápida y sustancial. No obstante, esta respuesta probablemente no sería eficiente ante una exposición natural debido al generalmente corto periodo de incubación de la enfermedad meningocócica <sup>108</sup>.

### **Aspectos favorables para la inclusión de la vacunación frente al MenB B en toda España**

---

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

- MenB sigue siendo, con diferencia, el principal serogrupo productor de EMI en la infancia, en especial en los menores de 1 año.
- Los datos publicados sobre la EV en Reino Unido, Italia y Australia tras la introducción de la vacuna en un programa de vacunación sistemática, tras su uso en brotes en Canadá y EE. UU., así como los datos de estudios de casos y controles llevados a cabo en Portugal y España, confirman el importante impacto en la reducción de la incidencia de EMI por MenB en las cohortes vacunadas.
- El perfil de seguridad de 4CMenB en el mundo real se correspondió con los datos de los ensayos clínicos previos a su autorización. No ha aparecido ninguna señal de alerta en cuanto a seguridad tras su uso sistemático.
- Hay estudios que muestran cierto impacto de la vacunación frente a MenB sobre la EMI por otros serogrupos meningocócicos, especialmente W, así como de posible protección cruzada frente al gonococo.
- Acabar con la inequidad entre niños nacidos en CC. AA. donde la vacuna está incluida en calendario sistemático y niños de otras comunidades, y en estas últimas, entre familias que pueden permitirse económicamente comprar la vacuna y aquellas que no.
- España, con sus tradicionales altas coberturas vacunales, se antoja un escenario perfecto para corroborar el impacto en la prevención de EMI por MenB mediante el uso sistemático de vacunas.



TABLA 4

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

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

Fuente: [Ficha técnica de Bexsero aprobada por la EMA](#)

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

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

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



## Bibliografía

---

- <sup>106</sup> Voss SS, *et al.* Risk of sequelae after invasive meningococcal disease. *BMC Infect Dis.* 2022;22:148.
- <sup>107</sup> Centro Nacional de Epidemiología, CNE, ISCIII. [Bol Sem en Red. Número 42. Año 2022.](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>108</sup> Grupo de trabajo vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B.](#) Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>109</sup> Safadi MAP, *et al.* Translating meningococcal serogroup B vaccines for healthcare professionals. *Expert Rev Vaccines.* 2021;20:401-14.
- <sup>110</sup> CAV-AEP. [Fichas técnicas de las vacunas comercializadas en España](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>111</sup> Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Meningococos. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; nov/2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>112</sup> EMA. Ficha técnica de [Bexsero](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>113</sup> EMA. Ficha técnica de [Trumenba](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>114</sup> Hall G, *et al.* Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB vaccination within the routine UK immunisation program. *Vaccine.* 2021;39:3296-303.
- <sup>115</sup> Stefanizzi P, *et al.* Postmarketing surveillance of adverse events following meningococcal B vaccination: data from Apulia Region, 2014-19. *Hum Vacc Immunother* 2022;18:1-6.
- <sup>116</sup> Pérez-Vilar S, *et al.* Safety surveillance of meningococcal group B vaccine (Bexsero), Vaccine Adverse Event Reporting System, 2015-2018. *Vaccine.* 2022;40:247-54.
- <sup>117</sup> Duffy J, *et al.* Safety surveillance of bivalent meningococcal group B vaccine, Vaccine Adverse Events Reporting System, 2014-2018. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa516.
- <sup>118</sup> Parikh SR, *et al.* Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet.* 2016;388:2775-82.
- <sup>119</sup> Ladhani S, *et al.* Vaccination of Infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med.* 2020;382:309-17.
- <sup>120</sup> Argante L, *et al.* A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infect Dis.* 2021;21:1244.
- <sup>121</sup> Azzari C, *et al.* Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014-2018). *Vaccines (Basel).* 2020;8:469.
- <sup>122</sup> Rodrigues F, *et al.* Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA.* 2020;324:2187-94.
- <sup>123</sup> McMillan M, *et al.* Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e233-e237.
- <sup>124</sup> Grogan J, *et al.* Serogroup B meningococcus outbreaks, prevalence, and the case for standard vaccination. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19:30.
- <sup>125</sup> Deceunick G, *et al.* Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine.* 2019;37:4243-5.
- <sup>126</sup> Castilla J, *et al.* Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. Pendiente de publicación en *N Engl J Med.*
- <sup>127</sup> Mbaeyi SA, *et al.* Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(RR-9):1-41.

- 
- <sup>128</sup> Ladhani S, *et al.* First real-world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease; prospective enhanced national surveillance, England. *Clin Infect Dis.* 2021;73: e1661-8.
- <sup>129</sup> Petousis-Harris H, *et al.* Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet.* 2017;390:1603-10.
- <sup>130</sup> Paynter J, *et al.* Effectiveness of a Group B Outer Membrane Vesicle Meningococcal Vaccine in Preventing Hospitalization from Gonorrhoea in New Zealand: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel).* 2019;7:5.
- <sup>131</sup> Abara W, *et al.* Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:1021-9.
- <sup>132</sup> Bruxvoort KJ, *et al.* Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* With Meningococcal B Vaccine: A Matched Cohort Study in Southern California. *Clin Infect Dis.* 2022;ciac436.
- <sup>133</sup> Wang B, *et al.* Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:1011-20.
- <sup>134</sup> Marshall HS, *et al.* Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med.* 2020;382:318-27.
- <sup>135</sup> McMillan M, *et al.* Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal *Neisseria meningitidis* Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e609-e619.
- <sup>136</sup> Martín-Torres F, *et al.* Persistence of the immune response after 4CMenB vaccination, and the response to an additional booster dose in infants, children, adolescents, and young adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:2940-51.
- <sup>137</sup> Rollier CS, *et al.* Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation. *Vaccine.* 2022;40:4453-63.
- <sup>138</sup> Østergaard L, *et al.* Persistence of hSBA titers elicited by the meningococcal serogroup B vaccine menB-fHbp for up to 4 years after a 2-or 3- dose primary series and immunogenicity, safety and tolerability of a booster dose through 26 months. *Vaccine.* 2021;39:4545-54.

## VACUNACIÓN FRENTE A LOS MENINGOCOCOS C Y ACWY

### Recomendación 2023

Se mantiene la vacunación frente al meningococo C a los 4 meses, a la espera de los datos de los estudios de la pauta 1 +1 de MenACWY. Dada la incidencia ascendente previa a la pandemia por covid de los serogrupos W e Y en España, su descenso durante la pandemia, y la incertidumbre actual sobre la evolución de la epidemiología de la enfermedad, el CAV-AEP insiste en sustituir la dosis de vacuna MenC de los 12 meses por la vacuna tetravalente MenACWY para asegurar la protección directa de los lactantes. Es primordial que, en caso de no recibir esta vacuna, se asegure la dosis monovalente de MenC. Se mantiene la indicación de vacuna MenACWY a los adolescentes, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 18 años, así como a los mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo de enfermedad meningocócica invasora (EMI) o que viajan 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>139</sup>. La introducción de vacunas que contienen MenC en los programas nacionales de inmunización en toda Europa ha dado como resultado una disminución significativa en la proporción de EMI que causan la enfermedad MenC, sin afectar a otros serogrupos <sup>140</sup>. Los últimos datos publicados por el ECDC en 2022, correspondientes a los casos diagnosticados en 2018, recogen un total de 444 casos de EMI por serogrupo C en los países de la Unión Europea (UE), lo que supone un 15 % del total de casos <sup>141</sup>, en función de serogrupos, siendo el tercero en aislamiento, superado por el serogrupo W en segundo lugar y el serogrupo B en primer lugar. Destaca que el serogrupo C fue más frecuente en personas de 25 a 49 años, representando el 24 % de los casos en este grupo de edad. En España, la elevada cobertura vacunal, 97,84 % en primovacunación y 91,9 % en el primer refuerzo a los 12 meses en el año 2020 <sup>142</sup>, es la principal causa del bajo nivel de incidencia de EMI por serogrupo C. A pesar del confinamiento, los porcentajes de primovacunación y refuerzo en lactantes frente al meningococo C parecen haberse mantenido o recuperado durante el año 2022 en todas las CC. AA. Según los últimos datos disponibles en la red del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), la tasa de EMI por serogrupo C en España en la temporada 2021-2022 se mantiene en 0,0 casos/100 000 habitantes, habiéndose diagnosticado tan solo 2 casos en toda la temporada, como en la temporada 2020-2021, frente a los 0,05 casos/100 000 habitantes en la temporada 2019-2020 <sup>107</sup>. En la actualidad se encuentran en desarrollo dos ensayos clínicos que evalúan la pauta 1+1 con vacuna MenACWY en el primer año de vida. Si el resultado de estos estudios es consistente, se debería sustituir la dosis de MenC de primovacunación a los 4 meses por la vacuna MenACWY, ampliando así la protección del lactante durante el primer año. A la espera de resultados, el CAV-AEP recomienda mantener la vacuna MenC-TT a los 4 meses, y sustituir la dosis de los 12 meses por MenACWY.



### Meningococos ACWY

A partir del año 2000, se empezó a detectar un aumento notable en la incidencia de EMI por serogrupos W e Y en muchos países del mundo, esencialmente por un complejo clonal del serogrupo W (ST-11cc) <sup>143</sup>. La EMI por serogrupo W, que se inició en América del Sur, continuó propagándose por el continente europeo antes de la pandemia <sup>144</sup>. Esta situación llevó a muchos países a modificar su pauta de vacunación antimeningocócica e incluir la vacuna tetravalente conjugada ACWY en la adolescencia. Se incluyó la vacuna MenACWY en países americanos como EE. UU., Canadá <sup>145</sup>, Brasil, Chile <sup>146</sup>, Colombia y Argentina <sup>140</sup>. En Europa, Holanda sustituyó la dosis de MenC por MenACWY a los 14 meses y se añadió MenACWY en adolescentes.

La estrategia de vacunación en Holanda se implementó de forma rápida y homogénea a través de una campaña masiva en solo 9 meses. La tasa de incidencia de EMI por serogrupo W se redujo en un 61 % (IC 95 %: 40-74 %), con un descenso del 82 % (IC 95 %: 18-96 %) en el grupo de edad elegible para la vacuna (de 15 a 36 meses y de

14 a 18 años) y en un 57 % (IC 95 %: 34-72 %) en el resto. La efectividad vacunal fue del 92 % (IC 95 %: -20-99,5 %) en lactantes y no se notificaron casos en adolescentes después de la campaña<sup>147</sup>.

En Suiza se sustituyeron las dos dosis de MenC, a los 2 y a los 12 años.

Reino Unido introdujo en el calendario financiado la vacuna tetravalente MenACWY en septiembre de 2015, en sustitución de la dosis de MenC de los 13-15 años. MenW era responsable del 24 % de todos los casos de EMI en Inglaterra, asociados con enfermedades graves y mortalidad en todos los grupos de edad. Este hecho llevó a la implementación de emergencia de un programa de vacuna conjugada MenACWY para jóvenes de 13 a 18 años para brindar protección directa a los adolescentes y, con el tiempo, protección indirecta (de grupo) a toda la población. Después del primer año, hubo un 69 % menos de casos de MenW de los previstos por el análisis de tendencias en adolescentes elegibles para MenACWY y ningún caso en las cohortes vacunadas. La protección indirecta comenzó a evidenciarse 4 años tras el inicio del programa en adolescentes. Esta tendencia se ha mantenido y, en la actualidad, según los datos publicados por el Public Health England (PHE), el número total de casos por serogrupo W pasó de 24 casos en los primeros meses de 2020 a tan solo 1 caso en un joven de 20 a 24 años, con una reducción del 96 %, sin duda alguna marcado este descenso por el impacto de la pandemia<sup>148,149</sup>. No obstante, los datos correspondientes al primer trimestre de 2022 confirman esta tendencia a la baja a pesar de la retirada de las medidas de contención de covid<sup>150</sup>. Se comunicaron cinco casos de MenW en este trimestre en comparación con 1 y 24 casos en los períodos equivalentes en 2021 y 2020, respectivamente. En cambio, hubo 51 casos de MenB confirmados en el mismo periodo, 4 veces más que en el período equivalente en 2021 (12 casos) y 56 % menos que en 2020 (116 casos). En un artículo que evalúa este programa de vacunación a través de un modelo de predicción de tendencias se estima que, en base a escenarios conservadores, se evitaron 205-1193 casos de MenW mediante los efectos indirectos del programa y 25 a través de la protección directa. En el caso de MenY, se estima que se evitaron entre 60 y 106 casos mediante los efectos indirectos del programa y 19 mediante la protección directa<sup>151</sup>.

Recientemente se han publicado los datos del impacto de la vacunación sobre la colonización nasofaríngea en adolescentes en los que se evidencia el efecto indirecto de protección de la vacuna MenACWY<sup>152</sup>. Sobre una población de más de 10 000 adolescentes, la colonización por los serogrupos C, W e Y (combinados) disminuyó de 2,03 a 0,71 % (OR 0,34 [IC 95 %: 0,27-0,44];  $p < 0,001$ ). En cambio, la colonización por meningococos del serogrupo B no cambió (1,26 % frente a 1,23 % [IC 95 %: 0,77-1,22];  $p = 0,80$ ). La proporción de aislamientos de serogrupo positivo (aquellos que expresan cápsula) disminuyó para el serogrupo W en un 53,8 % (IC 95 %: -5,0 a 79,8;  $p = 0,016$ ) y para el serogrupo Y en un 30,1 % (IC 95 %: 8,9-46,3;  $p = 0,0025$ ). Otro estudio publicado realizado en Australia, con un menor tamaño muestral de adolescentes y jóvenes, no observa, en cambio, impacto de la vacunación en la colonización nasofaríngea<sup>153</sup>.

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

En España empezó a detectarse desde 2015 un aumento en la incidencia de EMI por serogrupos W e Y<sup>154</sup>. Según los datos más recientes publicados por el CNE la enfermedad meningocócica, entre las semanas 41/2021 y 40/2022 ha registrado 92 casos confirmados de EMI frente a los 426 de la temporada previa a la pandemia, que corresponde a una tasa de incidencia de 0,21 casos/100 000 habitantes, observándose un discreto aumento con respecto a la temporada anterior, como ha sucedido en la mayor parte de los países. Del total de casos, 6 correspondieron al serogrupo W (tasa de incidencia 0,01/100 000) y 4 por Y (tasa 0,01/100 000). En la distribución por edades, la incidencia de EMI por serogrupos W e Y se localiza en la población adulta, sin presentarse casos de enfermedad por W en menores de 1 año<sup>107</sup>.

La CSP del CISNS sigue, por el momento, manteniendo las recomendaciones de vacunación frente a la EMI establecidas en 2019<sup>155</sup>, incluyendo la sustitución de la vacunación MenC de los 12 años por vacunas MenACWY.



El objetivo de esta estrategia era obtener impacto directo en este grupo de edad y una duración de la protección, al menos, hasta los 17-18 años, cuando la transmisión del meningococo es mayor. Las vacunas conjugadas, en especial, la vacuna frente al MenC, han mostrado impacto sobre la colonización de la nasofaringe en los sujetos vacunados, disminuyendo por tanto la circulación de meningococos. La vacunación de esta cohorte junto con la implantación de programas de rescate de todos los adolescentes de 13 a 18 años, en todas las CC. AA., y a lo largo de 2-3 años, es una estrategia que busca la disminución de circulación del meningococo con el objetivo de obtener impacto epidemiológico lo antes posible. No obstante, para conseguir la protección indirecta de los lactantes, las coberturas en adolescentes y jóvenes deben alcanzarse de forma rápida y homogénea. La experiencia de Reino Unido demuestra que han sido necesarios 4 años para alcanzarla. Además, la aplicación de esta medida sigue siendo muy dispar en toda España, por lo que la obtención de la protección de grupo tardará mucho más tiempo del previsto.

