sepeap

Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

VOLUMEN XXIV
NÚMERO 8
DIC 2020
CURSO VII

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

VACUNAS

Sumario

Editorial

Vacuna frente a la COVID-19: administración imperativa vs información convincente 431
V. Martínez Suárez

Temas de Formación Continuada (*)

Calendario de vacunación infantil. Niño mal vacunado y no vacunado. Vacunas combinadas 435
C. Coronel Rodríguez, J. García Pérez, A. Hernández Hernández

Vacunas conjugadas frente a neumococo 449
J. Ruiz Contreras

Vacunas contra el meningococo 457
B. Aguirrezabalaga González, J. de la Flor i Brú

ⓔ **Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia** 468
M. Brotons Agulló, B. Serrano Carro

Vacunas de gripe 469
R. Ortiz de Lejarazu, S. Tamames

ⓔ **Vacunación en niño inmigrante, refugiado, adoptado y niño viajero** 479
V. Fumadó Pérez

Vacunación en situaciones especiales: posexposición, embarazadas y prematuros 480
F.A. Moraga-Llop, M. Campins Martí

ⓔ **Vacunación en niños con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplantes** 490
M. Campins Martí, F.A. Moraga-Llop

ⓔ Regreso a las Bases

Características generales de las vacunas 491
S. Bernárdez Carracedo

ⓔ El Rincón del Residente

Imágenes en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

10 Cosas que deberías saber sobre... Poliuria 492
Con el fonendo en la mochila

The Corner 493

De Interés Especial

Vacunas frente al SARS-CoV-2: actualización práctica 494
A.I. Dacosta Urbieta, I. Rivero Calle, J. Gómez-Rial, F. Martinón-Torres

ⓔ Representación del niño en la pintura española

Berruguete, entre el Gótico y Renacimiento 502
J. Fleta Zaragozano

Noticias 503

(*) TEMAS DE FORMACIÓN ACREDITADOS · 6,7 · CRÉDITOS POR NÚMERO

Comisión de Formación Continuada SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Pediatría Integral

sepeap Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Directora Ejecutiva
Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Madrid

Subdirectores Ejecutivos
Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Salamanca

Jefe de Redacción
Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Madrid

Consejo Editorial *Editorial Board*

S. Ammerman, MD
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Barcelona

M. García Boyano, MD
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD
Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Valencia

A. Girard, MD, PhD
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Madrid

F. López Sánchez, PhD
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Madrid

P. Moleiro, MD
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD
Madrid

T. Silber, MD, PhD
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Londres (Inglaterra)

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor
† F. Prandi Farras

Presidente de Honor
J. del Pozo Machuca

Presidente
F. García-Sala Viguer

Vicepresidente
J. Pellegrini Belinchón

Secretario General
C. Coronel Rodríguez

Tesorero
A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi
M.Á. Learte Álvarez

Vocales
R. Mazas Raba
M.Á. Learte Álvarez
B. Aguirrezabalaga González
B. Pelegrin López

Director Fundador
J. del Pozo Machuca

Director de la WEB
J. López Ávila

Vocales Regionales

Andalucía occidental y Extremadura
B. González García-Mier

Andalucía oriental
J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria
M.I. Lostal Gracia

Asturias-Cantabria-Castilla y León
M.M. Matilla Barba

Baleares
E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas
G. Cabrera Roca

Canarias. Tenerife
I. Miguel Mitre

Castilla-La Mancha
J.A. González Mateos

Cataluña
J. de la Flor i Bru

Comunidad Valenciana
R. Mínguez Verdejo

Galicia
M. Sampedro Campos

Madrid
M. Villa Arranz

Murcia
Á. Casquet Barceló

Navarra
R. Pelach Paniker

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas
F.J. López Ávila

Asma y Alergia
J. Pellegrini Belinchón

Dermatología
B. Pelegrín López

Docencia y MIR
O. González Calderón

Dolor
I. Manrique Martínez

Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables
R. Mazas Raba

Gastroenterología y Nutrición
A. Hernández Hernández

Investigación y Calidad
V. Martínez Suárez

Neonatología y Lactancia Materna
J. Miranda Mallea y S. Martínez Arenas

Neurodesarrollo
A. García Ron

Pediatría Social
J. García Pérez

Profesional
A. Hernández Hernández

Simulación
L. Sánchez Santos

Sueño
R. Mínguez Verdejo

Técnicas Diagnósticas en A.P.
J. de la Flor i Brú

Vacunas
B. Aguirrezabalaga González

En portada

La vacunación es la mejor medida de salud pública tras el saneamiento del agua y se ha comprobado que es uno de los adelantos de la humanidad que más ha disminuido la morbilidad y mortalidad por enfermedades infectocontagiosas y una de las principales causas que han contribuido al aumento de la esperanza de vida.

Pediatría Integral on-line y normas de publicación:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
8 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es

© SEPEAP Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
www.sepeap.org

ECPCP Miembro de la European Confederation of Primary Care Pediatrician

Pediatría Integral

Fundada en 1995

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRIA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeren o plagiaren, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRIA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.

Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud. Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

6,7 Temas de formación acreditados · Créditos por número

Título: Actualización de la Vacunación en Pediatría. Aspectos básicos, vacunas específicas y en situaciones especiales.
Expediente nº 07-AFOC-02811.2/2020. 6,7 créditos.

Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: **www.madrid.org**

Visite la web oficial de la Sociedad: **www.sepeap.org**, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: **www.pediatriaintegral.es**

Asociación Española de Pediatría AEP

Biblioteca Nacional de España BNE

CEDRO Nº asociado: E00464

CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Embase™

HINARI Research in Health

Índice Médico Español

latindex

Scopus®

Edita
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542
ISSN versión en línea: 2695-6640
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad
publicidad@pediatriaintegral.es

sepeap

Pediatría Integral

Official publication of the Spanish Society of Community Pediatrics and Primary Care

VOLUME XXIV
NUMBER 8
DIC 2020
COURSE VII

Continuing Education Program in Community Pediatrics

VACCINES

Summary

Editorial

COVID-19 vaccine: mandatory administration vs convincing information 431
V. Martínez Suárez

Topics on Continuous Training in Paediatrics (*)

Child vaccination schedule. Incorrectly vaccinated and unvaccinated child. Combination of vacciness 435
C. Coronel Rodríguez, J. García Pérez, A. Hernández Hernández

Pneumococcal conjugate vaccines 449
J. Ruiz Contreras

Meningococcal vaccines 457
B. Aguirrezabalaga González, J. de la Flor i Brú

ⓔ **Papillomavirus vaccines in adolescence** 468
M. Brotons Agulló, B. Serrano Carro

Influenza vaccines 469
R. Ortiz de Lejarazu, S. Tamames

ⓔ **Immunization in immigrant, refugee, adopted or traveling children** 479
V. Fumadó Pérez

Immunization in specific cases: post-exposure, pregnancy and preterms 480
F.A. Moraga-Llop, M. Campins Martí

ⓔ **Vaccination in children with chronic diseases, immunosuppressed and transplant recipients** 490
M. Campins Martí, F.A. Moraga-Llop

ⓔ Return to the Fundamentals

General features of vaccines 491
S. Bernárdez Carracedo

ⓔ The Resident's Corner

Images in Clinical Pediatrics. Make your diagnosis

10 things you should know about... Polyuria
With the phonendoscope in the backpack 492

The Corner 493

Of Special Interest

Vaccines against SARS-CoV-2: practical update 494
A.I. Dacosta Urbieta, I. Rivero Calle, J. Gómez-Rial, F. Martinón-Torres

ⓔ Representation of children in Spanish painting

Berruguete, between Gothic and Renaissance 502
J. Fleta Zaragozano

News 503

(*) ACCREDITED BUSINESS 6,7 CREDITS BY NUMBER

Comisión de Formación Continuada SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

> “Obtener productos seguros y eficaces, comunicar los resultados de forma que puedan ser analizados, impulsar campañas de información veraces que lleguen a la población, serán siempre formas más rentables de lograr buenas coberturas vacunales que las medidas coercitivas y la obligatoriedad”

V. Martínez Suárez

CAV del Principado de Asturias
Coordinador del Grupo de Investigación de la SEPEAP

Editorial

Vacuna frente a la COVID-19: administración imperativa *vs* información convincente

Las vacunas son un componente central de los programas de salud pública en todo el mundo[1]. Son junto al tratamiento de las aguas de consumo y el uso generalizado y racional de los antibióticos, la intervención sanitaria que más enfermedad y muertes ha evitado[2]. A estas medidas se debe añadir la existencia de redes asistenciales coordinadas y fuertes. Y no puede olvidarse como clave para la eficiencia de todo lo anterior la información adecuada de la población. Sin ser obligatorias y sin ninguna medida coactiva, nuestro país tiene tasas de cobertura vacunal (CV) entre las más altas a nivel mundial[3]. Este resultado se basa en la confianza, que a su vez se fundamenta en la transparencia y en la credibilidad de su promoción. Hasta ahora han sido los productos sanitarios más vigilados y seguros: su riesgo y eficacia deben cuantificarse, deben publicarse y deben ser aceptables. La primera de esas tres condiciones se verifica con los ensayos clínicos (EC), que siguen unos protocolos estandarizados y aceptados por la comunidad científica[4].

Alcanzar y mantener una alta cobertura es un objetivo clave para lograr la eliminación o reducción drástica de la incidencia de enfermedades infecciosas prevenibles mediante inmunización. Para comprender las variaciones en su aceptación debe considerarse el punto de vista de todos los grupos implicados. Entre estos la población diana, los fabricantes y comercializadores, los profesionales involucrados en la ejecución de la intervención y los formuladores de políticas, responsables de facilitar la aplicación de las medidas necesarias. Si se aspira a que una acción de promoción de la salud sea eficaz todas esas partes debieran estar dispuestas a colaborar y participar en el análisis de sus resultados[5]. Entre otros objetivos, es necesario alcanzar la cantidad de individuos vacunados necesaria para lograr la inmunidad de rebaño e interrumpir la transmisión comunitaria del germen, siendo esa cifra estimada a partir de parámetros previamente definidos[6] y dependiente de lo que se conozca sobre la eficacia en la fase III del EC y sobre la duración promedio de la protección[7-9]. Esto último se comprobará solo cuando existan datos de estudios de fase IV respecto a la persistencia de la inmunogenicidad protectora frente a la infección y la enfermedad grave.

Obligatoriedad, cuasi-obligatoriedad o recomendación

Los intentos de reducir o eliminar la voluntad individual de participar o no en las campañas preventivas siempre han sido tenidos como políticamente controvertidos y poco éticos[10-11]. Frente a la noción de vacuna recomendada, una vacunación obligatoria se define como la que se recibe por ley sin la posibilidad de que se elija aceptarla o rechazarla[12]. En su consideración, por tanto, hay que referirse –*ut infra*– a los códigos legales que rigen o afectan a su implantación. Y su aplicación es primeramente el reconocimiento de un fracaso; es admitir la presencia de un peligro evitable y claramente desatendido. Hay junto a ella planteamientos alternativos (Tabla I). Imponer el que solo los niños completamente vacunados puedan asistir a la guardería o la escuela es otra manera de aumentar las coberturas. En la mayoría de los casos en que esto se ha puesto en práctica, los padres pueden solicitar exenciones por razones médicas, filosóficas o religiosas, lo que hace que a tales intervenciones se les denomine cuasi-obligatorias. Existe alguna evidencia de que estas son efectivas en algunas situaciones, pero se sabe poco acerca de su aceptación[13], lo que ha sido considerado como una limitación valorativa de su utilidad. También los incentivos económicos se han empleado con éxito para aumentar la captación en niños en países en desarrollo y en adultos en los países desarrollados[14-15]. Los estímulos financieros directos

Tabla I. Alternativas para incrementar la cobertura vacunal

- Accesibilidad y gratuidad de vacunas y servicios
- Políticas de información oportuna y convincente para neutralizar las acciones anti vacunas y los mensajes exclusivamente comerciales
- Incentivos económicos o recompensas en bienes y servicios
- Exigencia de certificados de vacunación en: empresas, colegios, campamentos y plazas en servicios públicos
- Obligatoriedad mediante sanción administrativa

que promueven la salud se han definido como "recompensas en efectivo o similares al efectivo (p. ej., vales que se pueden canjear por bienes o servicios) o sanciones (p. ej., reducciones en los beneficios sociales), siempre que estén supeditadas al desempeño de conductas saludables"[14]. El pago incentivador para favorecer prácticas de salud ("zanahoria financiera") ha sido criticado como coercitivo y favorecedor de discriminación social[16]. Además, el proporcionar una recompensa inmediata por un comportamiento de este tipo puede llevar a que en ausencia de tal contrapartida desaparezca el interés por el mismo[17]. Sin embargo, se ha considerado que estas actuaciones pueden ser aceptables si los problemas abordados se perciben como serios, si otras intervenciones anteriores resultaron ineficaces y si los incentivos se han confirmado previamente como efectivos y rentables. Los resultados han confirmado en algunos contextos la efectividad de las medidas legislativas coercitivas a favor de la vacunación. No obstante, también se ha observado una atenuación de los efectos a lo largo del tiempo[18]. Por tanto, una mayoría de especialistas defienden para esas situaciones especiales combinar estas medidas con campañas de información e iniciativas políticas a todos los niveles.

Lo cierto es que la opción de un calendario vacunal basado en la recomendación bien informada y la confianza (alfabetización sanitaria) tiene en varios aspectos una dimensión ética superior a las anteriores[19,20]: fundamenta su práctica en la convicción hecha rutina y la decisión personal. Y los resultados en nuestro país han sido históricamente ejemplares.

Marco legal para la vacunación obligatoria

¿Qué puede pasar si desde instancias políticas se decidiera administrar una o más vacunas a ciudadanos que hayan optado por su rechazo? En primer lugar, cualquier iniciativa sancionadora ante la negativa a recibir la vacuna se enfrenta a lo dispuesto en la *Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente* y al *Convenio del Consejo de Europa sobre los Derechos del Hombre y la Biomedicina*, suscrito el 4 de abril de 1997, "en vigor en el Reino de España y con carácter vinculante". Ambos documentos están en línea con otra regulación básica para la totalidad del Estado a través de la *Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad*. Concretamente en la referida a la Autonomía del Paciente, y dentro de sus Principios Básicos (Artículo 2), se señala que "toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento del paciente o usuario" (punto 2), que [...] "el paciente o usuario tiene derecho a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, entre las opciones clínicas disponibles" (punto 3), y que [...] "tiene derecho a negarse al tratamiento, excepto en los casos determinados por la Ley" (punto 4). Esos casos "determinados por la Ley" no parece que puedan asimilarse con la situación presente y según las normas vigentes. Pero es que además, forzar a la vacunación en contra de la voluntad individual generaría malestar en la mayoría de la población y en gran parte del colectivo sanitario, al que el referido texto alude explícitamente: "Todo profesional que intervenga en la actividad asistencial está obligado al respeto de las decisiones adoptadas libre y voluntariamente por el paciente" (punto 6). Y esa es la referencia con la que hemos ejercido nuestra profesión las últimas décadas. Cualquier excepcionalidad debe atenerse a las leyes vigentes o dar lugar a nuevas promulgaciones, que por la materia de que se trata tendrían que ser suficientemente explicadas a la sociedad (con transparencia en los argumentos) y mayoritariamente admitidas (desde la credibilidad y la confianza en los legisladores). Lo anterior pone a las claras la dificultad y la improcedencia en nuestro país, a día de hoy, de llevar a cabo cualquier intento de coaccionar a la población para que se deje vacunar o de castigar a quien se niegue a ser vacunado. La obligatoriedad de las vacunas no debiera tener lugar ni aquí ni en países cuya legislación sanitaria se orienta por los mismos principios que la nuestra. Las leyes no son el único recurso para generalizar la vacunación, tal como recientemente editorializaba la revista *Nature*[21].

El imperativo de la vacunación puesto en práctica

Obligar a la población a vacunarse es una de las estrategias que otros países han adoptado para proteger a la comunidad cuando las coberturas no son satisfactorias[22]. Y pensando en que las consecuencias de no actuar pueden ser importantes, en determinadas situaciones se ha juzgado como apropiado[23]. Los recientes brotes de sarampión en el Reino Unido y EE.UU.[24,25] han puesto la atención sobre los programas de vacunación infantil, suscitando debates en torno a la mejor manera de aumentar su cumplimiento. En un editorial de 2017[26], *The Lancet Infectious Diseases* abordó el tema de la vacunación obligatoria. Anteriormente, Tony Kirby[27] y Jonathan Kennedy et al[28] habían expuesto las decisiones políticas adoptadas en Australia, Alemania y Francia en respuesta a las crecientes "dudas" sobre la vacunación. Italia se encuentra entre los varios países que han optado por la vacunación obligatoria en respuesta a la alarmante disminución de las tasas de cobertura de la vacuna y a la reaparición de los brotes de sarampión[29,30]. La ley 119/2017 impuso diez vacunas para los niños pequeños: difteria, tétanos, poliomielitis y hepatitis B, más tos ferina, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampión, paperas, rubéola y varicela. Esta ley impone multas de 500 a 7.500 euros a las familias de niños no vacunados correctamente al iniciar la enseñanza primaria. Hoy un total de once países europeos (35,4%) imponen la obligatoriedad de inmunizar a los menores de dieciocho meses frente al menos una de esas infecciones. Otros –la mayoría pertenecientes a la extinta Unión Soviética– cuentan con políticas sanitarias que obligan a intervenciones preventivas frente a las infecciones. Además, a pesar de tener una fuerte tradición de protección de las libertades personales, en 2015 California aprobó el Proyecto de Ley del Senado 277 que eliminó las exenciones por creencias personales entre los requisitos de vacunación para el ingreso a la escuela. Esta norma resultó en un aumento del 5,2% en las coberturas a los 2 años[31]. En general, la exigencia legal ha probado ser una herramienta poderosa para detener la propagación de enfermedades infecciosas prevenibles, pero en el centro de la polémica se sitúa una pregunta del amplio alcance: ¿es el paternalismo el enfoque correcto? Por supuesto que el debate ético y científico no se puede limitar al seguimiento de las tasas de cobertura. Así, en Australia algunos expertos se han cuestionado sobre "si las últimas iniciativas estatales no están yendo demasiado lejos"[27], a pesar de que la vacunación imperativa recibió un fuerte apoyo de la comunidad científica[26,32]. Insistiendo en esos otros posicionamientos que quieren ahondar en la causa del enfrentamiento, ¿puede tratarse de una admisión resignada de la culpa por no haber promovido el valor individual y social de la inmunización a través de la educación para la salud, el empoderamiento y la prevención centrada en las personas? Este es un interrogante que al acercase a este tema reaparece fácilmente.

El castigo no es la única forma de impulsar la inmunización

La determinación de no vacunar proviene de un complejo proceso de toma de decisiones influido por diferentes factores. Es evidente

que el progresivo distanciamiento de una parte de la sociedad de las instituciones oficiales, la desaparición del imaginario colectivo de algunas enfermedades devastadoras eliminadas mediante la inmunización masiva y la acción de ciertos grupos de poder que buscan imponer realidades sociales alternativas son cada día más influyentes. El caso es que el miedo y la suspicacia resurgen cada vez que se introduce una nueva vacuna[33,34], lo que dio lugar a que en la jerga vacunológica se incluyese recientemente la noción de indecisión o desconfianza vacunal (*"vaccinne hesitancy"* en inglés, VH)[35], definida como el "decaimiento en la aceptación o el rechazo a la vacunación a pesar de la disponibilidad de una red eficaz de servicios para acceder a la misma"[36]. En los últimos años se ha observado un aumento mundial de la VH y una reducción en las tasas de cobertura en todo el mundo, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incluido la VH como una de las 10 principales amenazas para la salud a las que se enfrenta el mundo[37].

Quienes deciden no vacunarse no son más que una parte del problema; son víctimas directas y son los que por su disconformidad y sus relaciones dan lugar a nuevas víctimas. Al final, su inhibición es consecuencia de una intervención educativa comunitaria ausente o que carece de "ideas de oportunidad", de criterios científicos y de recursos. Se da por hecho que el pediatra y la enfermera de Pediatría que trabajan en Atención Primaria salvarán todas las deficiencias y la negligencia de nuestras administraciones en este campo. Y en determinados momentos esta irremplazable fuerza a la hora de promover las vacunas puede ser insuficiente. Contra la propuesta de medidas punitivas, las campañas de comunicación y la calidad de la información han sido invocadas como parte de un método complementario o alternativo. Estas deben dirigirse a la población, pero simultáneamente a los que son habitualmente proveedores del servicio, cuya posición será siempre determinante del éxito o fracaso de las mismas. No puede olvidarse que los profesionales sanitarios son la principal referencia de las familias y de todos los ciudadanos a la hora de tomar una decisión; también son a quienes transmiten en primer lugar sus dudas, preocupaciones y miedos.

Particularidad de la vacuna frente al coronavirus

Un último comentario sobre lo más actual de este asunto. El desarrollo y administración de las vacunas contra el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) forman parte desde hace unos meses de los programas de salud pública de todos los gobiernos del mundo. Las razones son bien claras: la mortalidad provocada, la presión que genera esta enfermedad sobre los sistemas sanitarios y las consecuencias económicas que la epidemia va dejando, de enormes efectos sociales. Paradójicamente, existe un distanciamiento de los profesionales respecto al apremio con que se plantea la vacunación, junto a un rechazo cada vez mayor de los ciudadanos a vacunarse. Los responsables de las decisiones sanitarias debieran reconocer que algo se ha hecho mal: en Rusia solo el 9% se van a vacunar ahora; aquí una tercera parte según el CIS[38], del 15 al 45% según diferentes encuestas. Y el político debiera gestionar la duda y el rechazo sabiendo que no necesariamente todas las personas que responden en un determinado sentido lo hacen por los mismos motivos[39-41]. Hay una labor previa de exploración sobre las percepciones y motivaciones de esas posiciones que es ineludible para acertar con las respuestas. Debe decirse que esas casi doscientas vacunas frente a la COVID-19 en diferentes etapas de su desarrollo ofrecen realidades difícilmente comparables a las que en nuestro país son hasta ahora de administración recomendada, tanto las financiadas por los ciudadanos como las incluidas en los calendarios oficiales gratuitos, planteándose con aquellas algunas incertidumbres que no existen con estas (Tabla II). Proponer su obligatoriedad en este momento generaría un debate ético y social de gran alcance y con resultados poco previsibles. Y los posicionamientos de resistencia encontrarán un ambiente favorable a su causa, fundamentalmente por los errores cometidos, la incoherencia en los mensajes hacia la población y por la poca credibilidad de la clase política, que debería considerar sus fallos y sentirse más obligada a ser referente y modelo. Hoy se nos pide que aceptemos que las cosas están bien hechas apelando a la urgencia de la situación; pero incluso lo que para la mayoría pudiera ser fácilmente entendible genera recelos por la ausencia de información y transparencia.

Tabla II. Vacuna frente a la COVID-19: incertidumbres planteadas

- Introducción de nuevas tecnologías en su fabricación (ARN-m)
- EC en forma novedosa: se acortan los tiempos y se solapan las fases
- Nuevas condiciones para la cadena de frío en las vacunas de ARN-m
- Apremio por la morbilidad, mortalidad y las repercusiones sociales
- Información de los ECs difundida exclusivamente desde la industria farmacéutica a través de ruedas de prensa
- Intensa presión política y comercial sobre las agencias reguladoras, con un "procedimiento de evaluación acelerado" y la exigencia de una "autorización condicionada"
- Priorización de grupos controvertida
- Gran cantidad de nuevas vacunas rápidamente disponibles
- Altos niveles de demanda en corto período de tiempo
- Distribución dependiente de la capacidad de producción de cada fabricante
- Necesidad de estudios de vigilancia respecto de la evolución del virus y su estabilidad molecular
- Desconfianza en los políticos y gestores de la crisis.
- Actividad creciente de los movimientos "anti": proliferación de bulos para desacreditar las vacunas
- Dudas sobre la financiación de las medidas logísticas necesarias
- Petición de la obligatoriedad por parte de algunos sectores

Bibliografía

1. Ereth J. The global value of vaccination. Vaccine. 2003; 21: 596-600.
2. Centers for Disease Control and Prevention Impact of vaccines universally recommended for children-United States, 1900-1998. JAMA. 1999; 281:1482-3.
3. World Health Organization. Immunization coverage. Geneva: World Health Organization, 2010.
4. World Health Organization 2014. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme. From decision to implementation and monitoring. Disponible en: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/policies_strategies/vaccine_intro_resources/nvi_guidelines/en/.
5. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. BMJ. 2008; 337: a1655. doi: 10.1136/bmj.a1655.

6. Anderson RM. Challenges in Creating Herd Immunity to SARS-CoV-2 Infection by Mass Vaccination. The Lancet. 2020; 396: 1614-6.
7. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. Science. 2020; 369: 846-9.
8. May RM, Anderson RM. Spatial heterogeneity and the design of immunization programmes. Math Biosci. 1984; 72: 83-111.
9. Heffernan JM, Keeling MJ. Implications of vaccination and waning immunity. Proc R Soc Ser B. 2009; 276: 2071-80.
10. Frieden TR. A Framework for Public Health Action: The Health Impact Pyramid. Am J Public Health. 2010; 100: 590-5. doi:10.2105/ajph.2009.185652.
11. Nuffield Council on Bioethics. Public health: ethical issues. Cambridge, UK: Nuffield Council on Bioethics, 2007.
12. Hawerkate M, D'Ancona F, Giambi C, Johansen K, Lopalco PL, Cozza V, et al. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. Eurosurveilance. 2012; 17: 22.
13. Wigham S, Ternent L, Bryant A, Robalino S, Sniehotta F, Adams J. Effectiveness, acceptability, and economic costs and consequences of parental financial incentives and quasi-mandatory schemes for increasing uptake of vaccinations in pre-school children: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2014; 134: e1117-e28.
14. Giles E, Robalino S, McColl E, Sniehotta F, Adams J. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effectiveness of financial incentives for encouraging healthy behaviours. PLoSOne. 2014; 9: e90347.
15. Lagarde M, Haines A, Palmer N. Conditional Cash Transfers for Improving Uptake of Health Interventions in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. JAMA. 2007; 298: 1900-10.
16. Oliver A, Marteau T, Ashcroft R. Can financial carrots improve health? J Health Serv Res Policy. 2009; 14: 1-2. 10.1258/jhsrp.2008.008132.
17. Adams J, White M. The role of time preference and perspective in socio-economic inequalities in health related behaviours. En: Babones S, editor. Social inequality and public health. Bristol: Policy Press; 2009.
18. Gori D, Costantino C, Odone A, Ricci B, Ialonardi M, Signorelli C, et al. The Impact of Mandatory Vaccination Law in Italyon MMR Coverage Rates in Two of the Largest Italian Regions (Emilia-Romagna and Sicily): An Effective Strategy to Contrast Vaccine Hesitancy. Vaccines (Basel). 2020; 8: 57. doi: 10.3390/vaccines8010057. PMID: 32019092; PMCID: PMC7158674.
19. Biasio L, Corsello G, Costantino C, Fara GM, Giammanco G, Signorelli C, et al. Communication about vaccination: a shared responsibility. Hum. Vaccin. Immunother. 2016; 12: 2984-7. doi: 10.1080/21645515.2016.1198456.
20. Ferro A, Odone A, Siddu A, Colucci M, Anello P, Longone M, et al. Monitoring the web to support vaccine coverage: results of two years of the portal vaccin arSì Epidemiol. Prev. 2015; 39: 88-93.
21. Laws are not the only way to boost immunization. Nature. 2018; 553: 249-50. doi: 10.1038/d41586-018-00660-y.
22. Signorelli C, Iannazzo S, Odone A. The imperative of vaccination put into practice. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 26-7. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30696-5.
23. Nuffield Council on Bioethics. Public health: ethical issues. Cambridge, UK: Nuffield Council on Bioethics, 2007.
24. Abertawe Bro Morgannwg University Health Board, Powys Health Board, Hywel Dda Health Board, Public Health Wales. Outbreak of Measles in Wales, Nov 2012 - July 2013: Report of the agencies which responded to the outbreak 2013.
25. Zipprich J, Winter K, Hacker J, Xia D, Watt J, Harriman L. Measles outbreak-California, December 2014-February 2015. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2015; 64: 1-2.
26. The Lancet Infectious Diseases. The imperative of vaccination. Lancet Infect Dis. 2017; 17: 1099.
27. Kirby T. No jab, no play: Australia and compulsory vaccination. Lancet Infect Dis. 2017; 17: 903.
28. Kennedy J, Michailidou D. Divergent policy responses to increasing vaccine scepticism in southern Europe.Lancet Infect Dis. 2017; 17: 900.
29. Signorelli C, Odone A, Cella P, Iannazzo S, D'Ancona F, Guerra R. Infant immunization coverage in Italy (2000-2016). Ann Ist Super Sanita. 2017; 53: 231-7.
30. Bonanni P, Ferro A, Guerra R, Iannazzo S, Odone A, Pompa MG, et al. Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012-2014 National Immunization Prevention Plan. Epidemiol Prev. 2015; 39: 146-58.
31. California Department of Public Health Immunization Branch 2016-2017 kindergarten immunization assessment-executive summary. Disponible en: http://eziz. org/ assets/ docs/ shotsforschool/2016-17Kindergarten-SummaryReport.pdf. Último acceso: 9 de agosto de 2019.
32. Signorelli C, Guerra R, Siliquini R, Ricciardi W. Italy's response to vaccine hesitancy: an innovative and cost effective National Immunization Plan based on scientific evidence. Vaccine. 2017; 35: 4057-9.
33. Poland GA, Jacobson RM. Theage-old struggle against the antivaccinationists. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 97-9. doi: 10.1056/NEJMp1010594.
34. Odone A, Signorelli C. When vaccine hesitancy makes headlines. Vaccine. 2017; 35: 1209-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.051.
35. Shapiro GK, Tatar O, Dube E, Amsel R, Knauper B, Naz A, et al. The vaccine hesitancy scale: psychometric properties and validation. Vaccine. 2018; 36: 660-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.043.
36. MacDonald NE. The SAGE working group on vaccine hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. Vaccine. 2015; 33: 4161-64. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036.
37. Ten Threats to Global Health in 2019. Último acceso: 2 de diciembre de 2019. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019.
38. Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS). Avance de resultados del estudio 3302 Efectos y consecuencias del coronavirus (II). Acceso: 5 de diciembre de 2020. Disponible en: http://www.cis.es/cis/opencms/ES/NoticiasNovedades/InfoCIS/2020/Documentacion_3302.html.
39. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DM, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. Vaccine. 2014; 32: 2150-9. pmid:24598724.
40. Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, de Hart MP, Halsey N. Vaccine refusal, mandatory immunization, and therisks of vaccine-preventable diseases. N Engl J Med. 2009; 360: 1981-8. pmid:19420367.
41. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. SAGE Working Group Dealing With Vaccine Hesitancy. 2012. Disponible en: www.who.int/immunization/sage/sage_wg_vaccine_hesitancy_apr12/en/. Actualizado el 6 de octubre de 2014.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Calendario de vacunación infantil. Niño mal vacunado y no vacunado. Vacunas combinadas

C. Coronel Rodríguez*, J. García Pérez**, A. Hernández Hernández***

*Centro de Salud "Amante Laffón". Sevilla.
** Clínica "Los Rapacinos". Madrid. ***Centro de Salud Tacoronte. Tenerife
Miembros del VACAP (Grupo de trabajo de Vacunas de la SEPEAP)

Resumen

La vacunación es la mejor medida de salud pública tras el saneamiento del agua, y uno de los condicionantes que más ha disminuido la morbilidad y mortalidad por enfermedades infectocontagiosas.

Entendemos por calendario de vacunación, a la pauta de inmunización estructurada, ordenada, metódica y secuencial que se propone como recomendación para un área geográfica o comunidad, con la finalidad de proporcionar una guía para profesionales y población general, que permita una administración uniforme y racional de las vacunas. Este debe ser: eficaz, eficiente, seguro, sencillo y aceptado por los profesionales sanitarios, autoridades sanitarias y por la población, manteniendo criterios de equidad.