La CSP decidió no sustituir la dosis de MenC de los 12 meses por MenACWY al no observar una tendencia clara en la evolución de la EMI por estos serogrupos en la población infantil. Consideran, sin embargo, que la realidad epidemiológica puede cambiar y, si se detectara un cambio en la tendencia de la enfermedad en estas edades, antes de establecerse inmunidad de grupo, estaría justificado ese cambio. Por su parte, las comunidades de Castilla y León en 2019 <sup>156</sup>, Andalucía en 2020 <sup>157</sup>, y Galicia <sup>158</sup>, Islas Baleares <sup>159</sup>, Melilla <sup>160</sup> y Murcia <sup>161</sup> en el 2022, han incluido la vacuna MenACWY en el calendario oficial de vacunación a los 12 meses y a los 12 años.

En España existen actualmente tres vacunas antimeningocócicas tetravalentes. La indicación de estas vacunas es la inmunización activa en niños, adolescentes y adultos frente a EMI causada por *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W e Y. Difieren en la edad mínima de administración, que es de 6 semanas de vida para MenACWY-TT (Pfizer), de 12 meses para MenACWY-TT (Sanofi) y 2 años para MenACWY-CRM (GSK) <sup>110</sup>. Las características de estas vacunas se exponen en la [tabla 5](#), y las pautas de vacunación de MenACWY en la [tabla 6](#). En febrero de 2019, la EMA autorizó un cambio en la posología de la vacuna MenACWY-TT (Pfizer), aceptando el uso de una única dosis en primovacuna a partir de los 6 meses de edad en base a los resultados de un estudio que demuestra que la inmunogenicidad conseguida con esta pauta de primovacuna es similar a la obtenida con 3 dosis (2, 4, y 6 meses) <sup>162,163</sup>. Este cambio ha permitido ampliar la protección individual de los lactantes frente a la EMI causada por estos serogrupos <sup>164</sup>. La vacuna MenACWY-TT (Sanofi) ha demostrado en un estudio que induce respuestas inmunitarias iguales o superiores al serogrupo C frente a otra vacuna MenACWY conjugada con TT en términos de seroprotección de hSBA y GMT y frente a MenC-TT en términos de rSBA y GMT <sup>165</sup>.

Existen estudios que demuestran persistencia de anticuerpos protectores a los 5 años de la vacunación con MenACWY-CRM <sup>166</sup>. Con respecto a MenACWY-TT (Pfizer), los últimos estudios muestran que a los 10 años de la vacunación persisten títulos protectores de anticuerpos <sup>167,168</sup>. La vacuna MenACWY-TT (Sanofi) dispone por el momento de un estudio en el que se observa que los niveles de anticuerpos frente a los 4 serogrupos se mantuvieron altos, asegurando una persistencia de la respuesta de anticuerpos de, al menos, 3 años <sup>169</sup>. En los estudios realizados, su inmunogenicidad y seguridad son comparables, como vacuna inicial para la prevención y como dosis de refuerzo, al resto de vacunas meningocócicas tetravalentes <sup>170</sup>. Las tres vacunas son compatibles con el resto de las vacunas de calendario.

La persistencia de anticuerpos es fundamental para mantener la protección frente a la enfermedad meningocócica. En un estudio de seguimiento de cinco años de dos ensayos fase 4 realizados en Holanda, publicado recientemente, se destaca la importancia de la primovacuna del lactante para garantizar la adecuada respuesta de anticuerpos con la administración de dosis de recuerdo. Los autores encuentran que los adolescentes que fueron primovacunados entre los 14 meses y los tres años, cuando recibieron una dosis de recuerdo en la adolescencia con MenACWY-TT, a los 5 años se observaron títulos protectores de ABSc  $\geq 8$  en el 94 % del MenC, en el 96 % del MenW y en el 94 % del MenY. En cambio, en los adultos de mediana edad, entre los 50 y 65 no primovacunados, que recibieron la vacuna MenACWY-TT, solo el 19 % poseía títulos de anticuerpos protectores MenCWY cinco años después de la vacunación <sup>147,171</sup>. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de la vacunación MenACWY de refuerzo en torno a los 12 meses.

El CAV-AEP apoya la sustitución de la vacuna MenC por MenACWY en la adolescencia, y recomienda sustituir también la dosis de MenC de los 12 meses, considerando la posibilidad de casos de EMI por estos serogrupos en

niños menores de 5 años, edad de máxima incidencia de la enfermedad meningocócica. A pesar de que la incursión de la pandemia ha disminuido significativamente la incidencia de esta enfermedad, la incertidumbre de cómo va a evolucionar su epidemiología junto con el riesgo de que su incidencia vuelva a incrementarse en los próximos años, justificaría la vacunación a los 12 meses, confiriendo una protección individual adicional frente a la enfermedad meningocócica, sobre todo si la protección de grupo de la vacunación en el adolescente no se consigue con rapidez. Existe evidencia científica suficiente para considerar que la vacuna MenACWY es inmunógena cuando se administra en primovacuna a los 12 meses de edad, y genera una respuesta protectora potente <sup>172</sup>. Diversos estudios han demostrado la no inferioridad de la protección conferida por esta vacuna frente al serogrupo C <sup>173,174</sup>. Es primordial que, en el caso de no recibir la vacuna MenACWY, se asegure la dosis monovalente financiada de MenC a esta edad.

Igualmente, el CAV-AEP <sup>111</sup> recomienda la administración de MenACWY en los mayores de 6 semanas de edad con factores de riesgo o que viajen a países de elevada incidencia de estos serogrupos o que tengan incluida la vacuna en sus calendarios. Se consideran factores de riesgo aumentado de sufrir EMI:

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

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



<b>TABLA 5</b>		
<b>Vacunas antimeningocócicas tetravalentes disponibles en España</b>		
<b>Nombre comercial (laboratorio)</b>	<b>Principio activo</b>	<b>Proteína transportadora</b>
MenQuadfi (Sanofi Pasteur)	10 µg polisacárido capsular de los grupos A, C, W e Y	55 µg toxoide tetánico
Menveo (GSK)	10 µg oligosacárido capsular del grupo A 5 µg oligosacárido capsular de los grupos C, W e Y	16,7-33 µg CRM197 (A), 7,1-12,5 µg CRM197 (C), 3,3-8,3 µg CRM197 (W) y 5,6-10 µg CRM197 (Y)
Nimenrix (Pfizer)	5 µg polisacárido capsular de los grupos A, C, W e Y	44 µg toxoide tetánico



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



## Bibliografía

- <sup>139</sup> Grupo de Trabajo MenCC 2012, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. [Revisión de la pauta de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C](#). Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>140</sup> Parikh SR, *et al.* The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect.* 2020;81:483-98.
- <sup>141</sup> European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC. [Invasive meningococcal disease](#). In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>142</sup> Ministerio de Sanidad. [Coberturas de vacunación. Portal estadístico. SIVAMIN](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>143</sup> Krone M, *et al.* Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill.* 2019;24:pii=1800245.
- <sup>144</sup> Booy R, *et al.* Recent changes in the epidemiology of Neisseria meningitidis serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:470-80.
- <sup>145</sup> Tsang RS, *et al.* Increase in ST-11 serogroup W Neisseria meningitidis invasive meningococcal disease in Canada, 2016-2018. *Can Commun Dis Rep.* 2019;45:164-9.
- <sup>146</sup> Villena R, *et al.* Invasive meningococcal disease in Chile seven years after ACWY conjugate vaccine introduction. *Vaccine.* 2022;40:666-72.
- <sup>147</sup> Ohm M, *et al.* Vaccine impact and effectiveness of meningococcal serogroup ACWY conjugate vaccine implementation in the Netherlands: a nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2022;74:2173-80.
- <sup>148</sup> Public Health England, PHE. [Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: April to June 2020](#). HPR 14(17), 29 September 2020 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>149</sup> Public Health England, PHE. [Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: January to March 2021](#), 13 July 2021 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>150</sup> Public Health England, PHE. [Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: January to March 2022](#), 27 September 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>151</sup> Campbell H, *et al.* Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6:96-105.
- <sup>152</sup> Carr JP, *et al.* Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:1649.e1-8.
- <sup>153</sup> McMillan M, *et al.* Impact of COVID-19 Containment Strategies and Meningococcal Conjugate ACWY Vaccination on Meningococcal Carriage in Adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41:e468-74.
- <sup>154</sup> Abad R, *et al.* Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect.* 2016;73:296-7.
- <sup>155</sup> Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva](#). Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>156</sup> Boletín Oficial de Castilla y León, [BOCyL, 25 de abril de 2019, núm 78, pág 20762](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>157</sup> Junta de Andalucía. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. [Nota informativa sobre la vacunación conjugada frente a meningococo ACWY en el calendario de vacunación sistemática infantil de Andalucía](#). Mayo de 2019 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>158</sup> Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. [Instrucción 6/22 Programa Gallego de Vacunación Actualización: 15 de septiembre de 2022](#) [consultado 30/dic de 2022].
- <sup>159</sup> [Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Islas Baleares](#) [consultado 30/dic/2022]

- 
- <sup>160</sup> [Acuerdo del consejo de gobierno de la ciudad autónoma de Melilla de fecha 22 de diciembre de 2021, relativo a aprobación del calendario vacunal año 2022](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>161</sup> [Orden de 21 de febrero de 2022, de la Consejería de Salud relativa al calendario de vacunación 2022 para todas las edades de la vida de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, así como para grupos y situaciones de riesgo y para situaciones especiales](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>162</sup> Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Final agenda for the meeting on 25-28 February 2019. [Nimenrix](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>163</sup> Dbaibo G, *et al.* Immunogenicity and safety of MenACWY-TT, a meningococcal conjugate vaccine, co-administered with routine childhood vaccine in healthy infants: A phase III, randomized study. *Vaccine*. 2018;36:4102-11.
- <sup>164</sup> Martín-Torres F, *et al.* Protecting the most vulnerable age group: a review of MenACWY-TT immunogenicity and safety in infants. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:313-25.
- <sup>165</sup> Knuf M, *et al.* Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: A randomised, controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18:2052657.
- <sup>166</sup> Klein N, *et al.* Antibody persistence and booster response following MenACWY-CRM vaccination in children as assessed by two different assay methods. *Vaccine*. 2019;37:4460-67.
- <sup>167</sup> Vesikari T, *et al.* Long-term antibody persistence after a booster dose of quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy 5-year-old children. *Vaccine*. 2020;38:3902-8.
- <sup>168</sup> Vesikari T, *et al.* Ten-Year Antibody Persistence and Booster Response to MenACWY-TT Vaccine After Primary Vaccination at 1-10 Years of Age. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16:1280-91.
- <sup>169</sup> Piazza FM, *et al.* Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III, open-label, multi-center study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18:1-10.
- <sup>170</sup> Huston J, *et al.* MenQuadfi (MenACWY-TT): A New Vaccine for Meningococcal Serogroups ACWY. *Ann Pharmacother*. 2022;56:727-35.
- <sup>171</sup> Ohm M, *et al.* Seroprevalence of meningococcal ACWY antibodies across the population in the Netherlands: Two consecutive surveys in 2016/17 and 2020. *Vaccine*. 2022;40:59-66.
- <sup>172</sup> Luo W, *et al.* Antibody persistence following meningococcal ACWY conjugate vaccine licensed in the European Union by age group and vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:745-54.
- <sup>173</sup> van Ravenhorst MB, *et al.* Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017;35:4745-52.
- <sup>174</sup> Ohm M, *et al.* Different Long-Term Duration of Seroprotection against *Neisseria meningitidis* in Adolescents and Middle-Aged Adults after a Single Meningococcal ACWY Conjugate Vaccination in The Netherlands. *Vaccines*. 2020;8:624.

## VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE

### Recomendación 2023

La vacuna anual frente a la gripe debería estar incluida en el calendario sistemático para todos los niños de entre 6 y 59 meses, además de los grupos de riesgo y sus convivientes a partir de los 6 meses de edad.



La gripe estacional constituye un enorme problema de salud pública con una elevada incidencia en niños sanos que cada año es causante de una significativa morbilidad a nivel mundial en la población pediátrica, siendo responsable de la hospitalización de casi 900 000 niños menores de 5 años en todo el mundo <sup>175</sup>. Por otro lado, los niños pequeños son importantes vectores de propagación del virus de la gripe entre la población y tienen un contacto cercano con adultos y ancianos <sup>176</sup>.

La vacuna antigripal es la forma más efectiva de prevenir la gripe. Desde el año 2012 la OMS recomienda que los niños de 6 a 59 meses sean considerados una prioridad para la vacunación contra la gripe <sup>177</sup> y el SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) de la OMS ha renovado esta recomendación en su estrategia de vacunación frente a la gripe durante la pandemia de covid <sup>178</sup>. El CAV-AEP incluye esta recomendación en su calendario de 2022 <sup>179</sup>. Recientemente la CSP, que reúne a los directores generales de Salud Pública de las comunidades autónomas y al Ministerio de Sanidad, aprobó la inclusión de la vacunación de los niños de 6-59 meses de edad frente a la gripe <sup>180</sup>. En la actualidad más de 70 países (una tercera parte de los países del mundo) tienen un programa de vacunación sistemática anual frente a la gripe ([Fig. 3](#)).

La idea de que los casos graves de gripe ocurren principalmente en niños que presentan afecciones subyacentes de alto riesgo es una de las razones por las que este grupo etario no se ha incluido de forma general en los programas de vacunación. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado el impacto de la gripe también en niños que no pertenecen a grupos de riesgo y casi la mitad de las muertes producidas por gripe en el niño tiene lugar en pacientes sin factores de riesgo <sup>181</sup>.

En España, los informes de vigilancia de la gripe realizados por el CNE (ISCIII) constatan también la importante carga de la gripe en niños sanos. Los datos demuestran que los menores de 15 años son los que presentan una mayor capacidad de transmisión de la gripe en las últimas temporadas, con un nivel alto de transmisibilidad en la epidemia gripal en la temporada 2019-20 <sup>182</sup>. Dentro de este grupo, los niños de 0 a 4 años fueron además los que presentaron las tasas de incidencia acumulada de gripe más altas (6244,7 casos/100 000 habitantes), por encima incluso de los mayores de 64 años (545,4 casos/100 000 habitantes), siendo las tasas más altas de casos hospitalizados en los menores de 5 años (52,4 casos por 100 000 habitantes) y en los mayores de 64 (40,7 casos por 100 000 habitantes) <sup>183</sup>.



### Efectividad

De forma global, la vacunación pediátrica es una medida efectiva para prevenir la gripe estacional en este colectivo. Los resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis corroboran la evidencia publicada por Cochrane <sup>184</sup>, observándose valores de efectividad que oscilan entre un 28 % y un 83 %. El proyecto europeo DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness*) del programa H2020, lleva cuatro temporadas proporcionando información de alta calidad sobre la efectividad de las distintas marcas de vacunas antigripales <sup>185</sup>. Recientemente se han publicado los datos de efectividad para la temporada 2021/2022; la mínima circulación del virus de la gripe, en parte debido a las intervenciones no farmacológicas y los confinamientos implementados para combatir la pandemia de covid, junto con el cambio de atención y recursos destinados a la gripe y ahora dedicados a cubrir la covid afectó en gran medida a las temporadas 2020/21 y 2021/22, lo que impidió que DRIVE generara estimaciones sólidas de EV específicas. No obstante, con los datos disponibles, aunque con un intervalo de confianza amplio, se estima una EV para la vacuna tetravalente inactivada en niños del 81 % (IC 95 %: 22 a 95) y para la vacuna inhalada del 64 % (IC 95 %: 25 a 83).



## Beneficios indirectos

El CAV-AEP considera que la vacunación antigripal de los niños mayores de 6 meses no incluidos en grupos de riesgo es una medida recomendable dado que esa práctica preventiva proporciona al niño protección individual y favorece la protección familiar y comunitaria <sup>186</sup>. La vacunación infantil frente a la gripe puede ser una de las medidas más efectivas para reducir la carga global de la enfermedad no solo en los niños, sino también en los adultos, especialmente en aquellos de edad avanzada que responden menos eficazmente a la vacunación. Es conocido que los niños en edad escolar son los principales diseminadores de la gripe <sup>187</sup> y varios estudios han demostrado la reducción de la morbimortalidad en las personas mayores mediante la vacunación antigripal infantil <sup>188,189,190</sup>. Por otra parte, existe evidencia de la gran repercusión social y económica de la carga de la enfermedad en el niño <sup>191</sup>.