Desde la instauración del primer calendario, se han ido incorporando vacunas al mismo de manera progresiva; al principio, de forma unánime para todo el país y, posteriormente, con evidentes diferencias entre las distintas comunidades autónomas, fundamentalmente en la edad y el momento de inclusión de recomendaciones.

Consideramos que las Autoridades Sanitarias y los Colegios Profesionales deberían ser más proactivos frente a los profesionales sanitarios que se manifiestan públicamente en contra de las vacunas. Puesto que esta no es una cuestión opinable, se trata de una abrumadora evidencia científica frente a un oscurantismo y derechos individuales, a veces, más que cuestionables.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) propone un calendario para toda la vida de máximos, común y único, con el objetivo de orientar al personal sanitario y a la población, especialmente de aquellas vacunas no incluidas en los calendarios públicos, recomendándolas según las situaciones concretas. Consideramos que la consecución de un calendario único de vacunaciones mantiene el principio de equidad en la prevención de la salud, y facilita el cumplimiento en los niños que cambien de Comunidad Autónoma como lugar de residencia.

Entendemos como niños mal vacunados, aquellos que no han recibido ninguna vacuna o presentan un calendario vacunal diferente al nuestro y al que deberemos adecuar. Sobre todo, por estar incompletos o por falta de documentos que nos puedan informar de las vacunas administradas.

Es tarea fundamental del pediatra y de la enfermera pediátrica de Atención Primaria: conocer los diferentes tipos y características de las vacunas, fomentar la vacunación de toda la población infantil y conocer el funcionamiento del sistema sanitario.
Es nuestra obligación, ante una actividad que no es obligatoria en nuestro país: informar, detectar y completar el calendario de vacunaciones en los niños que, por diferentes motivos, no están correctamente vacunados de acuerdo con su edad, circunstancias individuales y ámbito geográfico.

Abstract

Vaccination is the best public health measure after water sanitation, and one of the factors that has mostly reduced the morbidity and mortality of infectious diseases.

By vaccination schedule we understand, the orderly, structured, methodical and sequential immunization schedule that is proposed as a recommendation for a geographic area or community, in order to provide a guide for professionals and the general population to allow a uniform and rational administration of vaccines. This must be effective, efficient, safe, simple, accepted by health professionals, health authorities and by the population, maintaining the equity criteria.

Since the establishment of the first calendar, vaccines have gradually been incorporated into it, at first, unanimously for the entire country and later with obvious differences between the different Autonomous Communities, mainly concerning age and the time of recommendation inclusion.

We believe that Health Authorities and Professional Associations should be more proactive in dealing with health professionals who publicly speak out against vaccines. Since this is not a questionable query, but backed by overwhelming scientific evidence against obscurantism and individual rights, oftentimes questionable.

The vaccine advisory committee of the Spanish Association of Pediatrics (CAV-AEP) proposes a life-long, common and unique calendar of maximums, with the aim of guiding health personnel and the population, especially regarding those vaccines not included in public schedules, recommending them in specific situations. We consider that the achievement of a single immunization schedule maintains the principle of equity in health prevention, and facilitates compliance in children who change their Autonomous Community as a place of residence.

By poorly vaccinated children we assume those who have not received any vaccine, as well as those with a different vaccine schedule than ours and to which we must adapt. In most cases, immunization is incomplete or there is lack of documents that ascertain the vaccines administered.

Fundamental tasks of the pediatrician and Primary Care pediatric nurse, include knowing the different types and characteristics of vaccines, promoting children´s vaccination and being familiar with the functioning of the health system. It is our obligation, in the face of an activity that is not mandatory in our country, to inform, detect and complete the vaccination schedule in children who, for different reasons, are not properly vaccinated according to their age, individual circumstances and geographic scope.

Palabras clave: Vacunas; Vacunación infantil; Calendario de vacunación; Vacunas combinadas.

Key words: *Vaccines; Childhood immunization; Immunization schedule; Combination vaccines.*

Definición

Denominamos calendario de vacunación a una pauta de inmunización estructurada y secuencial que se recomienda para una determinada población.

La vacunación es la mejor medida de salud pública tras el saneamiento del agua (potabilización y depuración de aguas residuales), y se ha visto y comprobado que es uno de los adelantos de la humanidad que más ha disminuido la morbilidad y mortalidad por enfermedades infectocontagiosas, sobre todo en la infancia y, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de las principales causas que han contribuido al aumento de la esperanza de vida. Nosotros consideramos que el empleo de las vacunas debiera mantenerse hasta que se logre la erradicación global de la enfermedad, tal y como ha ocurrido con la viruela[1].

Tal es el poder de las vacunas que, actualmente, todo el mundo ha apostado por las vacunas frente a SARS-CoV-2, como forma más efectiva de salir de la crisis originada por la pandemia de COVID-19. Según la OMS, en su página web, a fecha de 9 de septiembre de 2020, existen hasta 35 vacunas ensayándose ya en humanos y 9 de ellas están en la fase II[2].

A diferencia de los antibióticos, las vacunas trabajan con el sistema inmune para combatir las infecciones, pero no son infalibles; por ejemplo, la efectividad de las vacunas de las paperas es de un 80% aproximadamente. Eso quiere decir que, cada año, un 20% de los vacunados no están protegidos, así estos se van acumulando hasta que se llega a un número elevado de individuos susceptibles (5-6 años) en el que aparece un brote. La mejor prueba del poder de las vacunas en el control de enfermedades infecciosas es que, en cuanto bajan las coberturas vacunales, las enfermedades no eliminadas resurgen, como está ocurriendo con el sarampión en Europa.

Aún, actualmente, existen barreras para una inmunización eficaz, tales como: precio de las vacunas, resistencia de determinados sectores de la población y un conjunto de aspectos sociales, económicos y legales, que han limitado la disponibilidad de las vacunas para todos los miembros de nuestra sociedad[1].

Entendemos por calendario de vacunación (CV), también llamado calendario sistemático, a la pauta de inmunización: estructurada, ordenada, metódica y secuencial, que se propone como recomendación para los diferentes grupos de edad o población de un área geográfica o comunidad[3], con la finalidad de proporcionar una guía para profesionales y población general que permita una administración uniforme y racional de las vacunas[4] para evitar infecciones prevenibles[5].

Un CV bien diseñado debe ser: eficaz, eficiente, seguro, sencillo, aceptado por los profesionales sanitarios, autoridades sanitarias y por un amplio segmento de la población, manteniendo criterios de equidad para la población y actualizado de forma permanente en función del desarrollo y comercialización de nuevas vacunas y/o existencias de cambios epidemiológicos que se vayan produciendo[3,6]. Los calendarios vacunales se convierten en la principal estrategia práctica para conseguir que todos los niños sean correctamente vacunados, según las indicaciones de su comunidad[4].

El CV es, por otro lado, una herramienta de salud pública, cuya aplicación favorece a toda la población, tanto a las personas que se vacunan como a las que no. La vacunación sistemática permite extender el efecto preventivo de las vacunas, no solo desde la protección individual, sino también a la general, incluyendo así a los sujetos no vacunados, cuando se alcanzan coberturas poblacionales elevadas[3], generando así

Tabla I. Abreviaturas y acrónimos utilizados habitualmente en vacunología pediátrica

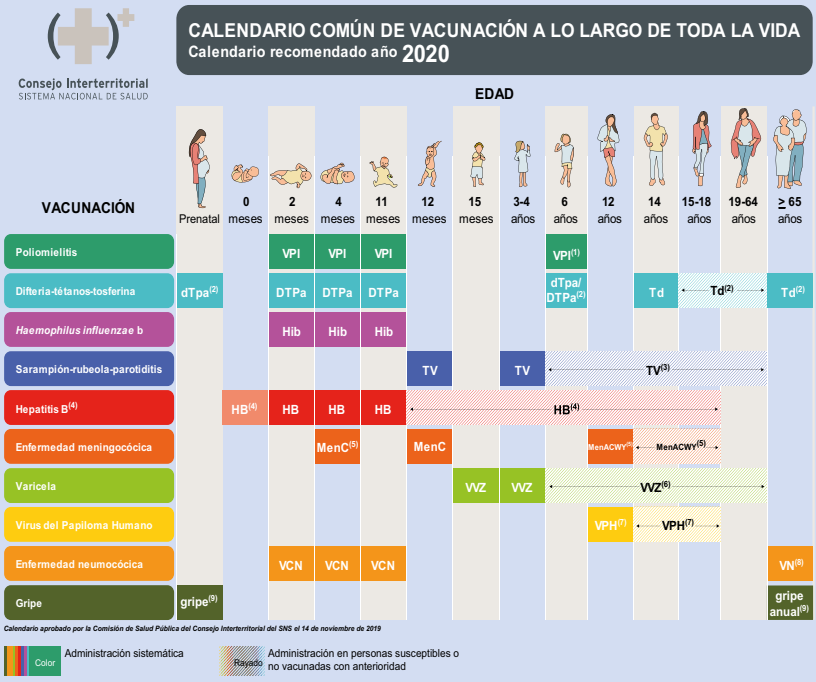
AEP: Asociación Española de Pediatría
AP: Atención Primaria
CAV: Comité Asesor de Vacunas de la AEP
CV: Calendario vacunal
CC.AA.: Comunidades autónomas
CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
COVID: enfermedad por virus Sars-CoV-2
DTPa: vacuna frente a: difteria, tétanos y tosferina acelular
dTpa o Tdpa: vacuna frente a difteria carga antigénica reducida, tétanos y tosferina acelular de baja carga antigénica
VHA: vacuna frente a la hepatitis A
VHB: vacuna frente a la hepatitis B
Hib: vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b
MenACWY: vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupos A, C, W e Y
MenB: vacuna frente a meningococo de serogrupo B
MenC: vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C
OMS: Organización Mundial de la Salud
RV: vacuna frente a rotavirus
SSCC: Sociedades científicas
Td: vacuna frente a tétanos y difteria de carga antigénica reducida
TV: vacuna triple vírica (frente a: sarampión, rubeola y parotiditis)
VNC: vacuna frente a neumococo conjugada
VPH: vacuna frente a virus del papiloma humano
VPI: vacuna frente a poliovirus inactivada
VPO: vacuna Sabin frente a poliovirus atenuada
VVZ: vacuna frente a la varicela

un beneficio global de la población o comunidad que denominamos inmunidad colectiva o de grupo[4].

Para facilitar la comprensión del artículo, se adjunta listado de acrónimos y siglas que hemos usado comúnmente utilizadas en vacunología infantil (Tabla I).

Dado el mundo cambiante de las vacunas, en continua evolución, más acelerado en los últimos años, recurrimos a enlaces-web, pues la bibliografía utilizada rápidamente queda obsoleta a la luz de las actualizaciones de los diferentes calendarios, y muchas de las propuestas de este artículo pueden estar ya recogidas en el momento de su publicación, por lo que recomendamos las consultas al acceso actualizado a las páginas oficiales de los organismos y Sociedades Científicas que avalan las propuestas.

Tabla II. Calendario común Consejo interterritorial



Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf. (consultado 27-12-2020).

Historia

A principios de 1800, la vacuna de la viruela comenzó a emplearse en España y en otros países, con el resultado final conocido de la erradicación mundial de esta enfermedad, con fecha oficial de 1980 (enlace a información de la OMS: https://www.who.int/features/2010/smallpox/es/, consultado el 4 de octubre de 2020). Ese mismo año se suprimió su empleo en España.

El primer antecedente de vacunación sistemática en España se remonta a 1921, cuando una disposición legal imponía la obligatoriedad de la vacunación antivariólica en los dos primeros años de vida, al ingreso en la escuela primaria y al incorporarse al servicio militar. La aplicación universal de las vacunas en España se empezó con la primera campaña nacional de vacunación antipoliomielítica en 1963, con la vacuna Sabin frente a poliomielitis de tipo atenuada (VPO). Posteriormente, se amplió en 1965, añadiendo la vacunación frente a difteria-tétanos-tosferina. Se implantó el primer calendario oficial de vacunación infantil en el año 1975, con la finalidad de que las vacunaciones infantiles se realizaran de forma continua al alcanzar la edad indicada sin tener que esperar a campañas puntuales[3]. Como resultado de estas campañas, se consiguió erradicar la polio en Europa, siendo el último caso descrito en España en 1989. En 1977, se incluyó la vacuna del sarampión monocomponente a los 9 meses de edad y la vacuna de la rubeola monocomponente a las niñas a los 11 años. En 1981, se cambió la dosis de sarampión de los 9 meses por una dosis de triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis) a los 15 meses.

Desde la instauración de este primer calendario, se han ido incorporando vacunas al mismo de manera progresiva[4]. Posteriormente, entre los años 1988 y 1995, se hicieron patentes algunas diferencias en los programas de vacunación de las distintas comunidades autónomas (CC.AA.), fundamentalmente en la edad y el momento de inclusión de recomendaciones[6].

En el año 1995, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CINSS) aprobó su primer calendario de vacunación. Estas recomendaciones tienen en cuenta la evidencia disponible sobre: efectividad, eficiencia y seguridad de las vacunas, así como la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles en España[7].

Este mismo CINSS aprobó, en febrero de 2011, la actualización de los criterios de evaluación y, de forma expresa, solicitó que se incluyera en el documento, una definición de Calendario Único de Vacunación, pero no es lo mismo un calendario común que único. La principal conclusión de este documento es que se define Calendario Común de Vacunación como: el calendario que incluye los antígenos y número de dosis que se recomienda administrar de manera sistemática y voluntaria a toda la población en España en función de la edad[6].

Aquí puedes consultar toda la progresión de los calendarios vacunales en España, en este enlace: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/historicoCalendarios.htm o en este otro: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7 (consultado el 4 de octubre de 2020).

Hasta llegar al calendario propuesto para el 2020 (Tabla II), del que no se esperan cambios para el año próximo, dado el esfuerzo dedicado a la COVID.

Salud pública

Debemos de tener cuidado con las recomendaciones que los profesionales sanitarios le exigen a Salud Pública o Autoridades Sanitarias, porque las

vacunas precisan de un tiempo prolongado de elaboración y hay unos límites máximos de producción y de almacenamiento. Basta con que cualquier país emergente decida incluir una vacuna en su calendario, sobre todo, si es un número de población importante (Brasil, India, etc.) o que haya un cambio en las prioridades de producción de estas industrias, por ejemplo, reorientación en la fabricación de vacunas frente al COVID, para que ello suponga un desabastecimiento de vacuna en muchos otros países que hayan decidido incluirlo sin tener en cuenta estos condicionantes.

Para decidir la inclusión de una nueva vacuna en los programas de vacunación o realizar alguna modificación de estos (introducción o eliminación de una dosis de una vacuna o un cambio de la pauta de administración), se realiza una evaluación de unos criterios que permiten fundamentar los cambios del programa (Tabla III). Por otro lado, las CC.AA. como son "Salud Pública", pueden autorizar un CV que no figure en ficha técnica (por ejemplo, reduciendo número de dosis) o completar las pautas vacunales con una vacuna de otra marca, aunque no haya estudios de compatibilidad. No se esperan ensayos clínicos en este sentido, a las casas comerciales no les interesan, pero Salud Pública al ser Autoridad Sanitaria, sí tiene potestad de autorizar la intercambiabilidad con el objetivo principal de proteger a la población. Aun así, no se acepta, de forma general, la intercambiabilidad entre vacunas de: VPH, rotavirus, meningococo B o tetravalente o neumococo, salvo excepciones.

Cuando se comercializa una vacuna nueva, aunque cumpla los criterios epidemiológicos de efectividad y seguridad necesarios, no suele incorporarse al calendario oficial. Si, además, el riesgo de la enfermedad es alto, esto condiciona en los profesionales sanitarios y en la población, una percepción de desconfianza en los programas de vacunación. Con ello que genera inequidad, se dificulta alcanzar altas coberturas, hacer un seguimiento epidemiológico adecuado, y crea situaciones éticas conflictivas entre la población, los profesionales sanitarios, las sociedades científicas, la administración sanitaria y la industria farmacéutica[3].