## Vacunas disponibles

En esta temporada se comercializarán siete preparados diferentes de vacunas aprobadas en España, de las cuales cinco están autorizados para su uso en niños. En la [tabla 7](#) se relacionan todas las vacunas antigripales disponibles para menores de 18 años comercializadas actualmente en España para la temporada 2022-2023. Todas estas vacunas cumplen en su composición con la recomendación de la OMS para el hemisferio norte <sup>192</sup>.



## Seguridad

Las vacunas antigripales tienen un perfil de seguridad elevado, como así lo demuestran numerosos estudios, alguno realizado en nuestro país <sup>193</sup> y por ello el balance riesgo-beneficio es netamente favorable. El efecto adverso más frecuente es la reacción local, con una frecuencia variable según diferentes trabajos, que oscila entre el 5-20 % de casos y no requieren atención médica <sup>194</sup>. La fiebre tras la vacunación en niños menores de 2 años se puede encontrar entre el 5,5 y el 14 % <sup>193,195</sup>. Se pueden administrar si fuera preciso con el resto de las vacunas de calendario <sup>196</sup>. En el caso de la vacuna intranasal, si se necesitara administrar otra vacuna parenteral de virus vivos, se puede hacer con cualquier intervalo. Se estima que el riesgo de desarrollar un síndrome de Guillain-Barré por una infección gripal es sustancialmente mayor que por la vacunación <sup>197</sup>. En la actualidad, ninguna de las vacunas antigripales comercializadas se asocia a un incremento del riesgo de narcolepsia <sup>198</sup>.



## Recomendaciones

El CAV-AEP recomienda la vacunación antigripal infantil universal de los niños mayores de 6 meses y hasta los 59 meses por cuanto es una medida preventiva que proporciona al niño protección individual y favorece la protección familiar y comunitaria tal y como propone la OMS <sup>177</sup>. Asimismo, recomienda extremar los esfuerzos para vacunar y alcanzar elevadas coberturas de todos los niños mayores de 6 meses (cualquiera que fuera su edad) incluidos en los grupos de riesgo <sup>186</sup> y a sus contactos, si así estuviese contemplado.



<b>TABLA 7</b>					
<b>Vacunas frente a la gripe disponibles en España para uso pediátrico en la temporada 2022-2023</b>					
<b>Preparado (fabricante)</b>	<b>Cepas virales</b>	<b>Tipo de vacuna</b>	<b>Edad</b>	<b>Posología</b>	<b>Vía</b>
Flucelvax Tetra (Seqirus)	Tetraivalente (cultivo celular)	Inactivada	≥2 años	0,5 ml	IM

TABLA 7

## Vacunas frente a la gripe disponibles en España para uso pediátrico en la temporada 2022-2023

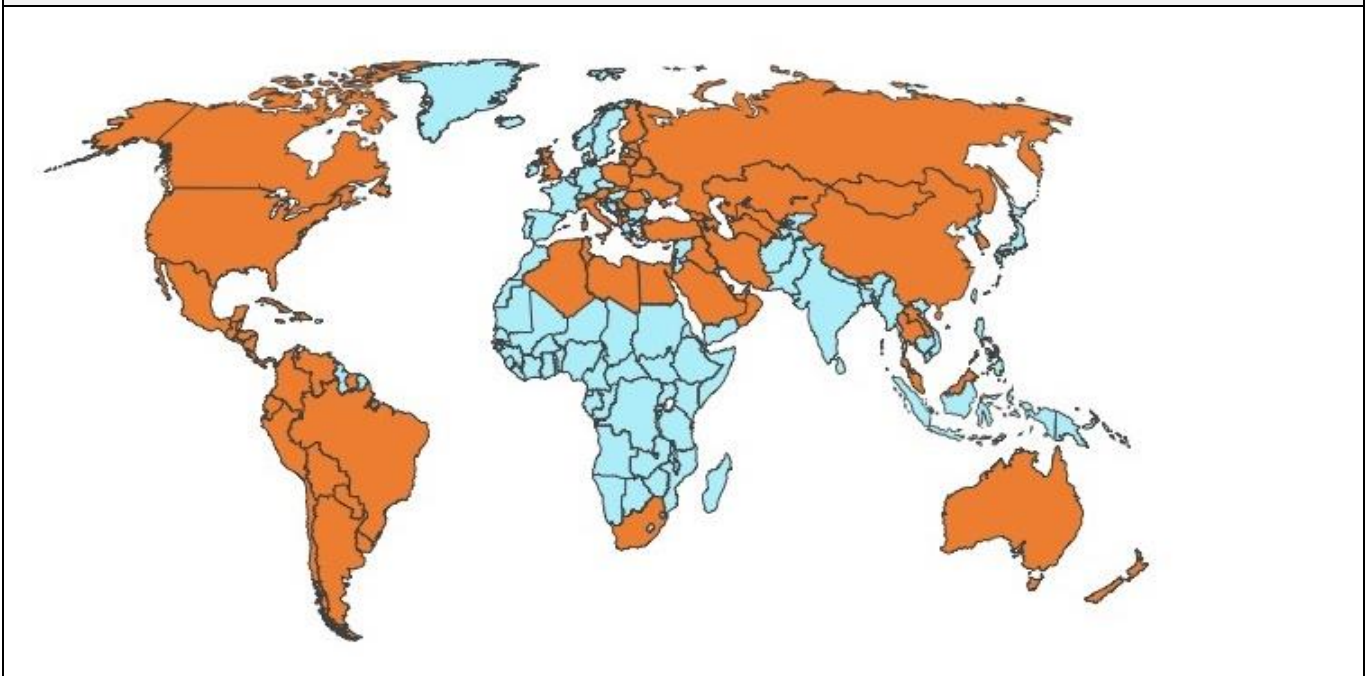
Preparado (fabricante)	Cepas virales	Tipo de vacuna	Edad	Posología	Vía
Fluarix Tetra (GSK)	Tetraivalente (cultivo huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM
Influvac Tetra (Mylan)	Tetraivalente (cultivo huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM/SC
Vaxigrip Tetra (Sanofi)	Tetraivalente (cultivo huevo)	Inactivada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


La dosificación recomendada por el Ministerio de Sanidad con todas las vacunas inactivadas es de 0,5 ml



FIGURA 3

## Países con programa de vacunación anual frente a la gripe en niños



 Países con vacunación universal

Fuente: WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. Consultado 30 de diciembre de 2022



## Bibliografía

- <sup>175</sup> Lafond KE, *et al.* Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med.* 2016;13:e1001977.
- <sup>176</sup> Antonova EN, *et al.* Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health.* 2012;12:968.
- <sup>177</sup> WHO. [Vaccines against influenza. WHO position paper - November 2012](#) (consultado 30/dic/2022).
- <sup>178</sup> WHO. [SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim guidance. 21 September 2020](#) (consultado 30/dic/2022).
- <sup>179</sup> Álvarez García FJ, *et al.* Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones 2022. *An Pediatr (Barc).* 2022;96:59.e1-10.
- <sup>180</sup> Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [Recomendaciones de vacunación frente a la gripe en población infantil de 6 a 59 meses.](#) Octubre 2022 (consultado 30/dic/2022).
- <sup>181</sup> Centers for Disease Control and Prevention. [Influenza-associated pediatric mortality](#) (consultado 30/dic/2022).
- <sup>182</sup> Centro Nacional de Epidemiología, CNE. Instituto de Salud Carlos III. [Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020](#) (Desde la semana 40/2019 hasta la semana 20/2020) (consultado 30/dic/2022).
- <sup>183</sup> SIVIRA. Sistema de vigilancia de infección respiratoria aguda. [Temporada 2022-2023. N.º 106 noviembre de 2022](#) (consultado 30/dic/2022).
- <sup>184</sup> Jefferson T, *et al.* Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD004879.
- <sup>185</sup> [DRIVE-WP7-IVE REPORT, Season 2021/22. D7.9](#) (consultado 30/dic/2022).
- <sup>186</sup> Comité Asesor de Vacunas de la AEP. [Recomendaciones de vacunación frente a la gripe 2022-2023](#) (consultado 30/dic/2022).
- <sup>187</sup> Poehling KA, *et al.* The burden of influenza in young children, 2004-2009. *Pediatrics.* 2013;131:207-16.
- <sup>188</sup> Sugaya N, *et al.* Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis.* 2005;41:939-47.
- <sup>189</sup> Cohen SA, *et al.* Influenza vaccination in young children reduces influenza-associated hospitalizations in older adults, 2002-2006. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:327-32
- <sup>190</sup> Loeb M, *et al.* Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA.* 2010;303:943-50
- <sup>191</sup> Villani L, *et al.* Seasonal influenza in children: Costs for the health system and society in Europe. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16:820-31.
- <sup>192</sup> WHO. [Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2022- 2023 northern hemisphere influenza season.](#) 25 February 2022 (consultado 30/dic/2022).
- <sup>193</sup> Alguacil-Ramos AM, *et al.* Seguridad de las vacunas antigripales en grupos de riesgo: análisis de las sospechas de reacciones adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005 y 2011. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28:193-9.
- <sup>194</sup> Halsey NA, *et al.* The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine.* 2015;33(Suppl 5):F1-67.
- <sup>195</sup> Li-Kim-Moy J, *et al.* Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children. *Euro Surveill.* 2015;20:pii=21159.
- <sup>196</sup> Grohskopf LA, *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022-23 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2022;71:1-28.
- <sup>197</sup> Vellozzi C, *et al.* Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1149-55.

<sup>198</sup> Feltelius N, *et al.* A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009- 2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J Intern Med.* 2015;278:335-53.

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

### Recomendación 2023

2 dosis de SRP, la 1.<sup>a</sup> dosis a los 12 meses y la 2.<sup>a</sup> a los 3-4 años de edad (debería valorarse adelantar esta dosis a los 2 años para la corrección precoz de posibles fallos vacunales primarios). La segunda dosis puede administrarse en forma de tetravírica (SRPV). En caso necesario, un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas asegura una correcta inmunización.



### Situación epidemiológica actual

Pese a disponer de una vacuna altamente eficaz, la prevalencia de sarampión en la Región Europea de la OMS, pero es aun inaceptablemente alta, aunque prosigue su descenso. La carga global de parotiditis ha disminuido notablemente con la vacunación sistemática, produciéndose actualmente más de la mitad de los casos en adolescentes y adultos jóvenes, que han perdido la inmunidad con el paso del tiempo. En Europa, los casos confirmados de rubeola van en descenso en la mayoría de los países, aunque persisten ondas epidémicas en algunos de ellos. Para conseguir la eliminación, la OMS recomienda una cobertura superior al 95 % para, al menos una dosis de vacuna, objetivo que se alcanza en muchos países de UE/EEE, entre ellos, España, que permanece en la categoría de país libre de sarampión autóctono.

En 2021 en España se notificaron 2 casos de sarampión, 4 casos de rubeola (excluyendo rubeola congénita) y 1095 casos de parotiditis <sup>199</sup>.



### Sarampión

La gran eficacia de los programas de vacunación infantil ha conseguido disminuir los casos del orden del 95-99 % en la mayoría de los países del mundo. Al ser el hombre el único reservorio es una enfermedad erradicable. Sin embargo, desde 2010, se ha producido una importante reemergencia del sarampión en muchos países en las 6 regiones de la OMS, dejando lejos el objetivo planificado de conseguir la eliminación en 2020, plan que previamente estaba fijado para el año 2015.

Según datos mundiales publicados recientemente <sup>200</sup>, entre 2000 y 2016, la incidencia anual de esta enfermedad disminuyó un 88 %, de 145 a 18 casos por millón de habitantes. Luego, en 2019, cambió la tendencia y aumentó hasta 120 casos/millón <sup>201</sup>. Sin embargo, con la irrupción de la pandemia de la covid, disminuyó a 21 casos/millón en 2020 y a 17 casos/millón en 2021. Entre 2000 y 2021, el número anual de muertes por sarampión estimadas disminuyó un 83 %, de 761 000 a 128 000 cada año. En este periodo, se estima que la vacunación contra el sarampión evitó aproximadamente 56 millones de muertes en todo el mundo.

Se necesita una cobertura del 95 % o más con 2 dosis de la vacuna para crear inmunidad colectiva a fin de proteger a las comunidades y lograr y mantener la eliminación del sarampión. Globalmente, se está muy por debajo de esas cifras: solo el 81 % de los niños reciben su primera dosis de vacuna y solo el 71 % reciben la segunda. Estas son las tasas de cobertura mundial más bajas de la primera dosis de vacunación contra el sarampión desde 2008, aunque la cobertura varía según el país.

Por otro lado, las coberturas vacunales frente al sarampión en España son notablemente insuficientes <sup>142</sup>, a pesar de que la cifra correspondiente a la primera dosis a nivel nacional cumple el objetivo del 95 %, que señala el Plan estratégico para la eliminación del sarampión y la rubeola en España de enero de 2021 <sup>202</sup>. Concretamente, la cobertura de la primera dosis a nivel nacional es del 95,4 %, si bien en un 23,5% de la población española (Baleares, Cataluña y País Vasco) se situaba entre el 84 y el 91 %, muy lejos del objetivo; la cobertura de la segunda dosis a nivel nacional es del 91,2 %, muy por debajo del objetivo del 95 %. Solo cuatro comunidades (Andalucía, Cantabria, Castilla y León y Murcia) cumplen con el objetivo.



## Rubeola

---

Según datos de la OMS, la vacuna contra la rubeola se introdujo en 173 estados miembros a finales de 2021, y la cobertura mundial se estimó en un 66 %<sup>36</sup>.

En 2018, la eliminación, es decir, la interrupción de la transmisión endémica, al menos, durante 12 meses, se ha alcanzado y verificado, manteniendo el estatus de eliminación durante 36 meses, en 81 países, de los cuales, la gran mayoría se encuentran en América (35 de 35 países) y en Europa (39 de 53 países)<sup>203</sup>.

En Europa, los casos confirmados de rubeola van en descenso en la mayoría de los países de la Unión Europea, aunque persisten ondas epidémicas en algunos de ellos, sobre todo Polonia, que concentra el 70 % de los casos comunicados. Entre marzo de 2019 y febrero de 2020 se han declarado en los países de los ECDC 376 casos (0,2 casos/millón), siendo los países de mayor incidencia Polonia, Alemania e Italia. Recientemente se han publicado los casos en Europa entre febrero de 2020 y enero de 2021 con 99 casos, destacando Polonia (67) y Alemania (17)<sup>204</sup>.

En España, desde el año 2013 los casos son esporádicos, habiendo desaparecido el patrón estacional. Desde 2019 se han notificado 15 casos, solo 3 confirmados por laboratorio, todos en Aragón y en no vacunados<sup>199</sup>. En 2020 y 2021 no hubo casos. Además, no se ha notificado ningún caso de rubeola congénita desde 2014.

En cualquier caso, el número de casos notificados ha disminuido en un 97 % después de la introducción de las campañas de vacunación<sup>205</sup>, de tal manera que mientras que anteriormente el objetivo principal de la vacunación contra la rubeola era prevenir los casos de síndrome de rubeola congénita inmunizando a las niñas antes de la edad fértil, ahora se considera que esto se puede lograr más fácilmente mediante la vacunación infantil universal, que eventualmente también puede eliminar las infecciones por rubeola<sup>205</sup>.



## Parotiditis

---

La vacuna frente a la parotiditis ya ha sido introducida en 123 estados miembros de la OMS<sup>36</sup>. Aunque la parotiditis se controló inicialmente con éxito mediante la vacunación en países de alto IDH, comenzaron a producirse brotes esporádicos de parotiditis en todo el mundo<sup>205</sup>, de manera que cómo prevenir y controlar los brotes de parotiditis se ha convertido en un nuevo problema de Salud Pública.

En España, la mayor parte de los casos de parotiditis declarados corresponden a individuos de más de 15 años, no vacunados o vacunados entre 1993 y 1999 con una vacuna SRP cuyo componente antiparotiditis, la cepa Rubini, resultó escasamente inmunógena<sup>10,11</sup>. En la actualidad la cepa Jeryl Lynn, es la incluida en la vacuna. En 2021 se declararon 1095 casos frente a 6359 que se declararon en 2020, 5 veces menos que en la temporada anterior<sup>199</sup>. En la semana 47 de 2022, con datos provisionales, se han declarado 1783 casos.