Consideramos que es necesario aumentar la confianza en las vacunas entre la población con mensajes unitarios entre la Administración Sanitaria y las Sociedades Científicas (SSCC). El decalaje entre recomendaciones de unos y otros, genera confusión entre la población profana, que tiene que manejar la ambivalencia entre la confianza que le suele tener a su profesional sanitario de referencia y un cierto oficialismo que le hace tender a seguir la doctrina vacunal pública ("si tal vacuna no es oficial, por algo será").

Tabla III. Criterios de incorporación de nuevas vacunas en los calendarios sistemáticos

Carga de enfermedad
- Incidencia, morbilidad, mortalidad y distribución de la enfermedad, geográfica y por grupos etarios
- Potencial teórico de eliminación de la enfermedad

Alternativas a la vacunación
- Vacunas preexistentes
- Quimioprofilaxis
- Tratamientos eficaces
- Cribados poblacionales selectivos

Características de la vacuna
- Inmunogenicidad
- Eficacia/efectividad
- Compatibilidad con otras vacunas
- Seguridad pre y post comercialización
- Dosis y vías de administración
- Conservación y termo-estabilidad

Impacto sociosanitario
- Eficiencia (análisis coste-beneficio)
- Aceptación por la población y el sistema sanitario
- Sostenibilidad
- Vigilancia epidemiológica

Repercusiones de la modificación en el programa de vacunación

Aspectos éticos

Evaluación económica

Modificado de [3] y [6].

Financiación

Desde un punto de vista económico, las vacunas han demostrado ser una de las intervenciones más coste-eficientes en salud, que ahorran recursos y costes a los gobiernos y a la sociedad en su conjunto; puede cuantificarse por medio de diferentes aspectos, entre los que destacan: la disminución de las bajas laborales por enfermedad o la mejora del absentismo escolar y, por tanto, del desarrollo intelectual de los niños.

Los nuevos calendarios están basados, en gran medida, en criterios económicos y, lejos de suponer un avance, pueden provocar un deterioro o retroceso en algunas autonomías, en uno de los factores determinantes de la salud de los ciudadanos o que más beneficio aportan a la población. Además, debemos recordar el derecho a que los poderes públicos protejan nuestra salud de manera igual de eficaz, independientemente de la Comunidad donde hayamos nacido o resides[1].

El modelo de financiación de vacunas en España, a diferencia de otros países de nuestro entorno, es gratuito y universal para aquellas incluidas en el CV sistemático y los ciudadanos asumen la totalidad del coste de aquellas que no lo están. Asimismo, existe la posibilidad de reembolso de vacunas fuera de calendario en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, vacunación del viajero, situaciones de emergencia o brotes.

Es fundamental y tenemos que insistir y apoyar para que se cumplan todas las recomendaciones oficiales, y que se pongan todas aquellas vacunas ya incluidas en los calendarios oficiales correspondientes de las CC.AA. de residencia. Pero el objetivo de los profesionales sanitarios debe ser que todas las vacunas recomendadas por las SSCC formen parte de un programa oficial de inmunizaciones sistemáticas. Como ya sabemos, por experiencias previas, existe un periodo variable, generalmente prolongado, de tiempo, entre que una vacuna es recomendada por estas Sociedades Científicas de la Salud y esta aparece contemplada en un calendario oficial de inmunizaciones sistemáticas. Esta credibilidad de las vacunas decae aún más cuando se modifican los calendarios más en función de convocatorias electorales que en la comercialización y accesibilidad de vacunas, por lo que recomendamos seguir el criterio de las SSCC para no caer en la contradicción de donde hoy no lo recomendamos, debamos luego hacerlo de forma oficial

sin que existan cambios epidemiológicos o estudios nuevos que lo justifiquen. La historia nos demuestra que todas acaban incorporándose al mismo, tarde o temprano.

Así, en el devenir habitual de las vacunas y poniendo como ejemplo la última incluida (Bexsero®), pero podríamos citar otros casos similares anteriores (neumococo, etc.). Tras su aprobación en España en junio de 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la clasificó como medicamento de uso hospitalario y autorizó su administración en personas con deficiencias y características muy específicas. Tras una nueva evaluación de su seguridad, en septiembre de 2015, pasó a ser un medicamento sujeto a prescripción médica disponible en farmacias al precio de 106,15€ la dosis. Esta modificación originó una gran demanda entre la población. Aunque la Asociación Española de Pediatría viene

Tabla IV. Diferencias entre los calendarios vacunales de España

Comunidad Autónoma	*MenB*	*RV*	*Men ACWY 12 años*	*Tdpa/Td 14 años*	*VPH 12 años*	*Otras*	*Total suma**
CINS	No	No	Sí	Td	Mujer 12-18 años	No	
Andalucía		Prematuros < 32 semanas	12 meses	Td	Mujer 12-14 años		+2
Aragón				Td	Mujer VPH9		+1
Asturias			13 años	Tdpa 13 años	Mujer 10-13 años		+2
Baleares				Td	Mujer		
Canarias	3, 5 y 12-14 meses			Td	Mujer VPH9		+2
Cantabria				Td	Mujer		+1
Castilla La Mancha				Td	Mujer		
Castilla y León	3, 5 y 12-14 meses		12 meses	Td	Mujer 12-14 años VPH9		+3
Cataluña				Td	Mujer VPH9	Hepatitis A a los 15 meses y 6 años, y a los 11-12 años los aún susceptibles	+2
Ceuta				Td		Hepatitis A 15 meses y 2ª HA + HB 13 años	+1
Extremadura				Td	Mujer		
Galicia				Td	Mujer VPH9		+1
La Rioja				Td	Mujer		
C.A. de Madrid				Td	Mujer		
Ciudad Autónoma de Melilla				Td	Mujer VPH9	Hepatitis A 15 meses y 2ª HA + HB 13 años	+2
Murcia				Td	Mujer		
Navarra				Td	Mujer VPH9		+1
Comunidad Valenciana				Td	Mujer		
País Vasco		Prematuros < 32 semanas		Td	Mujer VPH9		+2

**Aportaciones sobre el calendario del CINS. (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud).*

defendiendo desde 2014, su inclusión en el calendario vacunal sistemático en España[8]. Ya algunas CC.AA. las han incluido recientemente en su calendario (Tabla IV), y países de nuestro entorno las han programado recientemente coincidiendo en fechas con las del calendario habitual y simplificándolo: https://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/portugal-nuevas-vacunas-MenB-y-VPH (consultado el 21 de octubre de 2020), dado que no existe tanta reactogenicidad como se preveía en los primeros estudios con la coadministración con otras vacunas, una vez que se ha generalizado su uso.

En el ínterin, la búsqueda imaginativa de soluciones que ayuden a la equidad en la administración de vacunas y disminuyan la discriminación por motivos económicos, debe ser una prioridad. Si no se puede introducir todas las vacunas en el calendario vacunal de las CC.AA., habría que habilitar un sistema para que estas pudieran ser financiadas. Una buena solución, aunque no la ideal, sería que estas vacunas no incluidas (o externas al calendario oficial) tuviesen la misma consideración farmacológica de otros productos y se pudiesen prescribir las vacunas con receta oficial, como otros medicamentos en la que el paciente haga una aportación semejante a la que hace para comprar, por ejemplo, un antibiótico prescrito. De esta forma, no se podría hablar de discriminación por cuestión económica como se alega, porque actualmente, aunque con grandes intervalos, la aportación de coste de los medicamentos está en correlación a los ingresos de la unidad familiar.

Respecto al abono de parte o todo el coste de estas vacunas por los tutores, los pediatras no debemos ni tenemos que entrar, ni somos quién para decidir en qué se pueden o deben gastar los padres su dinero. No es raro tener algún ejemplo que se rechace la vacunación por su coste, cuando esos mismos usuarios acuden con un móvil de última generación. Por otro lado, a veces, erramos al prejuzgar las posibilidades económicas de una familia y nos sorprendemos respecto a nuestra consideración de nivel económico familiar y/o sus prioridades de gasto. Por todo ello, nuestra recomendación es que siempre tenemos que informar y a todos por igual, sobre todo, respecto a las vacunas no financiadas, para que los padres comprendan la eficacia de ellas y, si lo creen oportuno, poder adquirirlas para ser administradas[4].

En algunos casos, incluso la Autoridad Sanitaria (Salud Pública) es la que llega a proponer, incluso en ciertas CC.AA., la sustitución de alguna vacuna del CV oficial por otra, como es el caso de la MenC por la tetravalente MenACWY, aprobado en algunas. En opinión del asesor jurídico del CAV-AEP, la administración de la vacuna tetravalente a los 12 meses, sustituyendo a la MenC no supone, propiamente, incumplir el calendario oficial, toda vez que se da cobertura al meningococo C al estar incluido este serogrupo en la tetravalente. Tanto los pediatras que aconsejen una como otra vacunación, tienen avalada su recomendación por la *"lex artis"*. Y dado que, al parecer, está siendo un fracaso la vacunación en adolescentes de 15 y 18 años, algunas Sociedades Pediátricas sugieren que se debería implementar poniendo a los 2 y 4 meses junto con el resto de las vacunas en CV, dado que en ficha técnica por debajo de 6 meses, solo se aceptan dos dosis. Por un lado, evitamos que se pierdan las compradas y no utilizadas, y supone un ahorro en gastos de compra de MenC. Aunque está en estudio la posibilidad de administrar el esquema de 1+1 en lugar de 2+1, como ya ocurriera en el Reino Unido con Bexsero, proponiendo el ponerla a los 4 meses y a los 12 meses. De hecho, en Malta ya es una recomendación oficial esta pauta: https://deputyprimeminister.gov.mt/en/phc/pchyhi/Pages/National-Immunisation-Schedule.aspx (consultado el 31 de octubre de 2020).

Recomendación frente obligación

Se podría proponer la vacunación obligatoria en ciertos colectivos o empresas, y la sanidad podría ser una de ellas. No lo cuestionamos en algunos casos, puesto que apoyamos que la vacunación antigripal del personal sanitario debería ser obligatoria y formando parte de la normativa básica que debe cumplirse. No nos podemos amparar en un falso principio de libertad individual para rechazar la vacuna. El profesional sanitario que no se vacuna de la gripe cada año demuestra ignorancia científica e insolidaridad con su familia, con sus pacientes y con sus compañeros.

Como reflexión, hay que destacar que la vacunación no es una cuestión opinable: es una obligación y una responsabilidad social. La abrumadora evidencia de que ha sido y es una de las herramientas más poderosas que tenemos para combatir las enfermedades transmisibles, es irrefutable: https://buenavibra.es/movida-sana/salud/la-vacunacion-no-es-opinable-es-una-obligacion-y-una-responsabilidad-social/amp/?__twitter_impression (consultado el día 4 de octubre de 2020). Aun cuando algunas vacunas no produzcan una inmunidad total contra un agente infeccioso en particular, y la persona efectivamente enferme al estar expuesta al patógeno, sí podrá generar una respuesta inmune suficiente como para evitar las formas más graves de la infección, así como las complicaciones que pudieran producirse.

Las razones por las que consideramos esencial que el personal sanitario se vacune no es solo para proteger a los trabajadores del riesgo de contraer determinadas enfermedades transmisibles (evitando el absentismo laboral de un colectivo con un riesgo más elevado de contagiarse), sino evitar que estos puedan ser, a su vez, fuente de contagio para los pacientes a los que atienden (potencialmente vulnerables), para otros compañeros sanitarios y para la comunidad en general. Por otro lado, debemos predicar con el ejemplo, difícilmente se puede proponer un tratamiento preventivo a la población que, al mismo tiempo, los profesionales de la salud que hacen la recomendación la rechazan.

Consideramos que las Autoridades Sanitarias y los Colegios Profesionales deberían ser más proactivos frente a los profesionales sanitarios que se manifiestan públicamente en contra de las vacunas. Puesto que esta no es una cuestión opinable, no es una opción o pauta alternativa de tratamiento o una aproximación diagnóstica a un problema de salud que puede tener distintas lecturas. Esto es abrumadora evidencia científica *versus* oscurantismo. Por lo tanto, ante actitudes que están en la mente de todos y que, además, tienen amplificación mediática muy ruidosa, proponemos expedientes sancionadores y posibilidad de inhabilitación. Y lo comparamos al ejemplo que supondría

permitir a un cirujano que no aplicase la asepsia adecuada en sus actos quirúrgicos, porque no lo considera adecuado.

En el momento de redactar estas líneas (31 de octubre de 2020), la epidemia de COVID-19 parece estar en fase de claro rebrote en España y en el mundo. A estas alturas, nadie puede adelantar cuál será el comportamiento del SARS-CoV-2 en el futuro. La mayor parte de virólogos vaticina una endemia que vaya haciendo brotes estacionales en otoño-invierno y que se vaya atenuando en primavera-verano, semejante al patrón de otras virosis respiratorias, cuyo ejemplo paradigmático es la gripe. Si asumimos que en el próximo otoño-invierno probablemente vamos a tener un brote estacional de COVID, de impacto imprevisible, va a coexistir, con toda seguridad, con las virosis respiratorias y digestivas estacionales: patología causada por el VRS, el virus de la gripe, adenovirus respiratorio, coronavirus humanos endémicos, rotavirus, adenovirus digestivos y SARS-Cov-2. Toda esta patología comparte, total o parcialmente, sintomatología propia del COVID-19.

Si tuviéramos una vacuna para la COVID, lo cual se espera a corto plazo, en el contexto actual, se podría sugerir la obligatoriedad de que ciertos colectivos la recibieran (biosanitarios, residencias, funcionarios de prisiones, etc.) y no se debatiría la decisión personal de los mismos, como se plantea con la vacuna de la gripe, que es suficientemente eficaz y segura.

Atendiendo a todas estas consideraciones, los Grupos de Trabajo de la SEPEAP (Tecnologías Diagnósticas en AP, Vacunas en AP y Profesional de AP) creen necesario redefinir espacios asistenciales, circuitos "verdes" y "rojos", replanificar agendas, duración de las visitas, carácter presencial o telemático de las mismas, etc. También, consideran necesario la disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido en las consultas de Pediatría de AP, la inmunización universal contra el rotavirus dentro del calendario oficial de inmunizaciones sistemáticas y se considere la necesidad de la extensión progresiva de la inmunización anual pediátrica contra la gripe. Esta última actualmente catalogada por el CAV de la AEP como aplicable solo a grupos de riesgo. Puesto que estas vacunas podrían mitigar en gran parte este diagnóstico diferencial e intensidad de la pandemia (https://sepeap.org/test-de-diagnostico-rapido-y-vacunacion-extensiva-en-la-consulta-de-pediatria-de-ap-en-la-era-covid-de-la-necesidad-o-recomendacion-a-la-obligacion/) (consultado el 4 de octubre de 2020).

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, por cuanto esta práctica preventiva proporciona al niño protección individual y favorece la protección familiar y comunitaria. Por ello, la vacunación antigripal infantil universal, tal y como proponen la OMS y el ECDC *(European Centre for Disease Prevention and Control)* debería ser un objetivo a corto o medio plazo. En esta temporada, además, esta vacunación cobra especial importancia por la COVID-19, ya que padecer las dos infecciones a la vez aumenta el riesgo de morir y, por otro lado, prevenir la gripe equivale también a evitar un proceso febril, que puede simular la infección por COVID y hacernos desplazar a un centro sanitario, con lo que conlleva, tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

No obstante, lo anterior y en el escenario actual de la pandemia COVID-19, aun cuando este comité está a favor de la indicación universal de la vacunación antigripal en la infancia, tal y como recomiendan los organismos citados anteriormente, entiende que dicha medida debería tomarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de las autoridades de Salud Pública: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf (consultado el 21 de octubre de 2020), porque es prioritario, actualmente, garantizar el abastecimiento de vacunas para las personas mayores y los grupos de riesgo de infección grave por gripe y SARS-CoV-2, coincidiendo todos los referentes vacunales nacionales en este aspecto (https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunacion-antigripal-recomendaciones-CAV-2020-21) (consultado el 4 de octubre de 2020), aunque como ya es sabido, estos grupos de riesgo se han ido ampliando a lo largo de las diferentes campañas vacunales, haciéndolo extensivos a los convivientes de estos colectivos incluso (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/Historico_RecomendacionesVacunacion.htm) (consultado el 21 de octubre de 2020).

Resumiendo, desde un punto de vista legal, la vacunación en España no es obligatoria; es más, su no implementación en los hijos, no llega a suponer una modificación de la patria potestad o la custodia y guarda de los mismos. Ambas opciones requieren de la tramitación de un procedimiento judicial y, salvo algún caso muy extremo, no se suelen adoptar tales medidas, porque son muy extremas (sobre todo, la privación de la patria potestad) y la cuestión se puede solucionar por otras vías menos gravosas, como acudir a un procedimiento judicial para obligar a poner una vacuna concreta. La suspensión de la guarda y custodia o su modificación se puede acordar en un procedimiento civil al amparo del artículo 158 del Código Civil: el Juez, de oficio o a instancia del propio hijo, de cualquier pariente o del Ministerio Fiscal, puede dictar las disposiciones que considere oportunas, a fin de apartar al menor de un peligro o de evitarle perjuicios en su entorno familiar o frente a terceras personas. Pero es objeto de debate jurídico y ético aún en la actualidad, como bien defiende F. Montalvo Jääskeläinen: https://www.ajs.es/sites/default/files/2020-05/volExtra2014_b03_Ponencia.pdf (consultado el 2 de noviembre de 2020).

Con todo lo anterior, opinamos que la vacunación debe ser considerada un derecho básico de nuestros niños. No hay razones actualmente que justifiquen que un niño muera o padezca graves secuelas por una enfermedad inmunoprevenible mediante vacunación. Máxime cuando nuestro Sistema Nacional de Salud proporciona de manera gratuita la mayoría de las vacunas para todos los niños. Es verdad que la decisión de vacunar o no a un menor, corresponde a sus padres o tutores legales, pero debemos proteger la salud de los mismos y no debemos negarles a los niños este derecho que debe formar parte de las recomendaciones generales de un estilo de vida saludable tan importante como la alimentación y/o el ejercicio físico.

Calendario de vacunación infantil

El calendario de vacunación infantil debería comenzar desde el periodo antenatal, cubrir el máximo de enfermedades, lo más precoz posible, de la forma más eficiente y/o eficaz posible y ser para toda la vida.

La edad de inicio para la administración de una vacuna viene determinada por la capacidad de respuesta inmunitaria al antígeno vacunal y el riesgo de exposición al agente infeccioso. Como norma general, se tienden a aplicar las vacunas sistemáticamente en la edad más temprana, a la que son realmente efectivas[3].

La vacunación en la infancia comienza generalmente a los 2 meses de edad, solo hay una excepción para empezar antes; así, en recién nacidos de madre con hepatitis B (AgHBs+), se administrará la primera dosis de vacuna monocomponente de la hepatitis B en las primeras 24 horas de vida (preferentemente, en las primeras 12 horas), junto con la administración de inmunoglobulina anti-HB. En el caso de madre con AgHBs desconocido, si no podemos disponer de los resultados en las primeras 24 horas de vida, el neonato también recibirá una dosis de vacuna de hepatitis B.

Aunque todas las CC.AA. tienden a elaborar su calendario como para toda la vida, nosotros consideramos que esta comienza desde la concepción misma, y antes de nacer un niño, ya podemos actuar y prevenir, mediante la vacunación a la mujer embarazada, principalmente tosferina, dado el fracaso de la estrategia nido seguida hace unos años.

Todas las comunidades autónomas, desde diciembre del 2015, aconsejan la vacunación de la embarazada con dTpa para proteger al neonato de la tosferina, preferiblemente entre las semanas 27 y 36 del embarazo[4]. El CAV-AEP recomienda vacunar en cada embarazo entre las 27-32 semanas de gestación, lo más precozmente posible en este rango, y si se sospecha que el parto pueda ser prematuro, se podrá vacunar a partir de las 16 semanas. Nosotros sugerimos replantear esta recomendación (por cuestiones logísticas y de oportunidad, principalmente) y proponer mejor la vacunación sobre las 20 semanas de gestación, pues es la visita obstétrica más cumplimentada por las usuarias al coincidir con la ecografía de alta resolución (y límite del aborto en España) y es donde podríamos captar mejor a las gestantes para vacunar y que, en el peor de los casos, estamos protegiendo a la madre del tétanos en el parto, dado que no existe vacuna de tosferina aislada, sino en su presentación combinada.

La vacunación del neonato no se considera la mejor opción para proteger al lactante porque, clásicamente, se piensa que el sistema inmunitario del recién nacido no puede producir anticuerpos de forma adecuada y la vacuna no les protegería de forma inmediata. Además, no existen vacunas disponibles para ser administradas a esta edad. Sin embargo, existen estudios, en que la administración de una vacuna de tosferina acelular, monocomponente, sin difteria o tétanos, en los primeros 5 días de vida, es segura y eficaz. En caso de desarrollarse su producción y estar disponible, podría ser adecuada como vacunación de recién nacidos cuyas madres no pudieran vacunarse durante el embarazo (https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2020-razones-y-bases_v.1.2.pdf) (consultado el 1 de marzo de 2020).

Otros cambios que sugerimos, además, sería adelantar la VPH a los 10 años, lo cual nos permitiría desligarla de una asociación poco acertada de vincularla al inicio de las relaciones sexuales como se ha publicitado, ampliamos su espectro de prevención al adelantarnos antes del inicio de estas relaciones, puesto que no se existe inmunocenescencia y, además, al disminuir la edad de vacunación, se ha comprobado que reduce el número de síncopes propios de la vacunación en la adolescencia. En este aspecto, algunos países europeos están implementando esta idea, suponemos que por idénticos motivos (https://www.vacunas.org/suecia-1065/ y https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary) (consultado el 20 de octubre de 2020). Por otro lado, consideramos que no debe haber discriminación por razón de género sexual, como ocurre en el VPH en la actualidad, y que suponemos sucederá como en el pasado ocurrió con la vacuna de la rubeola, terminará implantándose a ambos sexos pro igual. Esto último ya ha sido implementado en algunos países de nuestro entorno, como es el caso de Portugal, y lo han programado para los CV previstos para el año que viene (https://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/portugal-nuevas-vacunas-MenB-y-VPH) (consultado el 21 de octubre de 2020).

Calendarios vacunales en España

Actualmente, son las Comunidades Autónomas, como consecuencia del proceso de transferencia de competencias sanitarias, las responsables de establecer el calendario de vacunación infantil dentro de su ámbito geográfico[3].

El Ministerio de Sanidad promueve la consecución de un calendario ya consensuado y "común para toda la vida". En el CINSS están representadas todas las CC.AA. y el Ministerio de Sanidad. Hubo un primer intento de fusión y unificación en el año 2017, donde todas las CC.AA. casi coincidían con la del CINSS y con las del CAV-AEP (menos MenB y RV), pero en los últimos 3 años, de nuevo, se han diferenciado por motivos más político-económicos que de salud pública y/o epidemiológicos que lo justifiquen, volvemos a la inequidad. Cada CC.AA. tiene sus particularidades, con ello se ha perdido el criterio de unidad para de nuevo tener muchos calendarios[9]. El CAV-AEP considera que es necesario un esfuerzo colectivo de todos los agentes sanitarios y políticos implicados en la toma de decisiones relacionadas con el calendario de vacunaciones, para la consecución de este sensato objetivo que teníamos entonces.

El último calendario aprobado por este organismo corresponde al año 2020. Para su aplicación desde el 1 de enero de 2020, incluye aquellas vacunas que protegen frente a 14 enfermedades: tétanos, difteria, tosferina, poliomielitis, hepatitis B, enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo de los serogrupos ACWY, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, virus del papiloma humano y gripe[5]. El objetivo final es el mismo que el de los calendarios precedentes, conseguir una alta cobertura vacunal que genere una inmunidad de grupo que proteja de forma efectiva a la población frente a estas enfermedades infecciosas[4].

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

(CAV-AEP) actualiza anualmente, generalmente a cada inicio de año o con un adelanto en meses previos, su calendario de vacunaciones, para ofrecer las recomendaciones de vacunación que se consideran más adecuadas para los niños residentes en España[4,9].

Recomendamos la lectura y consulta de la versión extendida o ampliada de estas recomendaciones: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2020-razones-y-bases_v.1.3_0.pdf (consultado el 4 de octubre de 2020)[9]. Tanto las generales como las recomendaciones específicas para situaciones especiales y grupos de riesgo, así como las particularidades de cada vacuna. Aquí se detallan los argumentos que sustentan estas recomendaciones. Igualmente, pueden consultarse en el Manual de Vacunas en línea de la AEP (Comité Asesor de Vacunas [CAV-AEP]). Manual de Vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2020. (consultado el 1 de octubre de 2020). Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas, cuyo contenido es actualizado de forma continua, conforme se van publicando nuevas evidencias en vacunología[7].

El CAV-AEP nos propone un calendario, para la infancia y adolescencia, de máximos, común y único (de forma que se mantenga el principio de igualdad en la prevención de la enfermedad y en la oferta de salud a la población). Uno de los aspectos relevantes de este calendario, es que clasifica las vacunas en: sistemáticas, recomendadas y las dirigidas a grupos de mayor riesgo, con el objetivo de orientar a los pediatras y enfermeras pediátricas, al personal sanitario y a la población, especialmente de aquellas vacunas no incluidas en los calendarios públicos[4]. Suelen mantener una misma estructura y, como novedad, este año al igual que el del 2019, no distingue "las oficiales o financiadas" de las recomendadas, todas son iguales y cambian según situaciones concretas.

La consecución de un calendario único de vacunaciones mantiene el principio de equidad en la prevención de la salud, y el de racionalidad, ya que facilita el cumplimiento en los niños que cambien de Comunidad Autónoma como lugar de residencia[3], de forma que se mantenga el principio de igualdad en la prevención de enfermedad y en la oferta de salud a la población de todas las CC.AA., y que esto no sea fuente de inequidad, confusión y cuestione la confianza en el conjunto del sistema de vacunaciones[7,10].

Actualmente, en España, coexisten diferentes calendarios vacunales: el calendario del Consejo Interterritorial (Tabla II): https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf, los de cada una de las Comunidades Autónomas: https://www.aepap.org/vacunas/calendarios-espanoles, y el que anualmente publica y recomienda el CAV-AEP, el último para el año 2020[10]. Es decir, en España disponemos de 19 calendarios diferentes sin que existan criterios epidemiológicos, a excepción de la hepatitis A en Ceuta y Melilla, ni sociales ni económicos que lo justifiquen y en contra de la equidad del sistema sanitario[3].

Cada Comunidad Autónoma dispone de un CV que, aunque bastante similares en aspectos generales, contienen aún discordancias con el propuesto por el Ministerio y entre las propias comunidades. Muchas de ellas, en estos dos últimos años se han acercado más al calendario propuesto por el CAV de la AEP, que consideramos como el más completo de los que disponemos y, por lo tanto, sería el ideal para cada uno de nuestros pacientes[4]. Si los comparamos estos (Tabla IV) y tomamos el de la AEP como de máximos y el resto solo las características diferenciales respecto al común del CINS[9]. Teniendo en cuenta que se trata de un capítulo que se encuentra en continua y constante, revisión y actualización por todos los agentes citados.

Creemos que tanto el del CINSS como el de las CC.AA. deberían incluir grados de recomendación, con el objetivo de establecer criterios de prioridad en la financiación pública, considerando no solo su efectividad y seguridad, sino también la carga de enfermedad y, cuando sea posible, criterios de eficiencia[3].

Otros calendarios vacunales

La OMS, las Instituciones Sanitarias de sus países miembros y los Comités Científicos de ámbito internacional y nacional recomiendan que los niños se vacunen, siguiendo un esquema o calendario de vacunación adaptado a la situación epidemiológica de cada país. Por ello, cada país decide su propio calendario vacunal condicionado por el nivel de desarrollo, circunstancias sociopolíticas y económicas[3]. La OMS nos proporciona los calendarios vacunales de todos los países del mundo y pueden consultarse en su página web: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules/ (consultado el 4 de octubre de 2020).

A pesar de que cada país diseñe una política de vacunación en función de su situación epidemiológica distintiva y de sus objetivos políticos particulares, tanto la OMS como el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) han desarrollado estrategias o planes sobre la inmunización y prevención de la población a nivel global. Los esfuerzos realizados en materia de vacunación abarcan a todo el mundo, y de forma cada vez más potente a los países más pobres, donde se está realizando desde hace dos décadas un gran esfuerzo por parte de instituciones como Gavi (https://www.gavi.org/) y fundaciones como la de Bill y Melinda Gates (https://www.gatesfoundation.org/) (consultado el 4 de octubre de 2020).

En Europa, no existe una recomendación supranacional, existen importantes diferencias entre países en aspectos, como: las políticas de vacunación centralizadas y administradas en el sistema público de salud (Finlandia, España y Reino Unido) o descentralizadas y administradas fuera del sistema público (Alemania y Francia)[3]. La Unión Europea (UE) participa activamente en la política de Salud Pública de los estados miembros, pero no existe un órgano legislativo supranacional con competencia para regular la política de vacunación de los mismos. Al no existir un modelo de prevención común en la UE, se originan desigualdades en el acceso a la inmunización entre ciudadanos comunitarios, sin embargo, la UE sí que participa activamente en la política de Salud Pública de los estados miembros.

En EE.UU., donde, a diferencia de España, la vacunación es obligatoria y requisito necesario para la escolarización, incluye entre las vacunaciones sistemáticas de 0-6 años: la antineumocó-

Figura 1. La afirmación, no documental, de que están vacunados, no nos puede servir como certificado vacunal y solo debemos aceptar aquellos certificados vacunales que tengan visos de autenticidad (esté firmado o sellado) y en los cuales figuren claramente las vacunas puestas, fechas de administración e intervalos entre dosis correctos para la edad del niño.

cica conjugada y la del rotavirus y, por el contrario, la antimeningocócica conjugada C solo se recomienda para grupos de riesgo[3]. Los CV (de los diferentes estados, CCAA, etc.) están sometidos a una continua revisión y actualización, por lo que recomendamos la consulta en las páginas webs y documentos oficiales actualizados de los distintos organismos e instituciones.

Niño mal vacunado o no vacunado

Denominamos niños mal vacunados, aquellos que no tienen puestas o documentadas de forma adecuada, las vacunas recomendadas para su edad y lugar en donde residen.

La cobertura de vacunación en la población pediátrica española es muy alta, pero estamos asistiendo, en los últimos años, a un mayor incumplimiento de los calendarios oficiales, relacionado con: determinadas tendencias antivacunación basadas en fundamentos pseudocientíficos, la falta de percepción en los países desarrollados del problema que generan las enfermedades inmunoprevenibles y, sobre todo, por el incremento demográfico, a expensas de ciudadanos inmigrantes de países en vías de desarrollo que dificultan el control sanitario[3].

Entendemos como niños mal vacunados, aquellos cuyo CV no se corresponde con el de la región, comunidad o país donde residen en la actualidad. Incluye desde el niño que no ha recibido ninguna vacuna, al inmigrante o adoptado que ha llegado de otro país, con un calendario vacunal diferente al nuestro y que deberemos adecuar. Y, sobre todo, calendarios incompletos en algunos por falta de documentos que nos puedan detallar las vacunas administradas o simplemente por olvido u otras circunstancias[4].

Las personas inmigrantes tienen un riesgo similar a la población nativa de desarrollar enfermedades infecciosas, aunque pueden ser más vulnerables. Por ello, se debe asegurar el mismo nivel de protección que en la población autóctona frente a las enfermedades infecciosas en general y, específicamente, frente a aquellas prevenibles por vacunación[8]. Por el contrario, si se va a viajar a otro país, habrá que vacunarles para las infecciones prevalentes en dichos países (hepatitis A, fiebre amarilla, meningococo ACWY, encefalitis centroeuropea y japonesa, fiebre tifoidea, rabia y BCG, sin olvidar el tratamiento frente al paludismo, si es preciso)[4].

Los niños que refieren haber sido vacunados en su país y no disponen de ningún certificado que lo avale, debemos considerarlos como no vacunados e iniciar la vacunación desde el principio adaptada a su edad actual. La afirmación, no documental, de que están vacunados, no nos puede servir como certificado vacunal[4] y solo debemos aceptar aquellos certificados vacunales que tengan visos de autenticidad (esté firmado o sellado) y en los cuales figuren claramente las vacunas puestas, fechas de administración e intervalos entre dosis correctos para la edad del niño (Fig. 1).