En Europa, 28 países de la UE en 2018 declararon 11 312 casos (2,6 por 100 000), siendo los países con más casos España con 5423, Polonia con 1585, Reino Unido con 1189 e Italia 777, con brotes nuevos o continuos en estos países durante la primera mitad del año responsables de la mayoría de los casos, representando el 79 % de todos los casos<sup>206</sup>. La hospitalización o las complicaciones fueron raras (4,5 % y 6,5%, respectivamente). No se informaron fallecimientos por esta causa.

Por otra parte, desde el año 2005 circula el genotipo G1 de forma mayoritaria, hecho que puede contribuir a explicar que exista circulación viral a pesar de las altas coberturas de vacunación.



## Vacuna triple vírica y tetravírica

---

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

Están indicadas a partir del año de vida, pero autorizadas a partir de los 9 meses, si se requiere una protección más temprana.

Se recomienda administrar la primera dosis a los 12 meses con triple vírica y la 2.<sup>a</sup> dosis a los 3-4 años en forma de vacuna tetravírica, aunque debería valorarse adelantar esta dosis a los 2 años <sup>207</sup> para la corrección precoz de posibles fallos vacunales primarios, aumentar las coberturas vacunales y lograr una adecuada protección de grupo.

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

Se mantiene la recomendación de administrar por separado (SRP y V) en la primera dosis de la pauta en lactantes menores de 2 años por el incremento de riesgo de convulsiones febriles <sup>208</sup>. Si a un niño se le administra inadvertidamente la vacuna tetravírica (SRPV) como la primera dosis de la vacuna que contiene SRP, no es necesario repetir esa dosis que contiene SRP, a menos que se administre a los 11 meses de edad.

El Ministerio de Sanidad a propuesta del CAV-AEP considera válida una primera dosis de vacuna triple vírica administrada erróneamente o por calendario de vacunación de otros países o por viajes a países epidémicos a lactantes durante las 4 semanas precedentes a los 12 meses, cuando le correspondería por calendario <sup>209</sup>. Estudios propios <sup>210</sup> y de países de nuestro entorno <sup>211,212,213,214,215,216</sup> con una epidemiología comparable, han certificado la menor concentración y más rápida evanescencia de los anticuerpos maternos específicos en los hijos de mujeres vacunadas -casi en su totalidad en nuestro medio-, que en los de madres que padecieron las enfermedades naturales, comportando una precoz declinación de su potencial interferencia con la respuesta vacunal y validando la eficacia protectora de la vacuna a los 11 meses de vida, lo que hace innecesaria su repetición para asegurar la vacunación.

Por otro lado, a la vista de que en algunas comunidades autónomas la cobertura de la segunda dosis de TV se ha resentido con la pandemia, y los estragos que podría causar el sarampión con 1,5 millones de susceptibles en España (según la encuesta de seroprevalencia de 2020) <sup>11</sup>, sería deseable que la tendencia futura fuera hacia la administración de la segunda dosis en el segundo año de vida, como vienen realizando nuestros países vecinos: Alemania (11-14 meses primera dosis, 15-23 segunda), Austria (10-13 meses primera dosis, segunda a partir de 14 meses), Reino Unido (12-13 meses primera dosis, 18 meses segunda) y Suiza (9 y 12 meses respectivamente).



## Bibliografía

---

- <sup>199</sup> Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. [Informe Semanal de Vigilancia N.º 4 del año 2022](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>200</sup> Minta AA, *et al.* Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:1489-95.
- <sup>201</sup> Paules CI, *et al.* Measles in 2019 - Going Backward. *N Engl J Med.* 2019;380:2185-7.
- <sup>202</sup> Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, CISNS. [Plan estratégico para la eliminación del sarampión y la rubeola en España](#). Ministerio de Sanidad. Enero 2021 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>203</sup> O'Connor P, *et al.* Progress Toward Rubella Elimination - World Health Organization European Region, 2005-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:833-9.
- <sup>204</sup> ECDC. [Monthly measles and rubella monitoring reports](#). En: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>205</sup> Kauffmann F, *et al.* Measles, mumps, rubella prevention: how can we do better? *Expert Rev Vaccines.* 2021;20:811-26.
- <sup>206</sup> ECDC. [Mumps annual epidemiological reports](#). En: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>207</sup> Lacy J, *et al.* Impact of an accelerated measles-mumps-rubella (MMR) vaccine schedule on vaccine coverage: An ecological study among London children, 2012-2018. *Vaccine.* 2022;40:444-9.
- <sup>208</sup> Ma SJ, *et al.* Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2015;33(31):3636-49.
- <sup>209</sup> CAV-AEP, 11 de mayo de 2022. [Sarampión \(vacuna triple vírica\): la dosis administrada entre los 11 y los 12 meses en ciertas circunstancias es válida](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>210</sup> Cilleruelo MJ, *et al.* Duration of immunity to measles, rubella and mumps during the first year of life. *Vaccine.* 2019;37:4164-71.
- <sup>211</sup> Pawaskar M, *et al.* Use of M-M-R II outside of the routinely recommended age range - a systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18:1-7.
- <sup>212</sup> Nic Lochlainn LM, *et al.* Effect of measles vaccination in infants younger than 9 months on the immune response to subsequent measles vaccine doses: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:1246-54.
- <sup>213</sup> Kanakoudi-Tsakalidou F, *et al.* Humoral Immunity against Measles in Mother-Infant Pairs during the First Year of Life in Greece: A Cross-Sectional Study. *Vaccines (Basel).* 2021;9:143.
- <sup>214</sup> Xu J, *et al.* Effect of early measles vaccination on long-term protection: A systematic review. *Vaccine.* 2021;39:2929-37.
- <sup>215</sup> Bitzegeio J, *et al.* Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill.* 2019;24:1800529.
- <sup>216</sup> Brinkman ID, *et al.* Early Measles Vaccination During an Outbreak in the Netherlands: Short-Term and Long-Term Decreases in Antibody Responses Among Children Vaccinated Before 12 Months of Age. *J Infect Dis.* 2019;220:594-602.

## VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

### Recomendación 2023

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



La varicela constituye la expresión clínica de la infección primaria por el virus varicela-zóster (VVZ). Tras la infección inicial, el virus permanece latente en los ganglios de las raíces neurales posteriores, desde donde puede reactivarse y originar el herpes zóster (HZ) a cualquier edad. Es una enfermedad de distribución universal con un curso clínico habitualmente leve, aunque puede haber complicaciones potencialmente graves en un 10 % de los casos, sobre todo sobreinfecciones de la piel y tejidos blandos y en menor medida trastornos neurológicos y pulmonares. En ausencia de vacunación, la incidencia anual de varicela es prácticamente la misma que la cohorte de niños nacidos cada año <sup>217</sup>. Estudios de seroprevalencia realizados en el periodo prevacunacional indican que más del 95 % de los adolescentes y adultos han padecido la enfermedad, pero en los últimos años el número de casos se ha reducido drásticamente a medida que se ha extendido la vacunación <sup>218</sup>.

Las vacunas frente a la varicela son vacunas de virus vivos atenuados. Son muy inmunógenas y efectivas. En niños sanos, un mes después de la vacunación, se detectan anticuerpos protectores en el 85-89 % tras una dosis y  $\geq 99$  % después de la segunda dosis. En revisiones sistemáticas y metaanálisis de numerosos estudios se ha encontrado que la efectividad de una dosis de vacuna, en niños de 9 meses a 12 años, es del 81-83 % frente a cualquier forma de enfermedad y del 95-100 % frente a las formas moderadas y graves. Tras la segunda dosis, la efectividad frente a todas las formas de varicela se sitúa en el 92-95 % <sup>219</sup>. La vacunación sistemática frente al VVZ no solo previene la varicela, también disminuye la incidencia de brotes, reduce el riesgo de transmisión de la enfermedad y la incidencia de zóster en niños y adultos. Asimismo, genera una protección de grupo que protege a los niños que no han iniciado la vacunación y a adultos no vacunados. Como profilaxis posexposición, una dosis administrada entre los 3-5 días tras la exposición previene el 79-100 % de las formas moderadas-graves, aunque es muy variable (9-93 %) frente a cualquier forma de varicela <sup>220</sup>.

Estudios a largo plazo demuestran que la protección con una sola dosis de vacuna disminuye con el tiempo, y, de hecho, la tasa de fallos vacunales es 2,6 veces mayor 5 años después de la vacunación, comparado con los que se producen en los primeros 5 años. De ahí la necesidad de usar pautas de 2 dosis de vacuna, pues con una sola dosis se comunican casos y brotes incluso en grupos con cobertura de vacunación elevada <sup>221</sup>.

La duración de la inmunidad tras la vacunación no está bien establecida, y además puede estar condicionada por la circulación del virus de forma salvaje en la población produciéndose refuerzos externos. Los estudios llevados a cabo en EE. UU., donde disponen de una experiencia de vacunación de más de 25 años formando parte de los programas de inmunización desde 1996 con una dosis, y desde 2007 con dos dosis, constatan una efectividad del 92 % con elevado impacto en términos de mortalidad, una reducción del 94 % en comparación con la era prevacunacional y del 97 % tras la implementación de la segunda dosis <sup>222</sup>. Igualmente, comprueban que la protección de la vacunación con dos dosis se mantiene 14-15 años después <sup>223</sup>. Recientemente se han publicado también los resultados de un estudio europeo de la respuesta inmune y la eficacia de la vacuna 10 años después de su administración que indican persistencia de protección, al menos, durante 10 años en el 98 % de los casos <sup>224</sup>.

El intervalo óptimo entre dosis no está claramente definido. Las fichas técnicas recomiendan un intervalo mínimo de 4 semanas entre las dosis para las vacunas monocomponentes y de 4 semanas a 3 meses para las vacunas tetravíricas (3 meses mínimo cuando, eventualmente, la primera dosis de triple vírica se administra antes de los 12 meses de edad) <sup>110</sup>. Los intervalos cortos entre las dos dosis (1-3 meses) parecen ser más eficaces que los largos para prevenir fallos vacunales primarios y casos de varicela en vacunados (*breakthrough*). Sin embargo, el momento óptimo de administración de la segunda dosis depende de varios factores entre los que se incluyen la

cobertura vacunal, la circulación del virus y los programas nacionales de vacunación, y este último factor es una decisión más política que científica <sup>225</sup>.

En España están disponibles dos vacunas de varicela monocomponentes (V) (Varilrix y Varivax) y una vacuna combinada con triple vírica (SRPV) (ProQuad). Existe otra vacuna tetravalente, Priorix-tetra, no comercializada en nuestro país. Las vacunas SRPV tienen un perfil de efectividad y seguridad similar a la vacunación simultánea con las vacunas SRP y V por separado. La administración de la primera dosis con la vacuna SRPV se asocia a un mayor riesgo de convulsiones febriles <sup>226</sup>, por lo que la dosis inicial cuando se administra antes de los dos años de edad se recomienda realizarla con vacuna monocomponente.

En 2016 se incluyó la vacunación frente a la varicela en el calendario recomendado por el Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad con una pauta de dos dosis, a los 12-15 meses y 3-4 años y vacunación de rescate a los susceptibles a los 12 años. La segunda dosis se administra con SRPV en 10 CC. AA. <sup>227</sup>.

Actualmente, solo 13 países europeos (Alemania, Andorra, Austria, Chipre, Finlandia, Grecia, Hungría, Islandia, Italia, Letonia, Luxemburgo y República Checa, además de España) ofrecen la vacunación universal con 2 dosis, incluido el rescate en adolescentes y grupos de riesgo. En 9 de estos países (Alemania, Austria, Finlandia, Grecia, Hungría, Italia, Letonia, Luxemburgo, Chipre y España) la vacunación forma parte del programa nacional de inmunización. En los demás países se vacuna a los adolescentes (Bélgica), a grupos de riesgo (Reino Unido) o bien no hacen ninguna recomendación al respecto. En Italia, Hungría y Letonia tiene el carácter de obligatoria. Otros países continúan vigilando el impacto de la enfermedad como paso previo a la toma en consideración de la oportunidad de la vacunación infantil <sup>228</sup>. Fuera de Europa, se ha incorporado también la vacunación frente a la varicela en los calendarios de muchos países en del mundo como han sido Argentina, Brasil, Colombia, México, Canadá, EE. UU., Japón, Australia.

Un tema de gran interés ha sido el posible desplazamiento de la varicela a edades más avanzadas y el aumento del HZ en la población adulta. Sin embargo, con la experiencia acumulada hasta ahora en diversos países, estos fenómenos no se han constatado <sup>229</sup>. Se han analizado diferentes modelos en los que se contemplan los distintos escenarios de reactivación del virus de forma endógena o exógena, y en ellos se demuestra el carácter protector de la vacunación para el desarrollo posterior de un HZ, siendo menos frecuente su aparición en personas vacunadas y cuando el esquema se realiza con dos dosis de vacuna <sup>230</sup>. También existen estudios que muestran que la incidencia de HZ en niños vacunados de varicela es inferior a la incidencia tras la infección natural <sup>231</sup>. Hasta la fecha, no existe evidencia concluyente de que la vacunación contra la varicela tenga un impacto sustancial a nivel de población sobre el HZ en grupos de edad no vacunados <sup>232</sup>. En España se ha publicado recientemente un estudio con los últimos datos recogidos de HZ, comprobándose un incremento de casos en población adulta, especialmente por encima de los 55 años, no relacionado con la vacunación frente a la varicela. Consideran los autores que los cambios demográficos y la incorporación de la vacunación hacen necesario mantener una vigilancia epidemiológica estrecha <sup>233</sup>.

La vacuna frente al HZ en el adulto es, junto con la vacunación de la varicela, una medida de protección mayor en una población cada vez más envejecida <sup>229</sup>. En un futuro cercano gracias a toda la investigación llevada a cabo, podremos contar con nuevas vacunas cada vez más seguras e inmunógenas y conseguir con ello la mayor protección frente a una enfermedad altamente contagiosa como es la varicela.

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





## Bibliografía

---

- <sup>217</sup> Huang J, *et al.* The global disease burden of varicella-zoster virus infection from 1990 to 2019. *J Med Virol.* 2022;94:2736-46.
- <sup>218</sup> Marin M, *et al.* Monitoring Varicella Vaccine Impact on Varicella Incidence in the United States: Surveillance Challenges and Changing Epidemiology, 1995-2019. *J Infect Dis.* 2022;226 (Supplement-4):S392-9.
- <sup>219</sup> Di Pietrantonj C, *et al.* Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11:CD004407.
- <sup>220</sup> Chen D, *et al.* Effectiveness of varicella vaccine as post-exposure prophylaxis: a meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:5316-24.
- <sup>221</sup> Shapiro E, *et al.* The Effectiveness of Varicella Vaccine: 25 Years of Postlicensure Experience in the United States. *J Infect Dis.* 2022;226(Supplement-4):S425-30.
- <sup>222</sup> CAV-AEP, 12 de diciembre de 2022. [Vacuna de la varicela: ¡feliz 25 cumpleaños!](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>223</sup> Elam-Evans LD, *et al.* Celebrating 25 Years of Varicella Vaccination Coverage for Children and Adolescents in the United States: A Success Story. *J Infect Dis.* 2022;226 (Supplement-4):S416-24.
- <sup>224</sup> Prymula R, *et al.* Ten-year follow-up on efficacy, immunogenicity, and safety of two doses of a combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent varicella vaccine: Results from five East European countries. *Vaccine.* 2021;39:2643-51.
- <sup>225</sup> Rafferty E, *et al.* Seeking the optimal schedule for chickenpox vaccination in Canada: Using an agent-based model to explore the impact of dose timing, coverage, and waning of immunity on disease outcomes. *Vaccine.* 2020;38:521-9.
- <sup>226</sup> Schäfer W, *et al.* Second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine (MMRV) and the risk of febrile convulsions. *Vaccine.* 2022;40:2168-72.
- <sup>227</sup> CAV-AEP. [Calendarios de Vacunación españoles](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>228</sup> ECDC. [Varicella vaccination in the European Union](#). Stockholm: ECDC; 2015 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>229</sup> Leung J, *et al.* The Impact of Universal Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence in the United States: Comparison of Birth Cohorts Preceding and Following Varicella Vaccination Program Launch. *J Infect Dis.* 2022;226 (Supplement-4):S470-7.
- <sup>230</sup> Widgren K, *et al.* Modelling varicella vaccination - What does a lack of surge in herpes zoster incidence tell us about exogenous boosting? *Vaccine.* 2022;40:673-81.
- <sup>231</sup> Weinmann S, *et al.* Incidence of herpes zoster among varicella-vaccinated children, by number of vaccine doses and simultaneous administration of measles, mumps, and rubella vaccine. *Vaccine.* 2020;38:5880-4.
- <sup>232</sup> Harpaz R, *et al.* The epidemiology of herpes zoster in the United States during the era of varicella and herpes zoster vaccines: changing patterns among children. *Clin Infect Dis.* 2019;69:345-7.
- <sup>233</sup> Masa J, *et al.* Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2021;95:e202106088.

## VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-CoV-2

### Recomendación 2023

Se recomienda la vacunación de todos los niños mayores de 5 años enfatizando la importancia de completar la pauta vacunal en todos aquellos que no la han completado, o de llevarla a cabo en los que no la han iniciado. Así mismo se recomienda la vacunación de los niños de 6-59 meses con riesgo de covid grave. Todos los niños pertenecientes a estos grupos de riesgo deberían recibir un refuerzo estacional con una de las vacunas monovalentes o bivalentes (cepa original/variante ómicron BA.4-5) de ARNm. Estas recomendaciones se revisarán periódicamente para adaptarlas a los cambios epidemiológicos.



### Introducción

El advenimiento de la variante y subvariantes ómicron, ha originado cambios notables en la pandemia de la covid, tanto en adultos como en niños. En España, se ha acompañado de un fuerte incremento de casos en los niños, particularmente en los de 5-11 años. Desde entonces, un gran número de niños -probablemente la mayoría de ellos- debe haberse infectado, aunque no se conoce ni siquiera aproximadamente el número de niños que ha sufrido la infección.

Algo más precisos son los datos sobre las formas graves de la infección. Según datos del ISCIII <sup>234</sup>, desde el 28/3/2022 hasta el 2 de diciembre de 2022, se han producido, en niños de hasta 19 años de edad, 4576 hospitalizaciones (de ellas, 2949 corresponden a niños de menos de 5 años de edad), 153 ingresos en UCI (93 en menores de 5 años) y 10 fallecimientos (3 en menores de 5 años).

La causa más frecuente de ingreso en UCI asociada a la covid en los niños ha sido, hasta ahora, el síndrome multiinflamatorio sistémico pediátrico (SIMP). Sin embargo, la frecuencia de esta complicación, durante el periodo de circulación de las variantes ómicron se ha reducido más de un 90 % <sup>235,236</sup>, disminuyendo también, aparentemente, su gravedad <sup>235</sup>. No se sabe si estos fenómenos se deben a una disminución de la capacidad de la cepa ómicron para producir SIMP o a la protección poblacional en los niños, como consecuencia de la vacunación o de las infecciones naturales.

El fenómeno del *long-covid* o síndrome poscovid, que supone una carga significativa de enfermedad en el adulto, es menos frecuente y grave en los niños. La mayoría de los estudios de casos y controles muestran que la frecuencia de síntomas persistentes en los niños es casi siempre inferior al 5 % <sup>237,238</sup> y suelen desaparecer en 1-3 meses <sup>237</sup>. Además, en muchos niños los síntomas persistentes se deben más a los cambios sociales ocurridos durante la pandemia que a la propia infección *per se*, ya que su prevalencia es similar (o levemente inferior) en los niños no infectados que en los infectados <sup>237,238,239</sup>. Por último, la frecuencia de *long-covid* se ha reducido entre el 50 y el 90 % en el periodo de circulación de la cepa ómicron con respecto a la variante delta <sup>240</sup>.



### Las vacunas frente a la covid

La evolución del SARS-CoV-2 hacia la variante ómicron y subvariantes, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.5, XBB, BQ.11, y BA.2.75.2, le ha hecho capaz de escapar a la acción de los anticuerpos neutralizantes inducidos por las vacunas o por la infección <sup>241</sup>, lo que ha acarreado una pérdida de efectividad vacunal frente a la infección, tanto en los adultos <sup>242,243,244</sup> como en los niños en los que puede llegar a ser menor del 20 %, e incluso perderse totalmente en solo 2-3 meses <sup>245,246,247,248,249,250</sup>. Sin embargo, pese a la pérdida de la efectividad frente a la infección, la protección frente a la enfermedad grave sigue siendo muy alta <sup>242,243,244, 245,247,249</sup>.



## Las vacunas frente a la covid en los niños

---

Las únicas vacunas aprobadas en los niños en nuestro país son las vacunas basadas en el ARNm, Comirnaty (Pfizer/BionTech) y Spikevax (Moderna). A partir de los 12 años, se utilizan las mismas formulaciones que en el adulto, mientras que la vacunas para los niños contienen menor cantidad de ARNm ([tabla 8](#)).

La licencia de las vacunas Comirnaty y Spikevax para su uso en adolescentes se basó en sendos ensayos clínicos que mostraron una eficacia del 100 % <sup>251,252</sup>.

El preparado Comirnaty para niños de 5-11 años contiene 10 µg del ARNm (un tercio de la cantidad de Comirnaty de adolescentes y adultos). La autorización de la vacuna se basó en los datos de un ensayo clínico, que demostró una inmunogenicidad similar a la de los niños mayores vacunados, con una efectividad resultante frente a covid del 90,7 % <sup>253</sup>.

La formulación de Spikevax para niños de 6-11 años, que contiene 50 µg de ARNm, también ha sido aprobada tras los resultados del estudio KidCove, que demostró una inmunogenicidad igual o superior a la de los adultos jóvenes. La eficacia fue del 88 % frente a la covid <sup>254</sup>.

El 17 de junio de 2022, la FDA autorizó las vacunas de Pfizer/BioNTech (Comirnaty) para niños de 6 meses a 4 años de edad y las vacunas de Moderna desde los 6 meses a los 5 años.

La formulación de vacuna de Pfizer/BioNTech para niños de 6 meses a 4 años contiene 3 µg de ARNm y la serie primaria de inmunización consta de tres dosis ([tabla 9](#)). A fecha del 23 de agosto de 2022, según datos de la compañía Pfizer, la eficacia global de la vacuna fue del 73 % y por encima del 70 % en los grupos de 6-23 meses y de 2-4 años <sup>255</sup>. Durante esta fase del estudio la mayoría de las variantes secuenciadas de SARS-CoV-2 fueron ómicron BA.2, BA.4 y BA.5.

La vacuna Spikevax (Moderna) para niños de 6 meses a 5 años contiene 25 µg de ARNm. Su inmunogenicidad es igual o superior a la de los adultos, y su eficacia frente a la infección fue del 50,6 % en los niños de 6-23 meses y del 36,8 % en los de 2-5 años, durante un periodo en que la circulación de la cepa ómicron fue predominante <sup>256</sup>.

Posteriormente, el 19-10-2022, la EMA ha recomendado que se apruebe el uso de estas vacunas para los niños a partir de los 6 meses de edad. La pauta de vacunación primaria Comirnaty consta de tres dosis (de 3 µg cada una); las dos primeras dosis se administran con tres semanas de diferencia, seguidas de una tercera dosis administrada, al menos, 8 semanas después de la segunda dosis. La pauta primaria de Spikevax consta de dos dosis (de 25 µg cada una), con cuatro semanas de diferencia.

Las últimas vacunas ARNm aprobadas frente a la covid han sido las bivalentes que contienen ARNm de la cepa original Wuhan y ARNm de las cepas ómicron ([tabla 8](#) y [tabla 9](#)). Solo están aprobadas como refuerzo y no para la primoinmunización.

La vacuna Comirnaty bivalente cepa original (15 µg) y variante ómicron BA.4-5 (15 µg) está indicada a partir de los 12 años de edad, mientras que la formulación que contiene 5 µg de la cepa original y 5 de la variante ómicron BA.4-5 está indicada solo como refuerzo en los niños de 5-11 años que hayan completado la inmunización primaria.

La vacuna bivalente Spikevax, que contiene 50 µg de la cepa original y de la cepa BA.4.5 sólo está indicada a partir de los 12 años de edad, también como refuerzo.



## Efectos secundarios

---

Las vacunas frente a la covid, en general, y las basadas en ARNm en particular, son extraordinariamente seguras. Los efectos secundarios más frecuentes en los niños y adolescentes son locales, como el dolor en el sitio de la inyección, eritema y tumefacción. Los síntomas generales son poco frecuentes y consisten en fiebre, cefalea, cansancio y mialgias. En los ensayos clínicos, tanto los efectos secundarios locales como los generales aparecen con una frecuencia solo algo superior en los niños vacunados que en los que han recibido placebo. En general, los efectos secundarios son más frecuentes tras la segunda que tras la primera dosis.

Tras el uso en la vida real, se ha detectado la miocarditis asociada a las vacunas ARNm, un efecto secundario muy infrecuente <sup>257,258</sup> que generalmente aparece en los siguientes 2 días a la vacunación, sobre todo tras la segunda dosis y más en jóvenes varones de 15-25 años.

Los datos más completos sobre los efectos secundarios de las vacunas ARNm en los niños provienen de un análisis realizado por el ACIP de los CDC, en enero de 2022, tras casi 38 millones de dosis administradas a niños de 5-17 años. La miocarditis fue un raro evento, más frecuente en varones tras la segunda dosis. Cuando coincidieron ambas condiciones, la incidencia por millón fue de 4,3, 45,7 y 70,2 para los grupos de 5-11 años, 12-15 y 16-17 años, respectivamente. En la mayoría de los casos, la evolución fue benigna con curación espontánea en 2-3 días <sup>259</sup>.



## Recomendaciones

---

El cambio en la epidemiología de la covid, con una más que probable mayoría infantil que ha padecido la enfermedad o ha sido vacunada, la rareza del SIMP y la naturaleza casi siempre leve de la enfermedad en los niños, todo ello unido a la normalización de las actividades lúdicas y educativas, y de las relaciones sociales en los niños, podrían indicar que un replanteamiento de las estrategias vacunales es necesario. Cualquier cambio en ellas debería tener en cuenta la dificultad para llevar a cabo la vacunación frente a la covid en los niños, como lo demuestran las bajas coberturas alcanzadas en los niños de 5-11 años (aun así, muy superiores a las del resto de países).

Sin embargo, aún persiste la incertidumbre de cómo se comportará la infección por SARS-CoV-2 en el futuro. Aunque se ha considerado que la fase pandémica de la enfermedad ha pasado y que estamos en una fase endémica, no se puede descartar con seguridad que el SARS-CoV-2 pueda sufrir nuevas mutaciones que le puedan volver más patógeno, aunque sea transitoriamente. Desde este punto de vista, sería deseable la consolidación de una potente protección poblacional.

Todas las variables anteriores han condicionado que no haya acuerdo unánime entre las diferentes agencias de salud y organismos sanitarios de los distintos países a la hora de hacer una recomendación de la vacunación de los niños frente a la covid.

La OMS recomienda que los niños sean vacunados siempre y cuando se haya asegurado la cobertura con dos dosis en todos los grupos considerados de alta prioridad por esta organización, y teniendo en cuenta las circunstancias epidemiológicas de cada país <sup>260</sup>.

Los CDC estadounidenses <sup>261</sup> y el Advisory Committee on Immunization Practices <sup>262</sup> recomiendan la vacunación frente a la covid para todos los niños a partir de los 6 meses de edad, con una pauta vacunal que depende de la vacuna utilizada ([tabla 9](#)). Cuando se usa Comirnaty, proponen que las dos primeras dosis sean de la vacuna monovalente y la tercera de la bivalente. Por otra parte, recomiendan que a los niños de 6 meses a 4 años que reciban la primoinmunización con Spikevax monovalente, se les administre una dosis de refuerzo de Spikevax bivalente, como mínimo 2 meses después de la última dosis de primoinmunización <sup>261</sup>. Estos mismos organismos recomiendan que se administre un refuerzo a partir de los 5 años de edad con una de las vacunas bivalentes (cepa original/variante ómicron BA.4-5). La formulación de Comirnaty bivalente solo está autorizada como refuerzo.

Las autoridades públicas de Canadá <sup>263</sup> recomiendan la vacunación de todos los niños frente a la covid y sugieren que se ofrezca la vacunación a todos los niños a partir de los 6 meses de edad.

En el caso de los niños de 6-24 meses inmunocomprometidos, el National Advisory Committee on Immunizations de Canadá recomienda añadir una dosis extra en la serie de primovacuna (4 dosis de primoinmunización para Comirnaty y 3 para Spikevax). Analizando las dificultades que podría entrañar una pauta de 4 dosis, recomienda, de forma discrecional, la pauta de inmunización con tres dosis con la vacuna Spikevax <sup>264</sup>.

El Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) <sup>265</sup> estima, por el contrario, que la vacunación frente a la covid de los niños de 5-11 años solo estaría indicada si pertenecen a grupos de riesgo o están en contacto domiciliario con adultos o niños que pertenezcan a esos grupos.

Las autoridades sanitarias de Dinamarca no recomiendan la vacunación de los niños de ninguna edad, salvo que tengan factores de riesgo, ya que estiman que el objetivo de la vacunación es evitar las hospitalizaciones y la enfermedad grave, ambas muy poco frecuentes en los niños. En Holanda, las autoridades sanitarias dejan la vacunación de los niños de 5 años a discreción de los padres.

Salvo los EE. UU. y Canadá, pocos países se han definido sobre la vacunación en niños de 6 meses a 5 años. El Standing Committee on Vaccination (STIKO) <sup>266</sup> en Alemania y el Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) en Australia <sup>267</sup> recomiendan la vacunación de 6 meses a 5 años solo a niños de riesgo (incluidos prematuros) o que conviven con personas de riesgo.

En España, el Ministerio de Sanidad <sup>268</sup>, recomienda la vacunación de toda la población infantil a partir de los 5 años de edad. En sus últimas instrucciones de inmunización, recomienda administrar un refuerzo a todas las personas vulnerables o con situaciones de riesgo. En el caso de los niños de riesgo mayores de 12 años, se recomienda para el refuerzo una de las vacunas bivalentes disponibles, que se administrarán, al menos, 5 meses después de completar la serie primaria. En los menores entre 5 y 11 años de edad con condiciones de riesgo se utilizará como dosis de recuerdo la vacuna monovalente Comirnaty en su formulación pediátrica de 10 µg.

Recientemente la CSP ha recomendado la vacunación de los niños de 6-59 meses de edad que pertenecen a grupos de muy alto riesgo con inmunodepresión elevada como <sup>269</sup>: trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por VIH con bajo recuento de CD4, algunas inmunodeficiencias primarias y ciertas terapias.

En los niños de 6-59 meses inmunodeprimidos (grupo 7 del Ministerio de Sanidad y personas que reciben inmunosupresores) se recomiendan una dosis extra en la inmunización primaria según una pauta vacunal de 0, 3, 8 y 8 semanas para Comirnaty y 0, 4 y 8 semanas para Spikevax.



## Recomendaciones del CAV-AEP

---

Se recomienda completar la vacunación en los niños de 5-11 años que estén parcialmente vacunados, y la vacunación completa en los que no la hayan iniciado.

Se recomienda vacunar frente a la covid a todos los niños de 6 meses a 5 años de edad con riesgo de padecer enfermedad grave ([tabla 10](#)), con las vacunas apropiadas a esta edad.

Todos los niños pertenecientes a grupos de riesgo deberán utilizar las vacunas monovalentes apropiadas y deberán recibir un refuerzo con una de las vacunas de ARNm bivalentes, adecuadas para su edad.