En otro supuesto, la escasa fiabilidad del certificado: no coincidencia de las fechas de nacimiento o el nombre del niño, estar en un idioma poco legible o de difícil traducción, también implica la no disponibilidad del mismo, implica que se debe reiniciar la vacunación *"de novo"*, como si no tuviera puesta ninguna vacuna. Hay que tener en cuenta que los potenciales efectos negativos de una sobrevacunación siempre son menores que el de padecer una enfermedad evitable[3,4].

Las posibilidades reales son tan dispares que nos obligan a crear pautas individualizadas correctoras y establecer lo que se denomina un "calendario acelerado", término que se utiliza para referirse a un calendario personalizado que incluya el número de dosis necesarias según la edad y sexo. Para ello, se fijará el momento de inicio y los intervalos mínimos entre las dosis a administrar, teniendo en cuenta que "dosis puesta, dosis que cuenta" y es importante tener en cuenta que las siguientes premisas estén documentadas en su historial de vacunación[3] (Algoritmo):

- Fiabilidad del registro: son válidas aquellas vacunas que estén correctamente registradas o identificadas.
- Se calculan las dosis necesarias según la edad y se restarán las que conocemos con fiabilidad que ha recibido previamente, considerando válidas las dosis que se han administrado respetando la edad mínima y el intervalo mínimo entre dosis. La diferencia serán las dosis necesarias para actualizar el calendario de vacunación.
- Se deben administrar de forma simultánea todas las vacunas posibles, preferentemente combinadas, para disminuir el número de inyecciones, y coadministradas en lugares anatómicos diferentes.

- Si no se pueden poner todas las vacunas previstas, se debe priorizar, administrando primero las vacunas que inmunizan frente a las patologías de mayor riesgo con relación a la epidemiología y la edad del niño, o bien frente a enfermedades para las que no ha recibido ninguna dosis[3,8].

En este sentido, hay que destacar que no hay un intervalo máximo entre dos dosis de un mismo antígeno (a excepción de la vacuna oral contra la fiebre tifoidea) y, que la administración de vacunas vivas en personas previamente inmunes, no se asocia a un mayor número de reacciones adversas. Las dosis adicionales de vacunas inactivadas producen títulos altos de anticuerpos, aunque pueden asociarse a una mayor reactogenicidad. Sin embargo, hay un intervalo mínimo entre dosis de un mismo antígeno que se debe respetar para garantizar un adecuado nivel de protección[8-10].

Como regla general, podemos asumir que dos vacunas de gérmenes inactivados, muertos o fracciones antigénicas no compiten entre sí y se pueden poner juntos, así como con otras de microorganismos vivos. En el caso de ser de dos vacunas de virus vivos, se ponen simultáneamente o bien muy separados en el tiempo.

La Asociación Española de Pediatría nos ofrece los siguientes esquemas:https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/

Tabla V. Tipos de vacunas combinadas (adaptada de varios autores)

Tipo	*Nombre ®*	*Laboratorio*	*Composición*	*Intervalo de edad en uso*
Combinada hepatitis	Twinrix adultos	GSK	VHA 720 unidades+20 µg de HBsAg	≥16 años
	Twinrix pediátrico		VHA 360 unidades+10 µg de HBsAg	1-15 años
Tétanos combinadas	Diftavax	Sanofi Pasteur	Td	≥7 años
	Ditanrix adulto	GSK	Td	≥7 años
	DiTeBooster	Statens SERUM Institute	Td	≥5 años
	Priorix	GSK	Cepa Schwarz (sarampión) + cepa Wistar RA 27/3 (rubeola) + cepa RIT4385 Jeryl-Lynn (parotiditis)	> 9 meses
Triple vírica	M-M-R Vaxpro	Sanofi-Pasteur	Cepa Enders Edmonston (sarampión) + cepa Wistar RA 27/3 (rubeola) + cepa Jeryl-Lynn (parotiditis)	> 9 meses
	Triaxis	Sanofi Pasteur	DTpa	>4 años y edad adulta
Trivalentes	Infanrix	GSK	DTPa	≥ 2 meses < 7 años
	Boostrix	GSK	dTpa	≥ 4 años
Tetravalentes	Boostrix Polio	GSK	DTpa+VPI	≥ de 3 años
Tetra vírica	Priorix-Tetra (no comercializada)	GSK	Cepa Schwarz (sarampión) + cepa Wistar RA 27/3 (rubeola) + cepa RIT4385, derivada de la Jeryl-Lynn (parotiditis) + cepa Oka (varicela)	
	Proquad	MSD	Cepa Enders Edmonston (sarampión) + cepa Wistar RA 27/3 (rubeola) + cepa Jeryl-Lynn (parotiditis) + cepa Oka/Merck (varicela)	≥ 9 meses
Pentavalente	Infanrix-IPV+Hib	GSK	DTPa+ VPI + Hib	≥ 2 meses ≤ 5 años
	Pentavac	Sanofi Pasteur-MSD	DTPa + VPI + Hib	≥ 2 meses <7 años
	Hexyon (Hexavac)	Sanofi Pasteur-MSD	DTPa + VPI + Hib+HB	≥ 6 semanas ≤ 24 meses
Hexavalente	Infanrix-hexa	GSK	DTPa + VPI + Hib + HB	≥ 2 meses ≤ 36 meses
	Vaxelis	MSD	DTPa-VPI-Hib-HB	≥6 semanas ≤ 15 meses

files/calvacaep-2020-acelerados-tablas-mayo2020_0.pdf (consultado el 4 de octubre de 2020), para una vacunación acelerada o rescate vacunal de los 4 meses a los 6 años de edad y de los 7 a los 18 años. Y también el ministerio: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Calendario_Acelerado_Vacunaciones.pdf (consultado el 4 de octubre de 2020), con ello, se nos facilita el trabajo diario y así poder conseguir que, todos los pacientes no correctamente vacunados, alcancen el mejor calendario vacunal posible en el mínimo tiempo hasta alcanzar una cobertura adecuada a su edad.

Vacunas combinadas

Son vacunas que contienen más de un antígeno en un mismo preparado, para poder ser administradas de una manera más cómoda, en la misma zona anatómica, igual de seguras, inmunógenas y efectivas.

En un sentido más amplio, también podrían considerarse como vacunas combinadas: las que están constituidas por dos o más cepas, serogrupos, serotipos o genotipos de un único microorganismo, pero entonces hablaríamos de "vacuna polivalente" como, por ejemplo: vacuna antineumocócica, VPI, rotavirus, VPH y meningococo[4]. Otro concepto diferente, es el de la coadministración o vacunación simultánea, en la que se administran dos o más vacunas al mismo tiempo, pero con jeringas y agujas distintas para cada vacuna, en las que hay que tener en cuenta, que deben inyectarse en lugares anatómicos separados (por lo menos 2,5 cm) y registrarse el sitio de inyección de cada una de ellas[3].

Cuando no se administran de forma simultánea, cabe tener precaución con las vacunas atenuadas parenterales, las cuales deben separarse, al menos, cuatro semanas. Una excepción a esta regla, son las vacunas de la fiebre amarilla y la triple vírica, las cuales no deben administrarse en el mismo acto vacunal. Sin embargo, las inactivadas pueden, en general, administrarse juntas o con cualquier intervalo entre ellas. No existen intervalos máximos entre dosis del mismo antígeno, aquí se cumple las frases tan utilizadas en vacunología de que: "Dosis puesta, dosis que cuenta" y "las vacunas cuentan a lo largo de toda la vida".

Tabla VI. Ventajas e inconvenientes de vacunas combinadas[4]

Ventajas
- Permiten prevenir varias enfermedades con un único preparado
- Disminuye el número de visitas
- Disminuye el número de inyecciones
- Proporcionan un mayor confort individual
- Favorecen la armonización y cumplimentación de los calendarios
- Favorecen que se alcancen mejores coberturas vacunales
- Simplifica el transporte y el almacenamiento en los centros de vacunación
- Facilita la introducción de nuevas vacunas
- Requiere un menor personal sanitario, material y gastos
- Simplificar la puesta al día de los calendarios vacunales
- Hacen un rescate más fácil de los pacientes no vacunados correctamente
- Reduce la complejidad de los calendarios vacunales

Inconvenientes
- El mayor coste directo
- Dudas en las familias por la sobrecarga del sistema inmune del niño
- Aunque agrupen antígenos conocidos, se evalúan como una nueva vacuna
- La inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad son diferentes
- Se han observado fenómenos de interferencia por competencia entre los antígenos, que no siempre equivale a menor eficacia o efectividad clínica
- Se ha comprobado fenómenos de supresión cuando se utiliza el mismo *carrier*
- Se ha descrito inducción de interferón entre vacunas de virus vivos, inhibiendo la replicación
- Se han observado fenómenos de interferencia química con los conservantes y adyuvantes que pueden afectar a la inmunogenicidad y estabilidad de la vacuna
- La interferencia antigénica puede originar una disminución de la respuesta inmunológica

En España, en 1965, se inicia la vacunación con la primera vacuna combinada DTP; al inicio de los 80, se instaura la vacunación con una segunda vacuna combinada, "la vacuna triple vírica", que contiene 3 antígenos de virus vivos atenuados frente al: sarampión, rubeola y parotiditis. Y, actualmente, existe la vacuna tetravírica, pero como lleva asociado un mayor riesgo de convulsión febril, sobre todo, tras la primera dosis y en menores de 2 años de edad, se recomienda administrar los dos preparados por separado por debajo de esa edad[9]. Actualmente, el calendario que nos ofrece el CINSS de 2020, para los primeros 14 años de vida, infancia y adolescencia, presenta 34 antígenos en 8 vacunas combinadas[4].

Las vacunas combinadas disponibles en España, se describen en la tabla V. El CAV-AEP recomienda utilizar las vacunas combinadas, puesto que ofrecen muchas ventajas (Tabla VI).

En este trabajo queremos insistir además, que siempre debemos registrar antes de vacunar, para evitar errores de enfermería y así poner una dosis que no corresponde o que ya ha sido puesta.

Funciones del pediatra de AP

La función del pediatra de AP es informar e intentar que todos los niños que acuden a su consulta, independientemente del motivo de esta, tengan actualizado y completado su calendario de vacunaciones.

Es tarea fundamental del pediatra y de la enfermera pediátrica de Atención Primaria, conocer los diferentes tipos y características de las vacunas comercializadas que cumplen los criterios: epidemiológicos, de efectividad y seguridad necesarias y, sobre todo, si el riesgo de enfermedad es alto; fomentar la vacunación de toda la población infantil y conocer el funcionamiento del sistema sanitario, por ser el primer nivel de asistencia donde se realiza la vacunación[3]. Nuestra obligación, ante una actividad que no es obligatoria en nuestro país, es informar, detectar y completar el calendario de vacunaciones en los niños

que, por diferentes motivos, no están correctamente vacunados de acuerdo con su edad, circunstancias individuales y ámbito geográfico.

Las visitas programadas en Atención Primaria, son el momento ideal para asegurarse de que el CV está actualizado conforme con la edad del niño. No obstante, se deben utilizar y aprovechar todos los contactos con los diferentes servicios de salud (urgencias, ingresos hospitalarios y consulta a demanda de Atención Primaria) para recordar y actualizar el calendario de vacunaciones si fuera preciso[3]. Los pediatras no podemos renunciar y delegar el control vacunal en otros profesionales sanitarios, también es nuestro trabajo y obligación, aunque podamos compartir esa responsabilidad[4].

Las coberturas vacunales en España y, sobre todo, durante los 2 primeros años de vida, son muy altas, alcanzando el 95% de la población pediátrica. Sin embargo, todos los pediatras nos encontramos con algunos progenitores que las rechazan, sobre todo, las vacunas combinadas pues, desean que se administren a lo sumo, solo alguno de los antígenos de estas vacunas[4].

No vacunar a un niño es un acto irresponsable, carente de fundamento científico alguno y que no solo lo puede perjudicar a él, sino a quienes le rodean, ya que se debilita la inmunización de grupo, puesto que pone en riesgo a toda la comunidad, especialmente a aquellos que son más vulnerables: niños menores de 1 año que aún no han completado su vacunación por una cuestión etaria, embarazadas, inmunodeprimidos, etc.

Debemos dejarle claro a estos tutores que, defender la idea de que las vacunas hacen daño es defender una falacia, una mentira peligrosa, que no puede, por más democracia y derechos a los que se apelen, permitirse. Porque la salud de la población y el derecho de los niños a no enfermar por causas prevenibles van primero.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. García Pérez J. Calendario vacunal, ¿único o común? Pediatr Integral. 2013; XVII(4): 239-40. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2013-05/calendario-vacunal-unico-o-comun/. Consultado el 4 de octubre de 2020.

2.** Silva Rico JC. Calendario de vacunación infantil. Niño mal vacunado. Vacunas combinadas. Pediatr Integral. 2011; XV(10): 911-28.

3. Casanovas Gordo JM. Calendario de vacunación infantil. Niño mal vacunado. Vacunas combinadas. Pediatr Integral. 2015; XIX(10): 675.e1-e20.

4. Instrucción DGSPYOF-8/2019 – calendario vacunaciones Andalucía 2020. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/csafaCalendarioVacunacion2020.pdf. Consultado el 21 de octubre 2020.

5. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011 Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf.

6. CAV-AEP. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2020 (Internet). Madrid: AEP; 2020. Consultado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2020-razones-y-bases_v.1.2.pdf.

7. Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzmán Herrador B, Espín Balbino J. Evaluación económica de la inclusión en el calendario vacunal de 4CMenB (Bexsero®) en España. Gac Sanit. 2019. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.08.007.

8. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): Recomendaciones 2018. An Pediatr (Barc). 2018; 88: 53.e1-e9.

9. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, García Sánchez N, Garrote Llanos E, et al., en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2020. An Pediatr (Barc). 2020; 92: 52.e1-e10.

10. V. Molina Morales, C, Carulla Terricabras. Vacunas 2003. Prous Science. Barcelona. Responsabilidad ética y legal del pediatra frente a las vacunaciones.

11. de Montalvo Jääskeläinen F. El paradigma de la autonomía en salud pública ¿una contradicción o un fracaso anticipado?: el caso concreto de la política de vacunación. Derecho y Salud. 2014; 24: 27-40.

12. Escobar Roca E. Los derechos fundamentales sociales y la protección de la salud, Revista de Derecho Político. 2008; 71-72: 113-47.

13. Manual de Vacunas AEP (2020). Aspectos legales de las vacunas. Cap 44: información y consentimiento informado.

Bibliografía recomendada

– Silva Rico JC. Calendario de vacunación infantil. Nino mal vacunado. Vacunas combinadas. Pediatr Integral. Pediatr Integral. 2011; XV(10): 911-28.

Aunque no es el último artículo que toca este tema, si es considerado un referente por los autores, por la organización, orientación y base que sustenta los calendarios vacunales, así como su actualización y cambios con el tiempo. Sigue actualmente vigente.

– Manual de vacunas en línea de la AEP. ISSN 2386-2696. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas. Consultado el 21 de octubre de 2020.

Se puede considerar un libro vivo y actualizado de Manual de vacunas. En el mismo, el CAV de la AEP ofrece una detallada y extensa información del Manual de Vacunas que se publicó en formato papel en el año 2012, y que permanentemente hace una puesta al día, en formato digital, de los diferentes capítulos, convirtiéndose en un punto de referencia para todos los interesados en la vacunología. Ofrece las ventajas de que no precisa de su impresión y distribución para poder revisar algunos de sus capítulos, e incorporar las novedades que son continuas en este campo, en continua revisión y actualización.

– Plotkin SA, Orenstein W, Offit P. Vaccines. Elsevier. 2013.

El libro del profesor Plotkin es el referente mundial de la vacunología y al cual hay que acudir para conocer el presente, pasado y futuro de esta rama de la medicina. Hace una descripción completa de cada enfermedad, incluidas las características clínicas, microbiología, patogénesis, diagnóstico y tratamiento, así como epidemiología, salud pública y cuestiones normativas. Actualiza los conocimientos existentes sobre las vacunas actuales y las que se encuentran aún en investigación y desarrollo.