TABLA 8

## Vacunas frente a la covid de uso pediátrico aprobadas por la EMA

<b>Vacunas COVID-19 aprobadas por la EMA para uso pediátrico</b>						
Vacuna	Plataforma	Composición: variantes	Uso	6-59 meses	5-11 años	12-18 años
Comirnaty (BioNTech & Pfizer)	ARNm	Monovalente: original	Vacunación primaria	6 m - 4 años	5-11 años	Sí
			Refuerzo	-	5-11 años	Sí
		Bivalente: original + ómicron BA.4-5	Vacunación primaria	-	-	Sí
			Refuerzo	-	5-11 años	Sí
Spikevax (Moderna)	ARNm	Monovalente: original	Vacunación primaria	6 m - 5 años	6-11 años	Sí
			Refuerzo	-	6-11 años	Sí
		Bivalente: original + ómicron BA.4-5	Vacunación primaria	-	-	Sí
Refuerzo	-		-	Sí		
Nuvaxovid (Novavax)	Proteínas, adyuvada	Monovalente: original	Vacunación primaria	-	-	Sí
			Refuerzo	-	-	-

<http://vacunasaep.org/>  
@CAV\_AEP  
v.4 / 20 de diciembre de 2022



TABLA 9

## Recomendaciones de la FDA y los CDC sobre las vacunas covid

Vacuna	Edad	Número de dosis de la serie primaria	Segunda dosis	Tercera dosis	Refuerzo
Comirnaty monovalente variante original (3 µg) (Pfizer/BioNTech)	6 mes a 4 años	3 <sup>a</sup>	3-8 semanas de la primera dosis	Como parte de la serie primaria en todos los niños <sup>a</sup> . La tercera dosis puede ser de Comirnaty bivalente (cepa original Wuhan/variante ómicron BA.4-5 (FDA) ≥ 4-8 semanas de la segunda dosis	No está indicado
Comirnaty monovalente variante original (10 µg) (Pfizer/BioNTech)	5-11 años	2 <sup>b</sup>	3-8 semanas después de la primera	Como parte de la serie primaria de pacientes inmunocomprometidos Al menos, 4 semanas después de la segunda	<sup>c</sup> Comirnaty monovalente, como mínimo 5 meses después de la última dosis de

<b>TABLA 9</b>					
<b>Recomendaciones de la FDA y los CDC sobre las vacunas covid</b>					
<b>Vacuna</b>	<b>Edad</b>	<b>Número de dosis de la serie primaria</b>	<b>Segunda dosis</b>	<b>Tercera dosis</b>	<b>Refuerzo</b>
			dosis	dosis	primoinmunización, o alternativamente Comirnaty bivalente pediátrica, al menos, 2 meses después de la última dosis de primoinmunización o de haber recibido un refuerzo con la monovalente
Comirnaty monovalente variante original (30 µg) (Pfizer/BioNTech)	12-17 años	2 <sup>b</sup>	3-8 semanas después de la primera dosis	Como parte de la serie primaria de pacientes inmunocomprometidos  Al menos, 4 semanas después de la segunda dosis	<sup>c</sup> Al menos, 5 meses después de la última dosis de la serie primaria o alternativamente Comirnaty bivalente, al menos, 2 meses después de la última dosis de primoinmunización o de haber recibido un refuerzo con la monovalente
Comirnaty bivalente, variante original /variante ómicron BA.4-5 <sup>d</sup> (Pfizer/BioNTech). Indicada solo para refuerzo en niños de 5-11 años y para refuerzo o vacunación primaria en adolescentes ≥12 años	A partir de los 5 años <sup>d</sup>	Indicada solo para refuerzo			Cuando se administra como refuerzo, al menos, 2 meses después de completar la serie primaria o de haber recibido un refuerzo con vacuna Comirnaty monovalente
Spikevax	6 meses	2 <sup>b</sup>	4-8	Como parte de la serie	<sup>c</sup> Al menos, 5 meses

<b>TABLA 9</b>					
<b>Recomendaciones de la FDA y los CDC sobre las vacunas covid</b>					
<b>Vacuna</b>	<b>Edad</b>	<b>Número de dosis de la serie primaria</b>	<b>Segunda dosis</b>	<b>Tercera dosis</b>	<b>Refuerzo</b>
monovalente (25 µg) (Moderna)	a 5 años		semanas después de la primera dosis	primaria de pacientes inmunocomprometidos Al menos, 4 semanas después de la segunda dosis	después de la última dosis de la serie primaria Se recomienda un refuerzo único con Spikevax bivalente en todos los niños que han recibido dos dosis de Spikevax monovalente, al menos, 2 meses después de la serie primaria o de haber recibido un refuerzo monovalente
Spikevax monovalente (50 µg) (Moderna)	5-11 años	2 <sup>b</sup>	4-8 semanas después de la primera dosis	Como parte de la serie primaria de pacientes inmunocomprometidos Al menos, 4 semanas después de la segunda dosis	<sup>c</sup> Al menos 5 meses de la última dosis de la serie primaria El refuerzo puede hacerse con Spikevax bivalente administrada, al menos, 2 meses después de la serie primaria o de haber recibido un refuerzo monovalente
Spikevax monovalente (100 µg) (Moderna)	11-17 años	2 <sup>b</sup>	4-8 semanas después de la primera dosis	Como parte de la serie primaria de pacientes inmunocomprometidos Al menos, 4 semanas después de la segunda dosis	<sup>c</sup> Al menos, 5 meses después de la última dosis de la serie primaria El refuerzo puede hacerse con Spikevax bivalente, administrada, al menos, 2 meses después de la serie primaria o de haber



TABLA 9

## Recomendaciones de la FDA y los CDC sobre las vacunas covid

Vacuna	Edad	Número de dosis de la serie primaria	Segunda dosis	Tercera dosis	Refuerzo
					recibido un refuerzo monovalente con cualquier vacuna
Spikevax bivalente, cepa original/cepa variante BA.4-5. Indicada para refuerzo en niños de 5-11 años y para refuerzo o inmunización primaria a partir de los 12 años	A partir de los 12 años				Administrada al menos, 2 meses después de la serie primaria o de haber recibido un refuerzo monovalente con cualquier vacuna

<sup>a</sup> La inmunización primaria de los niños de 6-59 meses de edad con la vacuna Pfizer/BioNTech incluye tres dosis de la vacuna. La FDA y los CDC recomiendan que las dos primeras dosis sean de la vacuna monovalente y la tercera dosis de la vacuna bivalente pediátrica

<sup>b</sup> La serie primaria en los niños inmunocomprometidos deberá constar de 3 dosis

<sup>c</sup> Dosis de refuerzo  $\geq 5$  meses después de la finalización de la serie primaria. Con las vacunas bivalentes el plazo recomendado es  $\geq 2$  meses

<sup>d</sup> Para los niños de 5-11 años, se utiliza la vacuna bivalente cepa original (5  $\mu\text{g}$ ) / cepa ómicron BA.4-5 (5  $\mu\text{g}$ ); a partir de los 12 años se utiliza Comirnaty cepa original (15  $\mu\text{g}$ )/variante ómicron BA.4-5 (15  $\mu\text{g}$ )



**TABLA 10****Condiciones de riesgo de covid grave en niños de 6 meses a 5 años**

- Inmunodeprimidos (grupo 7 del Ministerio de Sanidad)
- Cardiopatías complejas
- Anomalías estructurales de la vía aérea o enfermedad pulmonar crónica
- Asma grave
- Mucoviscidosis o fibrosis quística de páncreas
- Enfermedades metabólicas o mitocondriales
- Enfermedades neurológicas o neuromusculares crónicas incluida parálisis cerebral y demencia
- Enfermedades renales crónicas
- Enfermedades hepáticas crónicas
- Síndrome de Down
- Obesidad

**Bibliografía**

<sup>234</sup> Instituto de Salud Carlos III. Gobierno de España. [Informe nº 157. Situación COVID-19 en España a 2 de diciembre de 2022](#). [consultado 30/dic/2022].

<sup>235</sup> Levy N, *et al.* Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA*. 2022;327:2452-4.

<sup>236</sup> Cohen JM, *et al.* Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with the Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2022 Jul 5:ciac553. doi: 10.1093/cid/ciac553. Online ahead of print.

<sup>237</sup> Borch L, *et al.* Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022;181:1597-607.

<sup>238</sup> Funk AL, *et al.* Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2223253.

<sup>239</sup> Behnood SA, *et al.* Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022;84:158-70.

<sup>240</sup> Antonelli M, *et al.* Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022;399:2263-4.

<sup>241</sup> Wang Q, *et al.* Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 *Nature*. 2022;608:603-8.

<sup>242</sup> McMenamin M, *et al.* Vaccine Effectiveness of Two and Three Doses of BNT162b2 and Coronavac Against COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1435-43.

<sup>243</sup> Altarawneh HN, *et al.* Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med*. 2022;387:21-34.

<sup>244</sup> Chemaitelly H, *et al.* Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nat Commun*. 2022;13:1-12.

- 
- <sup>245</sup> Price AM, *et al.* BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2022;386:1899-909.
- <sup>246</sup> Dorabawila V, *et al.* Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5-11 and 12-17 years in New York after the Emergence of the Omicron Variant. *JAMA.* 2022;327:2242-4.
- <sup>247</sup> Piché-Renaud PP, *et al.* Vaccine effectiveness of BNT162b2 against Omicron in children aged 5-11 years: A test-negative design. [SSRN. 2022, 1/ago. DOI: 10.2139/ssrn.4176388.](#)
- <sup>248</sup> Cohen-Stavi CH, *et al.* BNT162b2 Vaccine Effectiveness against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age *N Engl J Med.* 2022;387:227-36.
- <sup>249</sup> Tan S, *et al.* Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years. *N Engl J Med.* 2022;387:525-32.
- <sup>250</sup> Sacco C, *et al.* Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy: a retrospective analysis of January-April, 2022. *Lancet.* 2022;400:97-103.
- <sup>251</sup> Frenck RW, *et al.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385:239-50.
- <sup>252</sup> Ali K, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385:2241-51.
- <sup>253</sup> Walter EB, *et al.* Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;386:35-46.
- <sup>254</sup> Creech CB, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;386:2011-23.
- <sup>255</sup> BusinessWire. [Pfizer and BioNTech Announce Updated COVID-19 Vaccine Data Supporting Efficacy in Children 6 Months through 4 Years of Age](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>256</sup> Anderson EJ, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;387:1673-87.
- <sup>257</sup> Karlstad Ø, *et al.* SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7:600-12.
- <sup>258</sup> Oster ME, *et al.* Myocarditis Cases Reported after mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA.* 2022;327:331-40.
- <sup>259</sup> CDC. Advisory Committee on Immunization Practices. [COVID-19 vaccine safety updates. Primary series in children and adolescents ages 5-11 and 12-15 years, and booster doses in adolescents ages 16-24 years](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>260</sup> WHO. [Interim statement on COVID-19 vaccination for children.](#) 11 August 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>261</sup> CDC. [Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States.](#) Update 9 December 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>262</sup> CDC. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. ACIP Meeting. October, 20, 2022. [Recommendations from the Combined Immunization Schedule WG for the 2023 Immunization Schedules for Children/Adolescents and Adults](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>263</sup> Government of Canada. [Vaccines for children. COVID-19](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>264</sup> Government of Canada. National Advisory Committee on Immunizations: Statements and publications. [Recommendations on the use of Pfizer-BioNTech Comirnaty \(3 mcg\) COVID-19 vaccine in children 6 months to 4 years of age.](#) Publication Date: October 21, 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>265</sup> JCVI. GOV. UK. [JCVI statement on vaccination of children aged 5 to 11 years old](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>266</sup> STIKO. Robeert Koch Institute. Boletín epidemiológico 46/2022. [Resolución STIKO sobre la 23.ª actualización de la recomendación de vacunación contra el COVID-19. November 17, 2022](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>267</sup> ATAGI. Australian Government. [ATAGI recommendations on COVID-19 vaccine use in children aged 6 months to <5 years](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>268</sup> Ministerio de Sanidad, 18 de octubre de 2022. [Guía para personal sanitario sobre vacunación frente a COVID-19 en otoño](#)

[consultado 30/dic/2022].

<sup>269</sup> Ministerio de Sanidad. [Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño-invierno en España](#) [consultado 30/dic/2022].

## VACUNACIÓN FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

### Recomendación 2023

Se recomienda la vacunación universal frente al virus del papiloma humano (VPH) en ambos sexos, a los 10-12 años y preferentemente antes del inicio de las relaciones sexuales, para prevenir la enfermedad oncológica y la carga de la enfermedad no oncológica por VPH. Se recomienda también la vacunación de rescate y de las personas incluidas en grupos de riesgo. Esta medida ha demostrado una reducción en la carga de enfermedad asociada al VPH en mujeres y varones lo que fomenta la equidad de género y distribuye la responsabilidad de reducir la carga de enfermedad a ambos sexos por igual.



### Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) sigue siendo la causa necesaria de las verrugas anogenitales y el cáncer de cérvix y también está relacionado con otros tipos de cáncer que afectan a ambos sexos, como el anal y el de cabeza y cuello, y al sexo masculino, como el de pene<sup>270</sup>.

La introducción a nivel mundial en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes, hecho que en España ocurrió en 2007, supuso la segunda oportunidad de prevenir una patología oncológica con una vacuna, concepto ya iniciado con la vacuna de la hepatitis B en los años 90. Durante este período de más de 15 años, han sido muchas las evidencias que confirman lo esperado<sup>271</sup>.



### Recomendaciones actuales

El CAV-AEP no ha introducido cambios en sus recomendaciones sobre la vacunación sistemática y universal frente al VPH tanto en chicos como en chicas a los 10-12 años. Esta recomendación es a la que se dirigen todos los países que puedan acceder a esta vacunación. Estas recomendaciones están recogidas en años anteriores.

Así mismo, se recomienda que en España se utilice la vacuna VPH9 como vacuna preferente frente al VPH, por su mayor cobertura de genotipos, aunque el CAV-AEP está de acuerdo en utilizar el preparado elegido en cada una de las diferentes CC. AA. En la actualidad se utiliza VPH9 en todas, excepto en Cantabria y Ceuta. Durante 2022 Madrid (junio), Murcia (octubre) y Valencia (octubre) han sido las últimas que han iniciado la vacunación con VPH9. La posología de las 2 vacunas comercializadas en España se puede consultar en la [tabla 11](#)<sup>272</sup>.

Una novedad importante en nuestro país es la reciente recomendación de la CSP del Ministerio de Sanidad para incluir la vacunación frente al VPH también en varones en el calendario sistemático / financiado para el próximo año<sup>273</sup>. Algunas CC. AA. ya han iniciado (septiembre-octubre 2022) la vacunación frente al VPH en varones: Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia y Murcia. Y lo han anunciado de forma oficial (para 2023) Andalucía, Castilla-León, Castilla-La Mancha y Madrid<sup>274</sup>.

A nivel mundial, en diciembre del 2020, 107 (55 %) de los 194 estados miembros de la OMS habían introducido la vacuna VPH<sup>275,276</sup>. En total 45 países ya vacunan a los chicos.

En Europa en 2022, 22 países (56 %) también han ampliado la vacunación a los varones: Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, Hungría, Liechtenstein, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Serbia, Suecia y Suiza (Grecia se lo plantea para el próximo año)<sup>277,278</sup>.



### Coberturas vacunales

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

Las coberturas vacunales frente al VPH en España se han actualizado para el año 2021 (las últimas eran del 2019) y por lo tanto ya podemos ver el impacto de la pandemia de SARS-CoV-2 en esas coberturas. Así, la cobertura media de vacunación frente al VPH en chicas adolescentes en 2021 fue del 90,22 % para la primera dosis y del 77,87 % para la segunda. La cobertura entre las CC. AA. fue muy heterogénea, variando para la primera dosis entre el 73,99 % de Baleares y el 99,46 % de Galicia. Para la segunda dosis osciló entre el 91,35% de La Rioja y el 42,23 % de Asturias (donde se vacuna a los 13 años y no es comparable con el resto) y el 48,38 % de Baleares <sup>142</sup>.

Ante estas coberturas se insiste de nuevo en la necesidad de que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre su efectividad y seguridad y refuercen los mensajes positivos sobre esta vacunación, para mejorar la aceptación de la población.



## Efectividad sobre las verrugas genitales producidas por el VPH

Uno de los aspectos más importantes para valorar la efectividad de la vacuna del VPH en la reducción de la infección por el mismo es analizar la incidencia de verrugas genitales relacionadas con el VPH tanto en mujeres vacunadas y hombres no vacunados (protección de grupo) en países con programas de vacunación solo para mujeres, como España, y de la incidencia en mujeres y hombres en países con amplios programas de vacunación para ambos sexos, como Australia. Al respecto, existen dos publicaciones de estudios llevados a cabo en España y en Australia. En una revisión sistemática sobre la efectividad de las vacunas bivalente y tetravalente en estudios publicados entre 2014 y 2021 en el que se incluyen datos de 60 millones de individuos y hasta 8 años de seguimiento posterior a la vacunación, muestra una sólida evidencia del impacto sustancial de los programas de vacunación frente al VPH en infecciones por VPH, CIN2+ en niñas y mujeres y verrugas anogenitales en niñas, mujeres, niños y hombres. En los primeros 9 años tras la introducción de la vacunación frente al VPH se observa un importante impacto poblacional, con un descenso del diagnóstico de verrugas anogenitales, tanto en hombres como en mujeres. Se observa un descenso significativo tanto en hombres (chicos de 15 a 19 años: 48 %; RR: 0,52; IC 95 %: 0,37-0,75) y hombres de 20 a 24 años 32 % (RR: 0,68; IC 95 %: 0,47-0,98) como en mujeres (niñas de 15 a 19 años: 67 %; RR: 0,33; IC 95 %: 0,24-0,46), mujeres de 20 a 24 años 54 % (RR: 0,46; IC 95 %: 0,36-0,60) y mujeres de 25 a 29 años 31 % (RR 0,69; IC 95 %: 0,53-0,89). Estos datos proporcionan evidencia sobre los efectos de la protección de grupo de los programas de vacunación dirigidos únicamente a mujeres.

Con el mismo escenario, el preparado VPH4 ha demostrado una importantísima reducción de la incidencia de verrugas genitales en chicas (hasta un 90 %) e incluso en chicos heterosexuales no vacunados (80 %), con una cobertura en chicas del 75 % aproximadamente. Un metaanálisis muestra los resultados del impacto según los datos de 8 ensayos clínicos, con una reducción similar al resto de estudios publicados <sup>279,280,281</sup>.



## Efectividad e inmunogenicidad a largo plazo

La vacunación frente al VPH en las chicas adolescentes ha demostrado conferir un alto grado de protección de la infección genital por este virus, de las verrugas genitales, de las lesiones preneoplásicas cervicales de leve a alto grado y del cáncer cervical. Se han publicado datos que confirman la efectividad vacunal frente al cáncer de cérvix. Según los datos pertenecientes a los registros demográficos y de salud suecos a nivel nacional de una población de 1 672 983 niñas y mujeres de 10 a 30 años desde 2006 hasta 2017, la ratio de la tasa de incidencia de la población vacunada frente a la población no vacunada fue de 0,51 (IC 95 %: 0,32-0,82) y después de un ajuste adicional para otras covariables, la tasa de incidencia fue de 0,37 (IC 95 %: 0,21-0,57). Estos datos implican una reducción de la tasa de incidencia ajustada de cáncer cervical invasor del 88 % en vacunadas antes de los 17 años y del 53 % en las que se vacunan después de los 17 años, con una reducción global estimada de un 74 % <sup>282</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 VPH2 y VPH4 en chicas y hasta de 10 años en chicos con la vacuna VPH4, se van uniendo los datos de efectividad positivos comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento. Así mismo, ya existen datos de inmunogenicidad y

efectividad a 10 años <sup>283</sup> con la vacuna VPH9 tanto para chicos como chicas de 9-15 años <sup>284</sup>, y también para mujeres de 16-26 años y mujeres y varones de 27-45 años <sup>285</sup>.

Con estos datos tan favorables, en noviembre de 2020, la OMS y también el ECDC, anunciaron el lanzamiento de la estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino, conocida como la “estrategia 90-70-90”, ya que entre sus objetivos está que, para el año 2030, todos los países pueden lograr una cobertura de vacunación contra el VPH del 90 % en mujeres de 9 a 14 años, una cobertura del 70 % de detección mediante cribado realizado, al menos, una vez en mujeres antes de los 35 años y otra antes de los 45 años, y un acceso del 90 % al tratamiento de las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino, con un control y un seguimiento adecuados <sup>286</sup>. Alcanzar estos objetivos para 2030 significaría que la reducción media en la tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino sería del 2 %, 42 % y 97 % para 2030, 2045 y 2120, respectivamente, lo que resultaría en 74 millones de casos evitados, siendo el número acumulado de muertes evitadas debidas a esta neoplasia de aproximadamente 2 millones hasta el año 2040, 5 millones hasta 2050 y más de 62 millones hasta 2120.



### Efectividad en varones, cáncer orofaríngeo y otros cánceres relacionados con VPH

Diferentes estudios muestran que los varones tienen un mayor riesgo de infección y de ciertos cánceres relacionados con VPH. Del 20-30 % de los carcinomas de orofaringe y más del 50 % de carcinomas de amígdalas contienen ADN del VPH. Por otro lado, el VPH es el responsable de una parte importante de la patología oncológica propia del varón (cáncer de pene) y de ambos sexos, como el cáncer de ano y de cabeza y cuello.

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, y algunos estudios han sugerido que la vacunación contra el VPH podría proteger contra la progresión de los cánceres orales, ya que las vacunas VPH pueden inhibir eficazmente la infección por el VPH <sup>287</sup>.

En octubre de 2020 la ficha técnica en EE. UU de la vacuna VPH9 incluyó la indicación de prevención frente al cáncer de orofaringe y de cabeza y cuello, mediante aprobación acelerada por la FDA basada en su efectividad para prevenir la enfermedad anogenital relacionada con el VPH.



### Efectividad de la vacuna VPH sobre la papilomatosis respiratoria recurrente producida por VPH

En cuanto a la prevención de la papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil (JoRRP, siglas en inglés) mediante la vacunación de niñas y mujeres en edad fértil, se sabe que la JoRRP está causada por la infección del VPH de las vías respiratorias superiores, principalmente por los tipos de VPH-6 y VPH-11 y que se adquiere por vía vertical durante el parto. Respecto al papel de la vacunación frente al VPH existen estudios observacionales realizados en EE. UU. y en Australia que han demostrado que la incorporación de la vacuna VPH4 desde 2006 ha provocado un descenso a nivel de población en la incidencia de JoRRP. Estos datos han sido recogidos en la ficha técnica de VPH9 <sup>110</sup>, pero no hay indicación en la misma para la prevención de la JoRRP.



### Protección cruzada

A pesar de que hay numerosos datos sobre protección cruzada de VPH2 y VPH4, no hay uniformidad en cuanto a la medición de anticuerpos circulantes y por lo tanto es muy difícil comparar los resultados de los diferentes estudios realizados. A pesar de ello, la protección de grupo se ha demostrado en estudios que han evaluado la prevalencia del VPH en hombres antes y después de la vacunación con un programa de vacunación solo para mujeres, así como en mujeres no vacunadas <sup>288</sup>. Frente a lesiones preneoplásicas (CIN2+ y adenocarcinoma *in situ*) por VPH-31, se observa una eficacia del 87,5 % (IC 95 %: 68,3-96,19) con la vacuna bivalente y del 70 % (IC 95 %: 32-88) con la vacuna tetravalente. La VPH2, además, muestra una eficacia protectora para lesión CIN2+ del 68,3 % (IC 95 %: 39,7-84,4) para VPH-33 y del 81,9% (IC 95 %: 17,0-98,1) para VPH-45 <sup>110</sup>.



## Nuevas pautas de vacunación

---

Como novedad están los ensayos con programas de vacunación basados en una única dosis, que podría ayudar a que más países con acceso limitado a la atención médica y una gran carga de cáncer cervical introduzcan esta vacunación en sus programas sistemáticos. Los resultados estarán disponibles en varios años y los datos más necesarios serán datos respecto a la eficacia y duración de la protección de esta pauta, aunque parece plausible en base a pruebas inmunológicas, *post-hoc* y datos observacionales consistentes que muestran un efecto protector significativo de menos de tres dosis. Sin embargo, en una revisión sistemática de la eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de vacuna frente al VPH en comparación con esquemas de dos o tres dosis, se muestra que las tasas de seropositividad fueron altas en todos los que recibieron la vacuna, aunque los títulos de anticuerpos fueron inferiores en los que recibieron una sola dosis comparados con los que recibieran dos o tres dosis.

Lo más reciente respecto a esta pauta de una sola dosis es la opinión del JCVI que ha publicado en 2022. El subcomité del VPH del JCVI se reunió, en mayo de 2022, para revisar y analizar la respuesta de las partes interesadas al asesoramiento provisional del JCVI sobre un programa de vacunación frente al VPH con una sola dosis. El comité señala que la preocupación general citada por las partes interesadas es que puede ser demasiado pronto para tomar la decisión de cambiar a un programa de una sola dosis y puede ser arriesgado hacerlo, ya que la evidencia es incompleta y no hay evidencia sobre la duración de la protección más allá de los 12 años. La opinión de las partes interesadas es que sería mejor esperar hasta que se completen los ensayos de dosis única <sup>289</sup>.



## Conclusión

---

La introducción a nivel mundial en los calendarios vacunales oficiales de la inmunización frente al VPH en chicas adolescentes, hecho que en España ocurrió en 2007, supuso la segunda oportunidad de prevenir una patología oncológica producida por un virus con una vacuna. Durante este período de más de 15 años, han sido muchas las evidencias que confirman lo esperado.

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

En base a estas evidencias, el CAV-AEP recomienda la vacunación universal frente al VPH en ambos sexos, a los 10-12 años y preferentemente antes del inicio de las relaciones sexuales, para prevenir la enfermedad oncológica y la carga de la enfermedad no oncológica por VPH. Se resume en el decálogo de razones para su introducción en los varones ([tabla 12](#)).

En línea con las recomendaciones del CAV-AEP, se ha publicado recientemente por parte de la CSP, la recomendación de incluir la vacunación frente al VPH también en varones en el calendario sistemático y financiado; algunas CC. AA. ya lo han iniciado.

Las coberturas vacunales frente al VPH en muchas CC. AA. de nuestro país continúan siendo inferiores a las de otras vacunas sistemáticas (2021), situación que implica un esfuerzo por mejorarlas. Por lo tanto, es necesario que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre su efectividad y seguridad y refuercen los mensajes positivos sobre esta vacunación, para mejorar la aceptación de la población.

Aún es demasiado pronto, según el JCVI, para tomar la decisión de cambiar a un programa de una sola dosis y puede ser arriesgado hacerlo, ya que la evidencia es incompleta y no hay evidencia sobre la duración de la protección más allá de los 12 años. Sería mejor esperar hasta que se completen los ensayos de dosis única.





TABLA 11

Posología de las vacunas VPH2, VPH4 y VPH9 (fichas técnicas de Cervarix, Gardasil<sup>a</sup> y Gardasil 9)

VPH2 (Cervarix)	VPH4 (Gardasil) <sup>a</sup>	VPH9 (Gardasil 9)
<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</li> <li>• 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 2.<sup>a</sup> dosis se administra antes de pasados 6 meses de la 1.<sup>a</sup>, se debe 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<sup>b</sup></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 2.<sup>a</sup> 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<sup>b</sup></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</li> <li>• Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la 2.<sup>a</sup> dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la 1.<sup>a</sup> y la 3.<sup>a</sup> 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</li> <li>• 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></li> <li>• Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año<sup>b</sup></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</li> <li>• 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></li> <li>• Las 3 dosis deben administrarse en el plazo máximo de 1 año<sup>b</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Gardasil (VPH4): no comercializada en España, aunque alguna comunidad autónoma podrá disponer de ella por efecto de concursos de compra previos.

<sup>b</sup> En todo caso, pese a lo recogido en las fichas técnicas, se debe seguir el axioma “dosis puesta, dosis que cuenta”, y aunque haya pasado más de 1 año, no será necesario reiniciar la pauta.

Fuente: [Manual de vacunas en línea de la AEP](#).



**TABLA 12****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	<ul style="list-style-type: none"> <li>En nuestro medio, de todos los casos de patología oncológica relacionada con el VPH, una cuarta parte corresponde al varón</li> </ul>
2	Cáncer de cabeza y cuello y cáncer anal en aumento, sobre todo en varones	<ul style="list-style-type: none"> <li>La incidencia del cáncer de cabeza y cuello y del cáncer anal está aumentando de forma progresiva, sobre todo en el varón</li> <li>El cáncer de cabeza y cuello es mucho más frecuente en el varón</li> <li>El cáncer anal es tan frecuente en el varón como en la mujer</li> </ul>
3	Cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
4	No hay cribado de las otras patologías oncológicas relacionadas con VPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
5	Impacto en las verrugas genitales en el varón	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
6	La inmunidad de grupo generada con la vacunación solo de chicas es incompleta para los chicos	<p>La vacunación sistemática frente al VPH solo de las chicas genera una protección 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 protección 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 hombres que tienen sexo con hombres no pueden beneficiarse de la protección de grupo que se puede generar vacunando solo a las chicas</li> </ul>
7	Mejora la protección de grupo en la mujer	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

**TABLA 12****Las 10 razones actuales para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones**

8	Ayuda a la erradicación global de la infección por el VPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunando no solo a las chicas sino también a los chicos se colaborará en el objetivo diana de erradicar la infección por el VPH en humanos. Los chicos son además los mayores transmisores del virus a nivel mundial</li> </ul>
9	Igualdad-equidad sexual	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la vacuna protege frente al cáncer relacionado con el VPH en ambos sexos, es ético incluir a ambos sexos en las recomendaciones</li> </ul>
10	Autorización para el empleo de las vacunas VPH en el varón y experiencia en otros países	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actualmente, las 2 vacunas frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad</li> <li>• Hay 45 países que tienen incluida la vacunación sistemática frente al VPH en varones, como EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Argentina, Brasil, Chile, Panamá, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay, Israel, Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, República Checa, Serbia, Suecia y Suiza</li> </ul>

Fuente: [Manual de vacunas en línea de la AEP.](#)



## Bibliografía

---

- <sup>270</sup> Takla A, *et al.* Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61:1170-86.
- <sup>271</sup> Drolet M, *et al.* HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2019;394:497-509.
- <sup>272</sup> CAV-AEP. [Virus del papiloma humano](#). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; mar/2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>273</sup> Ponencia de Programa y registro de Vacunaciones. [Recomendaciones de vacunación frente VPH en varones](#). 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>274</sup> Noticias CAV-AEP. [Las vacunas del VPH en chicos y la de la gripe en los niños pequeños llegan a los calendarios vacunales oficiales](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>275</sup> Bruni L, *et al.* HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. Prev Med. 2021;144:106399.
- <sup>276</sup> Colzani E, *et al.* Human papillomavirus vaccination in the European Union/European Economic Area and globally: a moral dilemma. Euro Surveill. 2021;26: 1-9.
- <sup>277</sup> Bonanni P, *et al.* The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018-2019). Expert Rev Vaccines. 2020;19:1073-83.
- <sup>278</sup> European Cancer Organisation (ECO). [Strategies 2022-2023. HPV Prevention Programmes](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>279</sup> Lukács A, *et al.* The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a metaanalysis. BMC Public Health. 2020;20:691.
- <sup>280</sup> Muñoz-Quiles C, *et al.* Human papillomavirus vaccines effectiveness to prevent genital warts: A population-based study using health system integrated databases, 2009–2017. Vaccine. 2022;40:316-24.
- <sup>281</sup> Chow E, *et al.* Effect on genital warts in Australia female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2014-18. Lancet Infect Dis. 2021;21:1747-56.
- <sup>282</sup> Lei J, *et al.* HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020;383:1340-8.
- <sup>283</sup> Olsson SE, *et al.* Long-term immunogenicity and effectiveness of the 9-valent HPV (9vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years of follow-up. EUROGIN 2022, 10-12 april, Düsseldorf, Germany.
- <sup>284</sup> Olsson SE, *et al.* Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. Papillomavirus Res. 2020;10:100203.
- <sup>285</sup> Maldonado I, *et al.* Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in women and men aged 27-45 years. Hum Vaccin Immunother. 2022;18:2078626.
- <sup>286</sup> WHO. [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem 2020](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>287</sup> Lehtinen M, *et al.* Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a communityrandomized trial. Int J Cancer. 2020;147:170-4.
- <sup>288</sup> Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. Papillomavirus Res. 2019;7:138-40.
- <sup>289</sup> JCVI. Independent report. [JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme](#). 2022 [consultado 30/dic/2022].