– Casino Fernández G. Las vacunas en España. Situación actual y perspectivas de futuro. Las vacunas. © 2018 Deloitte Consulting, S.L.U.

Se trata de un informe que describe una visión completa de la realidad de las vacunas en España y en los países de nuestro entorno europeo, y de los resultados de una encuesta realizada a los principales grupos de interés del sector de la vacunación para obtener la visión de todos los agentes implicados. Analiza no solo la situación actual de la vacunación en España, sino que identifica los retos a abordar en el futuro.

Caso clínico

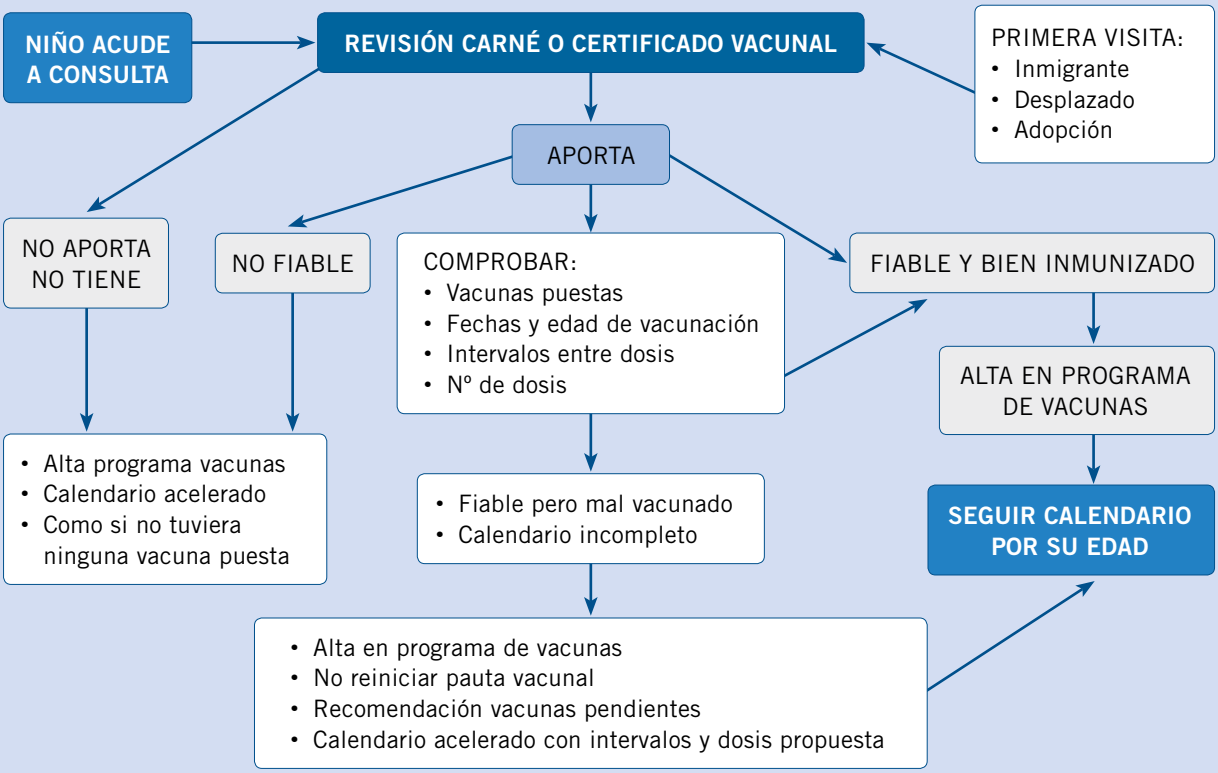
Niño de 8 años que acude por primera vez a nuestra consulta acompañado de su madre, porque refiere que puede llegar a tener alguna enfermedad infecciosa. Informan que, hasta el momento actual, nunca ha sido vacunado. El padre no era partidario de la medicina convencional y mucho menos de las vacunas, por lo que apenas ha tenido contacto con los Servicios Sanitarios públicos.

En los antecedentes, tanto personales como familiares, nada objetivo que reseñar. Salvo separación reciente de los padres, que hacen que se trasladen ellos dos a esta ciudad. Actualmente los padres, aunque están separados, mantienen la custodia compartida y la madre solicita completar todo el calendario vacunal del niño. Además, refiere que el niño hace unos años sufrió una caída grave en bicicleta de la que no hubo consecuencias de interés.

Exploración: temperatura: 36,5ºC. TA: 108/65 mm Hg. Buen estado general. Auscultación pulmonar normal. Abdomen blando y depresible. No masas ni megalias. Genitourinario: normal, ORL: leve congestión amígdalar. Extremidades y columna vertebral: normal. Resto de exploración física efectuada: normal.

Ante la situación descrita y los hallazgos en la exploración, nos planteamos 3 preguntas descritas en el cuestionario de acreditación.

Algoritmo. Historial de vacunación



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Calendario de vacunación infantil. Niño mal vacunado y no vacunado. Vacunas combinadas

1. **¿Con qué edad se debe INICIAR el calendario vacunal en el recién nacido?**
   a. De recién nacido en madres portadoras de AgHBs.
   b. Siempre a partir de los dos meses de vida.
   c. En los primeros 5 días de vida.
   d. En la primera visita al programa de salud.
   e. Todas son correctas.

2. **La estrategia que ha demostrado PREVENIR mejor de la tosferina a los lactantes ha sido:**
   a. La estrategia nido familiar.
   b. La estrategia nido, incluyendo a abuelos y todos los posibles contactos.
   c. La vacunación en cada embarazo.
   d. Vacunación en los primeros días de vida.
   e. La vacunación en el primer trimestre del embarazo.

3. **Unos padres de un lactante se van de vacaciones y nos proponen cambiar la fecha de las vacunas. Les SUGERIREMOS:**
   a. Que se la ponga antes de irse de vacaciones para estar cubiertos, independientemente del intervalo con la dosis anterior.
   b. Da igual antes que después, mientras se la ponga.
   c. Es fundamental mantener los intervalos vacunales, no se pueden reducir estos, pero sí aumentar el tiempo entre dosis, si es necesario.
   d. Dosis puesta dosis que cuenta, si está bien registrada.
   e. Le ponemos la vacuna y la registramos con la fecha teórica.

4. **Debemos revisar el calendario vacunal en todas las consultas, señale la opción CORRECTA:**
   a. En las del programa de salud infantil.
   b. Solo al acudir para vacunarse.
   c. En la primera visita y cuando no vengan de urgencias.
   d. Cuando acuden con cita previa y tenemos tiempo.
   e. En todas las visitas y contactos con el sistema sanitario.

5. **Muchas sociedades científicas proponen sustituir la vacuna contra la meningitis C por la tetravalente ACWY. Lo recomendable sería:**
   a. Hacerlo tal cual en los calendarios vacunales.
   b. Poner dosis extra a los 2 meses de edad.
   c. Poner a los 4 y 6 meses de edad.
   d. Sustituir solo en adolescentes, que es donde más frecuentemente se dan.
   e. Todas son correctas.

Caso clínico:

6. **La no vacunación, ¿puede suponer una modificación o suspensión de la guarda y custodia de los hijos o incluso la privación de la patria potestad? Señale la respuesta INCORRECTA:**
   a. Se puede solucionar por otras vías menos gravosas, como acudir a un procedimiento judicial para obligar a poner una vacuna concreta.
   b. Por incumplimiento de los deberes referidos a la patria potestad.
   c. La separación o divorcio.
   d. En el caso de desamparo.
   e. La no vacunación al no ser obligatoria, salvo supuestos de riesgo cierto de lesiones o muerte, no hay responsabilidad legal para los padres.

7. **¿Se deben poner las vacunas a la fuerza, aunque no haya consentimiento de los padres? Señale la respuesta INCORRECTA:**
   a. Si los padres no quieren hay que vacunar a la fuerza, aunque no se tenga el consentimiento de los padres.
   b. Siempre es mejor retrasar las vacunas que no administrarlas.
   c. Proporcionar información adecuada y orientada a lo que más le preocupa a los padres.
   d. Hay excepciones: que la no vacunación suponga un riesgo para la salud, y que pueda ocasionar lesiones graves o incluso la muerte.
   e. Establecer una relación de confianza con los padres, por si algún día cambian de opinión.

8. **Actitud del pediatra, si un progenitor quiera vacunar y el otro no. Señale la respuesta INCORRECTA:**
   a. Acudir a un procedimiento civil sobre desacuerdo en el ejercicio de la patria potestad, con la finalidad de atribuir la facultad de decidir sobre la vacunación al progenitor que quiera vacunar.
   b. Si se tiene la patria potestad y custodia compartida, no se requiere el consentimiento de una de las partes.
   c. Si las vacunas no estuvieran dentro del calendario sanitario y no tuvieran unanimidad científica, sí se requeriría el consentimiento de los dos progenitores.
   d. En caso de custodia exclusiva de uno de los progenitores, puede decidir no vacunarlo.
   e. Se debe dar prioridad al progenitor en contra de la no vacunación.

Vacunas conjugadas frente a neumococo

J. Ruiz Contreras

Jefe del Servicio de Pediatría. H.U. 12 de Octubre. Madrid. Catedrático de Pediatría de la U.C.M. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la AEP y del Comité Asesor de la Comunidad de Madrid

Resumen

Las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) han supuesto un hito en la prevención de las infecciones neumocócicas. Gran parte de su éxito se debe a que inducen inmunidad de grupo o de rebaño, debido, a su vez, a su capacidad para reducir la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales (SV). Estas vacunas han reducido, tanto la enfermedad neumocócica invasora (ENI) como las formas no invasoras (neumonía, otitis media, sinusitis). En general, el impacto frente a la ENI ha sido similar al esperado, según los estudios de eficacia, mientras que en la otitis media y la neumonía, la reducción ha sido superior a lo previsto. La disminución de las neumonías se ha demostrado en los países desarrollados y, lo que es más importante, en los países en vías de desarrollo, donde la letalidad es más elevada. La reducción de colonización por los SV, ha dado lugar a la disminución de las resistencias bacterianas asociadas a los mismos.

Tras el uso de las VNC, se ha producido un incremento de las infecciones por serotipos emergentes no vacunales (SNV), que podría comprometer el resultado final de las VNC. La próxima aparición de las VNC de tercera generación de valencia ampliada, podría ayudar a controlar el aumento de estos serotipos.

Abstract

Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) represent a milestone in the prevention of pneumococcal disease. They induce immunological memory and mucosal immunity, thereby reducing nasopharyngeal colonization by pneumococci serotypes contained in the vaccine. This is a crucial fact, since non-vaccinated people are also protected as a consequence of a decreased transmission of this bacterium (herd immunity). PCVs significantly reduce the burden of invasive pneumococcal disease (IPD) in the general population. PCVs effectivity against non-invasive pneumococcal such as pneumonia and acute otitis media has been higher than expected. Finally, removal of some pneumococcal serotypes from nasopharynx has caused a decline in pneumococcal antibiotic resistance.

The emergence of non-vaccine serotypes after the widespread use of PCV could compromise the reduction of pneumococcal infections. The upcoming release of third generation extended-valence conjugate vaccines could help to control these new emerging non-vaccine serotypes.

Palabras clave: Infecciones neumocócicas; Enfermedad neumocócica invasiva; Vacunas neumocócicas conjugadas; Inmunidad de grupo; Colonización nasofaríngea.

Key words: *Pneumococcal infections; Invasive pneumococcal infections; Pneumococcal conjugate vaccines; Herd immunity; Nasopharyngeal colonization.*

Introducción

***Streptococcus pneumoniae* o neumococo es un coco grampositivo, que forma cadenas cortas, del que se conocen, actualmente, 95 serotipos que difieren según la estructura de su cápsula de polisacáridos.**

Esta bacteria produce dos grupos de enfermedades: la enfermedad invasora (meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bacteriémica, empiema, artritis y otras), que se define como el aislamiento de neumococo desde sitios del organismo que normalmente son estériles; y enfermedad no invasora (otitis, neumonía no bacteriémica y sinusitis). Las infecciones invasoras son casi siempre graves, pero mucho menos frecuentes que las infecciones no invasoras que, sin embargo, suponen un elevado consumo de antibióticos –con el consiguiente impacto en la selección de resistencias bacterianas–, un número significativo de visitas médicas y un costo económico alto.

Se ha estimado que, en 2015, de los 5,83 millones de muertes en niños menores de 5 años en todo el mundo, 294.000 fueron debidas a infecciones neumocócicas[1]. La mayoría de estas muertes ocurre en los países subdesarrollados, donde las tasas de enfermedad neumocócica invasora (ENI) pueden llegar a ser hasta 20 veces más altas que en Europa. La mortalidad asociada a las

infecciones neumocócicas es diferente en los países pobres y ricos; mientras en los primeros la mayoría de las muertes se debe a neumonías, en los países desarrollados, se debe casi exclusivamente a meningitis.

Hasta el advenimiento de las VNC, la tasa de infecciones neumocócicas era mayor en los menores de los 2 años de edad que en cualquier otra época de la vida, pero en la actualidad, en los países desarrollados, la mayor incidencia se ha desplazado a los mayores de 65 años, grupo de edad que, además, soporta la mortalidad más alta[2].

Epidemiología de las infecciones neumocócicas

La colonización nasofaríngea juega un papel determinante en la epidemiología de las infecciones neumocócicas, toda vez que es el único reservorio de la bacteria y el primer paso para el desarrollo de enfermedad.

Se inicia en los primeros meses de vida y se facilita por las infecciones víricas de vías altas[3]. Entre los 3 y los 4 años de edad, entre el 30 y el 90% de los niños, están colonizados de forma asintomática por el neumococo[2-4]. Entre los factores que incrementan la colonización, se cuentan: hacinamiento, existencia de varios hermanos en la familia, renta baja, tabaquismo activo o pasivo, asistencia a guardería y ausencia de lactancia materna[2,3].

El estado de portador nasofaríngeo representa, además, la conexión entre la enfermedad neumocócica del niño y del adulto a través de la transmisión intrafamiliar. Los adultos que conviven con niños están colonizados por neumococo con más frecuencia que aquellos que no tienen niños en su domicilio, y las denominadas "cepas pediátricas" incrementan su presencia en la nasofaringe de los adultos, a medida que aumenta su edad.

Además de todo lo anterior, la colonización nasofaríngea juega un papel primordial en la selección de resistencias bacterianas, al facilitar la exposición de las cepas colonizadoras a los antibióticos[3].

Antes de la llegada de las vacunas neumocócicas, el 80% de las resistencias se debía a los llamados serotipos pediátricos 6B, 6A, 9V, 14, 19A, 19F y 23F[2], colonizadores comunes de las vías respiratorias altas. Los serotipos que casi nunca colonizan la nasofaringe, como el 1 y el 5, a pesar de poseer una capacidad invasiva elevada, son susceptibles a penicilina, lo que demuestra el papel de la colonización nasofaríngea en la selección de resistencias a antibióticos.

La colonización nasofaríngea debe entenderse como un complejo ecosistema en el que unas especies bacterianas desaparecen y son sustituidas por otras. Además, se producen intercambios de material genético entre las distintas bacterias colonizadoras, lo que puede dar lugar a cambios en la virulencia de las mismas. Puede afirmarse que todo cambio en los serotipos neumocócicos que colonizan la nasofaringe tiene una repercusión en las infecciones neumocócicas de la comunidad.

De todo lo anterior, se deduce que el impacto de una vacuna en la epidemiología y la incidencia de las infecciones neumocócicas dependerá, en gran medida, de su efecto sobre la colonización nasofaríngea. Una vacuna neumocócica que no actúe frente a la colonización nasofaríngea solo proporcionará protección a la persona vacunada, mientras que una vacuna que reduzca la colonización nasofaríngea en las personas vacunadas, disminuirá la transmisión de la bacteria a otras personas.

Vacunas neumocócicas conjugadas

La resistencia a la infección por bacterias que contienen una cápsula de polisacáridos (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo y otras) depende del nivel de anticuerpos antipolisacáridos específicos en suero, que favorecen la opsonofagocitosis de la bacteria. Precisamente, la mayor incidencia de las infecciones neumocócicas en los lactantes menores de 2 años está en relación a la inmadurez del sistema inmune para responder a los antígenos polisacáridos.