## PREVENCIÓN DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)

### Recomendación 2023

Para la prevención del VRS se recomienda la administración de una dosis de nirsevimab de forma sistemática a todos los recién nacidos y lactantes menores de 6 meses, y una dosis anual en menores de 2 años con factores de riesgo.



El virus respiratorio sincital (VRS) es la causa más frecuente de hospitalización por infección respiratoria de vías bajas en menores de 6 meses en todo el mundo. Representa un problema sanitario de primer orden por la cantidad de consultas que genera en todos los ámbitos de la atención sanitaria, el elevado número de hospitalizaciones y la mortalidad en edades extremas de la vida incluso en países de alto IDH. Tras la pandemia protagonizada por el SARS-CoV-2 y como consecuencia de las duras medidas no farmacológicas de prevención tomadas a nivel poblacional para mitigar su impacto (entre otros factores), la incidencia del VRS y de otros virus respiratorios como el de la gripe disminuyó de forma evidente. Tras doblar el impacto de la covid en la población (a través de las vacunas, fundamentalmente) y conforme se fue recuperando la actividad social, laboral y escolar de antes del inicio de la pandemia, ya sin mascarillas, distancias o sectorización, los virus respiratorios han reaparecido con gran intensidad en los últimos meses del año 2022. Como se muestra en la [Fig. 4](#), obtenida del informe SiVIRA (Sistema de Vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda, ISCIII) correspondiente a la semana 47 de 2022 <sup>290</sup>, en la temporada de otoño-invierno de 2022 coexistieron en España los tres virus respiratorios de mayor importancia en la salud de la población: SARS-CoV-2, gripe y VRS, con especial protagonismo de este último en lo que a hospitalizaciones se refiere.

Este fenómeno, explicado, al menos, en parte por la llamada “deuda inmunitaria” de los menores de 2-3 años que no han padecido la infección por VRS de forma natural en las dos temporadas previas y de los recién nacidos que han recibido una menor cantidad de anticuerpos de sus madres (no expuestas a VRS durante el embarazo) a través de la placenta <sup>291</sup>, ha tensionado nuevamente el sistema sanitario español (y el de otros países también), asistiendo a un colapso tanto de las consultas pediátricas de atención primaria como de las plantas de hospitalización y UCI de la gran mayoría de los servicios hospitalarios de Pediatría de nuestro país.

Este aumento en la incidencia/hospitalización es comprensible por los factores anteriormente mencionados, pero lo cierto es que la epidemia anual de VRS supone una sobrecarga periódica del sistema sanitario ante la cual, hasta ahora, no teníamos capacidad de influir. En un estudio realizado en España donde se analiza la carga de enfermedad durante un período de 9 años, las hospitalizaciones anuales por bronquiolitis por VRS en menores de un año oscilaron entre 5997 y 8637. Más del 98 % de ellas ocurrieron en lactantes sin factores de riesgo (fundamentalmente menores de 3 meses); sin embargo, la presencia de alguno de los siguientes antecedentes: prematuridad, enfermedad pulmonar crónica, síndrome de Down, cardiopatía congénita o enfermedad neuromuscular, se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria, estimada en 90 casos por cada 100 000 <sup>292</sup>. En otro trabajo español recientemente publicado (estudio BARI) en el que se analizaron datos longitudinales de septiembre de 2017 a junio de 2018 de 51 292 niños <5 años de dos comunidades autónomas españolas, el coste sanitario directo medio por caso de bronquiolitis atendido médicamente fue de 1753 euros en el primer año de vida, 896 euros en el segundo, y 683 euros entre los 2 y los 5 años. La mayor parte de los costes se correspondieron con los derivados de la hospitalización. En los casos específicos de VRS, el coste sanitario directo medio por caso atendido médicamente fue mayor, debido sobre todo a la hospitalización: 3362 euros en el primer año de vida, 3252 euros en el segundo y 3514 euros entre los 2 y los 5 años <sup>293</sup>. Se estima que 4 de cada 100 lactantes menores de un año serán ingresados por bronquiolitis y el 87 % de los menores de 2 años con bronquiolitis visitarán centros de Atención Primaria. Más de la mitad de los ingresos hospitalarios por el VRS sucederán en lactantes nacidos fuera de la temporada epidémica (de noviembre a marzo). Por si esto fuera poco, se ha demostrado que el padecimiento precoz de una infección por VRS en el lactante se relaciona con la aparición de sibilancias recurrentes y asma en la infancia <sup>294</sup>, lo cual incrementa aún más el interés por el desarrollo de instrumentos preventivos que ayuden a luchar contra este patógeno.

A la vista de lo ya comentado, es fácil de entender que la búsqueda de una vacuna contra el VRS haya sido objeto de investigación desde hace más de cinco décadas. La primera vacuna fabricada frente al VRS fue un preparado inactivado con formalina que resultó decepcionante (los vacunados sufrieron una enfermedad mucho más grave que los no vacunados cuando se expusieron al VRS e incluso algunos de ellos fallecieron <sup>295</sup>, pero este fracaso contribuyó a adquirir un mayor conocimiento sobre la respuesta inmunitaria generada por esta infección. Esta primera experiencia supuso un parón en el desarrollo de las líneas de investigación relacionadas con la búsqueda de una vacuna contra el VRS en todo el mundo, pero, gracias a los avances en el conocimiento de la estructura proteica del virus y su modo de interacción con las células humanas, estas líneas han sido fuertemente retomadas en los últimos años.

Dos proteínas del VRS constituyen los antígenos diana principales en la respuesta mediada por anticuerpos neutralizantes generada por el hospedador. Estas son: la proteína G (en menor medida) y la proteína F, siendo esta última la más estable entre los subtipos del virus (A y B), la más inmunógena y en la que se centran la mayoría de los esfuerzos de investigación relacionados con el desarrollo tanto de vacunas como de anticuerpos monoclonales específicos. El conocimiento de la importancia que tiene la configuración espacial de la proteína F del virus in vivo (en sus formas pre y posfusión), la descripción de los loci a los que se unen los anticuerpos neutralizantes en la forma prefusión de esta proteína y el revolucionario diseño de un modelo válido para su utilización en investigación <sup>296</sup>, han posibilitado el desarrollo de prometedoras tecnologías preventivas, algunas de las cuales se encuentran actualmente en fase 3. Dichas tecnologías se dividen en dos tipos: las vacunas y los anticuerpos monoclonales.

Hoy día sabemos que la inactivación del VRS con formalina y alcohol hace que todas las moléculas de la proteína F prefusión de la superficie del virus cambien a la configuración posfusión, perdiendo la capacidad de generar anticuerpos neutralizantes y lo que es peor, condicionando una respuesta que predispone al daño inducido por anticuerpos cuando el sujeto se expone a la enfermedad natural <sup>297</sup>. Las vacunas que se encuentran actualmente en desarrollo utilizan otro tipo de tecnologías (basadas en proteínas, atenuadas/químicas, de ácidos nucleicos, recombinantes de vectores virales) y van dirigidas a diferentes poblaciones (lactantes, embarazadas o personas mayores de 60 años). En lo que se refiere a la pediatría, la vacunación del lactante parece tener menos recorrido, ya que el período de mayor riesgo son los primeros 3 meses de vida. La administración de una vacuna antes de esa edad es improbable que cuente con el tiempo necesario para proporcionar una protección suficiente que sea capaz de disminuir las posibilidades de ingreso hospitalario o muerte por el VRS. Les esperanzas se encuentran centradas entonces en el uso de vacunas en la gestante y en la inmunización pasiva a través de la placenta de los recién nacidos y lactantes menores de 2-3 meses. El preparado que se encuentra más avanzado en este momento es PF-06928316, una vacuna bivalente de subunidades proteicas que, administrada a gestantes, ha demostrado ser segura y eficaz. La eficacia observada para la afectación grave del tracto respiratorio inferior que requirió asistencia médica fue del 81,8 % (IC 95 %: 40,6-96,3) durante los primeros 90 días de vida y del 69,4 % (IC 95 %: 44,3-84,1) para los lactantes durante el periodo de seguimiento de seis meses <sup>298</sup>. Está por dilucidarse la eficacia de esta estrategia en la prevención de formas más leves de la enfermedad.

Quizás el enfoque que más repercusión tenga en la disminución de la carga de la enfermedad por VRS sea mixto, mediante el uso de anticuerpos monoclonales en recién nacidos y lactantes menores de 6 meses y vacunas en otras poblaciones (embarazadas, lactantes mayores, niños y ancianos), pero hasta que estos preparados se encuentren disponibles y la estrategia óptima sea definida, es hora de ir haciendo uso de los instrumentos que vayan demostrando eficacia y seguridad en los ensayos clínicos.

Este es el caso de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el locus  $\beta$  de la proteína F en su configuración prefusión al que además se le introduce la mutación YTE en su porción Fc, lo cual aumenta considerablemente su semivida con respecto al comparador (palivizumab). Esto permite que, con una dosis única, la protección se extienda a lo largo de toda la estación del VRS. En el ensayo en fase 3 (MELODY) que evaluó la eficacia y seguridad de nirsevimab (comparado con placebo) en lactantes sanos a término y pretérminos tardíos, se observó una eficacia en la prevención de infecciones que requirieron atención médica del 74,5 % (IC 95 %: 49,6-87,1) y del 62,1 % (IC 95 %: -8,6 a 86,8) para prevenir el ingreso hospitalario por infección de vías bajas por VRS, con un excelente perfil de seguridad <sup>299</sup>. No se obtuvo significación estadística en este segundo objetivo (prevención de hospitalizaciones) por cuestiones relacionadas con la baja incidencia de ingresos por VRS durante

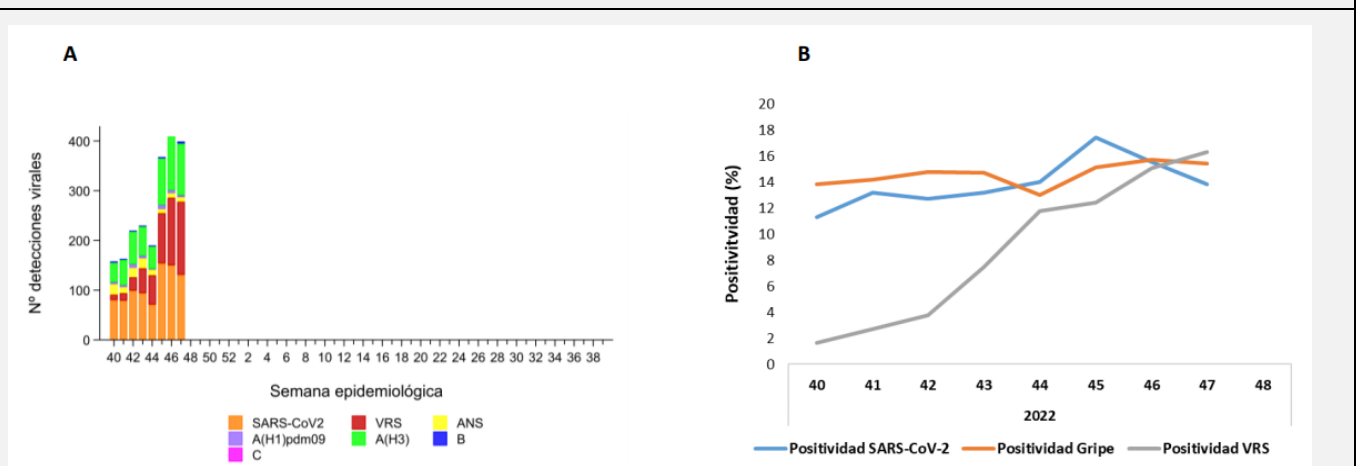
la pandemia por SARS-CoV-2 (significación estadística ahora demostrada, aunque aún no publicada, al continuar reclutando casos en el estudio, siendo del 76,8 % (IC 95 %: 49,4-89,4). En un ensayo previo realizado específicamente en prematuros de entre 29 y 34 semanas, nirsevimab mostró una eficacia del 78,4 % (IC 95 %: 51,9-90,3) en la prevención del ingreso hospitalario por infección por VRS de vías respiratorias bajas<sup>300</sup>. Cuando se combinan ambos estudios, con datos de prematuros y lactantes nacidos a término que recibieron nirsevimab, la eficacia en la prevención de hospitalización por infección de vías bajas producida por VRS en los 150 días tras la administración sí alcanzó la significación estadística, siendo del 77,3 % (IC 95 %: 50,3-89,7), lo cual implica un “número necesario a vacunar” (NNV) de 47 (tratar 47 pacientes para evitar una hospitalización) para este objetivo<sup>301</sup>. En un ensayo en fase 2-3 realizado en lactantes candidatos a recibir palivizumab (prematuros y afectados de cardiopatía congénita y enfermedad pulmonar crónica) se demostró la seguridad de nirsevimab en esta población (comparándose con placebo y el propio palivizumab) y una farmacocinética similar a la observada en el estudio MELODY<sup>302</sup>.

Ante esta evidencia y la reciente recomendación de la EMA de autorizar su comercialización, el CAV-AEP recomienda nirsevimab en todos los recién nacidos y lactantes menores de 6 meses y su administración anual a los niños menores de 2 años con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de infección grave por VRS.



**FIGURA 4**

**Detecciones semanales virales (A) y porcentaje de positividad (B) a gripe, SARS-CoV-2 y VRS en hospitales**



Fuente: [SiVIRA, Vigilancia centinela de IRAGs. España, temporada 2022-2023](#). Consultado 30 de diciembre de 2022



## Bibliografía

---

- <sup>290</sup> SiVIRA, [Sistema de Vigilancia de la Infección Respiratoria Aguda](#), Instituto de Salud Carlos III), semana 47 de 2022 [consultado 30/dic/2022].
- <sup>291</sup> Billard MN, *et al.* Quantifying the RSV immunity debt following COVID-19: a public health matter. [Lancet Infect Dis. 2023;1:3-5.](#)
- <sup>292</sup> Sánchez-Luna M, *et al.* Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. [Curr Med Res Opin. 2016;32:693-8.](#)
- <sup>293</sup> Martínón-Torres F, *et al.*; Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. [BMC Infect Dis. 2022;22:759.](#)
- <sup>294</sup> Wu P, *et al.* Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. [Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9:731-45.](#)
- <sup>295</sup> Kim HW, *et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. [Am J Epidemiol. 1969;89:422-34.](#)
- <sup>296</sup> McLellan JS, *et al.* Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. [Science. 2013;342:592-8.](#)
- <sup>297</sup> Killikelly A, *et al.* Pre-fusion F is absent on the surface of formalin-inactivated respiratory syncytial virus. [Sci Rep. 2016;6:34108.](#)
- <sup>298</sup> Pfizer. [Comunicado de prensa sobre datos del ensayo mundial de inmunización materna de fase 3 de su candidata a vacuna bivalente contra el virus respiratorio sincitial \(PF-06928316\)](#) [consultado 30/dic/2022].
- <sup>299</sup> Hammitt LL, *et al.*; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. [N Engl J Med. 2022;386:837-46.](#)
- <sup>300</sup> Griffin MP, *et al.*; Nirsevimab Study Group Single Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. [N Engl J Med. 2020;383:415-25.](#)
- <sup>301</sup> Simões, E, *et al.* Pooled efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection in preterm and term infants. ESPID 2022 Congress; 2022 May 9-13.
- <sup>302</sup> Domachowske J, *et al.* Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. [N Engl J Med. 2022;386:892-4.](#)