Todas las vacunas neumocócicas utilizan como antígeno inmunizante los polisacáridos capsulares. Hasta el año 2000, las únicas vacunas neumocócicas disponibles estaban compuestas de los polisacáridos puros de los 23 serotipos neumocócicos que causaban el 80% de las infecciones invasoras.

Sin embargo, los polisacáridos puros son antígenos T-independientes; esto es, en su reconocimiento no intervienen las células T (el antígeno es directamente reconocido por la célula B), lo que supone que no generan memoria inmunológica ni respuestas secundarias de anticuerpos. Además, existe una incapacidad del sistema inmune para responder a los polisacáridos por debajo de los dos años de edad. Por todo ello, las vacunas de polisacáridos puros no son aptas para ser incluidas en los calendarios sistemáticos infantiles.

En las vacunas conjugadas (Tabla I), la conjugación química de los polisacáridos bacterianos a una proteína transportadora, los convierte en antígenos dependientes de las células T (la célula B reconoce y procesa al polisacárido y lo presenta al linfocito T), lo que con-

Tabla I. Vacunas conjugadas disponibles en España

Vacuna	*Composición antigénica*
Synflorix®	Polisacáridos capsulares conjugados a proteínas transportadoras: - 1 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F; 3 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 18C y 19F - Todos los serotipos, excepto los serotipos 18C y 19F, están conjugados con la proteína D recombinante de *H. influenzae* no tipable - El serotipo 18C está combinado con toxoide tetánico y el serotipo 19F con el toxoide diftérico
Prevenar 13®	Polisacáridos capsulares conjugados a la proteína CRM197 (mutante atóxico de toxina diftérica): - 2,2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23 F - 4,4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B

diciona que sean más inmunógenos y capaces de generar memoria inmunológica. Además, inducen respuestas inmunitarias en las mucosas, con un aumento de IgA e IgG en la saliva, que inhiben la adhesión de las bacterias a las células epiteliales de la nasofaringe. Este aumento se correlaciona con las concentraciones de IgA e IgG en suero, lo que sugiere que, al menos, parte de estos anticuerpos llegan a la saliva por difusión desde la sangre.

La capacidad de las vacunas de polisacáridos conjugados para reducir la colonización nasofaríngea, es esencial para inducir inmunidad de grupo y protección indirecta en los no vacunados.

Los anticuerpos antipolisacáridos específicos mucosales inducidos por las VNC reducen la colonización nasofaríngea por tres mecanismos: impidiendo su adquisición, disminuyendo su densidad en la nasofaringe o eliminándolos de la mucosa respiratoria una vez adquiridos. Sin lugar a dudas, gran parte del éxito de las VNC se debe a su efecto en la colonización nasofaríngea, fenómeno que no solo afecta a los niños vacunados, sino también a los no vacunados. Se ha demostrado que la reducción de los serotipos vacunales (SV) en los niños no vacunados (inmunidad de grupo), comienza a producirse cuando se alcanzan coberturas vacunales del 65-70%[5] y se ha estimado que para que se produzca una disminución del 90% de la carga de ENI debida a los SV, se necesitan alrededor de 10 años desde la introducción de las VNC en los calendarios de vacunación infantil[6].

El nicho ecológico creado en la nasofaringe tras la eliminación de los serotipos contenidos en la vacuna, es inmediatamente ocupado por otros serotipos no vacunales (SNV) emergentes. No se sabe si estos últimos colonizan *"de novo"* la nasofaringe o estaban presentes en densidades muy bajas previamente a la vacunación y son "desenmascarados" por las VNC al eliminar los SV.

La emergencia de los SNV en la nasofaringe tiene como resultado final que el porcentaje de niños colonizados por neumococo antes y después de la introducción de las VNC no varíe. Sin embargo, este no es un hallazgo constante, ya que en algunos países sí se ha encontrado una reducción en el porcentaje global de niños colonizados por neumococo.

En la actualidad, existe en nuestro país una sola vacuna de polisacáridos puros (VNP23) y 2 vacunas conjugadas: la decavalente (VNC10) y la tridecavalente (VNC13), toda vez que la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) ha sido abandonada en beneficio de las anteriores.

Inmunogenicidad

La OMS ha determinado que, de forma general, un dintel de 0,35 µg/ml de IgG específica frente a los polisacáridos capsulares en el suero, significa protección frente a la enfermedad neumocócica invasora (ENI)[1], aunque algunos serotipos como el 3, 19A y 19F necesitan títulos mucho más elevados.

Los niveles séricos protectores frente a la neumonía y la otitis media son notablemente más altos, aunque no están tan bien definidos como en la ENI. Esto significa que un individuo bien vacunado puede estar protegido frente a la ENI y, sin embargo, ser susceptible a las formas no invasoras de la enfermedad. Por último, los niveles de anticuerpos en suero necesarios para reducir la colonización nasofaríngea son todavía más altos, incluso decenas de veces superiores. De todo esto se deduce que niveles más elevados de anticuerpos antipolisacáridos en sangre predicen un mayor efecto frente a neumonía, otitis y colonización nasofaríngea.

Después de dos dosis de cualquiera de las VNC, la mayoría de los lactantes alcanza concentraciones de anticuerpos anti-polisacáridos ≥ 0,35 µg/ml para todos los serotipos, excepto para el 6B y el 23F, para los que no se logra alcanzar el dintel protector en un 20-45% de los niños. Esto justifica que algunos niños, en ausencia de vacunación universal y, por ende, de la protección de rebaño, puedan padecer infecciones por estos serotipos, incluso después de haber recibido dos dosis de la vacuna. Después de una tercera dosis o la dosis de refuerzo, los niveles de todos los serotipos, incluidos el 6B y 23F, superan varias veces los niveles protectores.

Existen pocos estudios que comparen directamente la inmunogenicidad de la VNC10 y VNC13[1], pero con cualquiera de las dos vacunas, más del 95% de los individuos alcanzan niveles protectores ≥ 0,35 µg/ml de anticuerpos antipolisacáridos después de dos dosis, con la única excepción de los serotipos 23F y 6B. Sin embargo, la media geométrica de los anticuerpos después de la primoinmunización y de la dosis de refuerzo es superior en los niños vacunados con la VNC13 en 8 de los 10 serotipos compartidos por ambas VNC, pero inferior en los serotipos 6B y 19F. Como era de esperar, la casi totalidad de los niños vacunados con la VNC13 alcanza títulos protectores frente a los serotipos 3, 6A y 19A (serotipos presentes en esta vacuna), mientras que en los niños que reciben la VNC10, un porcentaje sustancial de los niños no lo logra[7]. No se sabe si estas diferencias podrían traducirse en una mayor protección de la VNC13 frente a la neumonía y otitis, y una mayor reducción de la colonización nasofaríngea, donde son necesarios títulos más altos.

Algunos estudios recientes han demostrado que las pautas 1+1 (una dosis de primovacunación más un refuerzo) y 2+1 (dos dosis de primovacunación más un refuerzo) con cualquiera de las VNC, producen títulos de anticuerpos similares después de la dosis de refuerzo. Además, con ambas pautas se alcanzan títulos ≥ 0,35 µg/ml en la mayoría de los sujetos. Sin embargo, y como era de esperar, para varios serotipos no se alcanza el dintel protector tras una sola dosis de vacuna[8,9]. Por todo ello, algunos autores proponen pautas 1+1 para la vacunación infantil, aunque, como se verá más adelante, existen algunos interrogantes por aclarar.

En general, la inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas conjugadas es menor en los sujetos inmunodeprimidos y una proporción variable ellos no alcanza el dintel de los títulos protectores.

Eficacia, efectividad e impacto poblacional

La OMS recomienda la introducción de las VNC de valencia ampliada en los calendarios vacunales de todo el mundo[1] porque, tras una década de uso, han demostrado su efectividad para reducir la carga global de ENI, merced a su efecto reductor sobre los SV[1,4]. Esto ha sido así, tanto en los paí-

ses desarrollados como en los países en vías de desarrollo, donde la letalidad de las infecciones neumocócicas es mucho más alta[10,11]. El descenso se produce en todas las formas de ENI, aunque es algo menor en la meningitis, debido a que en esta entidad la proporción de serotipos no vacunales es mayor.

Es difícil comparar el impacto de las dos vacunas en la carga global de ENI, otitis media y neumonía, ya que ambas se utilizan en países con epidemiologías muy diferentes. En cualquier caso, el impacto está fuertemente vinculado a los serotipos neumocócicos circulantes en un determinado ámbito o país.

Un metaanálisis llevado a cabo en varios países de Latinoamérica, ha encontrado que el impacto de la VNC10 y la VNC13 frente a las hospitalizaciones por neumonía confirmada radiológicamente, neumonía clínica, meningitis neumocócica y ENI, es similar[12]. Sin embargo, en los países incluidos en el estudio, la presencia del serotipo 19A fue muy escasa, lo que anula el impacto de la inclusión de este serotipo en la VNC13. En otro estudio, la efectividad frente ENI por los 10 serotipos compartidos por las VNC fue prácticamente igual (74%) en niños menores de 5 años (población diana de la vacunación). Sin embargo, en los países donde se utilizó la VNC10 el serotipo19A aumentó un 732%[13]. Por tanto, de estos datos no puede deducirse que el impacto final con las dos vacunas sea similar, ya que, además, no se tiene en cuenta la inmunidad de grupo.

En todos los países donde la VNC13 se ha utilizado en los calendarios infantiles, se ha producido un marcado descenso en la carga de ENI[1,4], merced a una reducción de los SV, particularmente el 7F y el 19A, que se produce en todas las edades, incluyendo niños menores de 3 meses y los mayores de 65 años. La efectividad frente al 19A ha sido superior al 70% en todos los países donde la VNC13 ha sido utilizada en los calendarios sistemáticos.

Aunque la efectividad de la VNC13 frente al serotipo 3 ha sido puesta en duda, una revisión sistemática reciente ha demostrado una efectividad del 63,5% (37,3-89,7%) en los sujetos vacunados[14]. En España, la VNC13 ha reducido la incidencia por el serotipo 3[15], a pesar del corto recorrido de la vacunación neumocócica sistemática en nuestro país. En general, el impacto poblacional frente a este serotipo es mucho más bajo que frente al resto de los SV, e incluso hay países donde no se ha producido[15,16]. Esto podría deberse a la menor inmunogenicidad de este serotipo, que no permite alcanzar títulos de anticuerpos específicos lo suficientemente altos como para tener efecto en la colonización nasofaríngea y, por ende, en la inmunidad de grupo. También ha sido menor la efectividad frente al serotipo 19F, que persiste de forma significativa en algunos países donde se utilizan las VNC[16]. No se conoce la causa de esta menor efectividad de las VNC frente al 19F, pero los estudios de colonización nasofaríngea han revelado que para evitar la adquisición de este serotipo en la nasofaringe, se necesitan títulos de anticuerpos notablemente mayores que para otros serotipos de la vacuna.

Como quiera que la VNC10 no produce títulos de anticuerpos frente a los serotipos 6A, 3 y 19A lo suficientemente altos como para reducir su presencia en la nasofaringe, no induce inmunidad de rebaño frente a los mismos. En países como Finlandia y Brasil, y en otros países donde se utiliza la VNC10[13], se ha producido un incremento de estos serotipos, sobre todo el 19A[4,17]. Esto significa que en los países donde el serotipo 19A es prevalente, como sucede en España, la VNC13 es la vacuna más apropiada. Podría pensarse que una vez que el serotipo 19A es eliminado en una región por el uso de la VNC13, esta vacuna podría ser sustituida por la VNC10. Esto es lo que se ha llevado a cabo en Bélgica donde, tras la sustitución, se ha constatado un aumento de la ENI, sobre todo en niños de 2 años, debido a un incremento del 19A (prácticamente desaparecido durante el período de uso de la VNC13) que ha llegado a ser el serotipo más frecuente en la ENI en este país[18].

En España, la introducción de la VNC13 en el calendario sistemático infantil ha tenido un impacto relevante en la carga de ENI. En Madrid, la introducción de la VNC13 en 2010 (sustituyendo a la VNC7) disminuyó un 70% la carga de ENI en niños menores de 15 años. La disminución de ENI por los SV fue del 91%, y concretamente para el serotipo 19A fue del 98%. Este último serotipo se caracterizaba por un elevado porcentaje de resistencias de alto nivel a cefotaxima en las cepas meníngeas, y de multirresistencias (resistencias a tres o más familias de antibióticos), por lo que su reducción ha conducido a una práctica eliminación de estas resistencias. El efecto de la vacuna se extendió también a los niños no vacunados, incluso a los menores de 3 meses, que es un grupo particularmente vulnerable a las formas más graves de la enfermedad, como las meningitis. Concretamente, la meningitis neumocócica se redujo un 62%, reducción que se debió en gran parte a un descenso del 83% del serotipo 19A, que llegó a causar casi el 30% de las meningitis neumocócicas en niños antes del uso de la VNC13[19].

En España, la incidencia de ENI por los SV en los niños menores de 2 años de edad, ha disminuido un 89%[15], pese a que la introducción de la VNC13 en el Calendario único del Sistema Nacional de Salud se realizó en 2015 y que, en muchas CC.AA., la introducción real tuvo lugar muchos meses más tarde. En los niños 2-5 años, la reducción ha sido similar. En los adultos, también se han producido fuertes descensos de la ENI por los serotipos VNC13, incluso en los mayores de 65 años. Sin embargo, en este último grupo de edad, no se ha producido ninguna modificación de la carga global de ENI, debido a un incremento de los serotipos no vacunales[15].

Este fenómeno de reemplazamiento o emergencia de nuevos SNV en la ENI, ha sido visto prácticamente en todos los países donde se han utilizado las VNC[13,16], con la única excepción de los EE.UU., donde no se ha constatado un aumento significativo. En cualquier caso, el efecto neto sobre la reducción global de ENI es, hasta ahora, netamente favorable, independientemente de que el fenómeno de emergencia de nuevos serotipos esté o no presente[4].

Se ha estimado que un tercio de las neumonías en niños menores de 5 años, están causadas por neumococo[1]. La protección frente a la neumonía neumocócica es esencial, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde la letalidad es muy elevada. En general, el impacto de ambas VNC sobre neumonía ha sido mayor que el efecto esperado según los estudios de eficacia[4], aunque

la magnitud del mismo depende de la definición de neumonía utilizada en los diferentes estudios. La reducción de las neumonías, desde las formas más leves a las más graves, también ha sido evidente en los países en vías de desarrollo[20]. En algunos estudios, el número de neumonías evitadas con la vacunación es superior al que correspondería al porcentaje causado por el neumococo. Incluso se ha sugerido que la vacunación podría también proteger frente a las neumonías virales y a la bronquiolitis. La explicación a este hecho paradójico puede estar en el hecho de que la coinfección con varios patógenos puede potenciar la infectividad de cada uno de ellos por separado, por lo que la prevención de alguno de ellos evita la infección por el resto[4].

La diferente metodología de los estudios no permite la comparación entre la efectividad de ambas VNC en la prevención de la neumonía. En el único estudio en que se compararon directamente en diferentes regiones de Suecia, el impacto frente a la neumonía fue mayor con la VNC13, probablemente por la inclusión de los serotipos 19A y 3 en esta vacuna.

El impacto de las VNC frente a las otitis ha sido también superior al esperado, teniendo en cuenta que el neumococo causaba alrededor de un tercio de ellas antes del advenimiento de las VNC[4]. En general, el grado de prevención es mayor frente a las otitis más graves, en las que neumococo está implicado con mayor frecuencia. Pero las VNC también previenen otitis causadas por otras bacterias. En Israel, la vacunación con la VNC7, sustituida después por la VNC13, condujo a marcadas reducciones de otitis por *Haemophilus influenzae* no tipable, por otras bacterias, por flora mixta y las denominadas otitis complejas, en las que no se aíslan bacterias en los cultivos bacterianos o en las que las bacterias se encuentran cubiertas por microfilms al abrigo de los antibióticos. Es un hecho bien conocido que los lactantes que sufren una otitis media aguda (OMA) en los primeros meses de vida –y tanto más cuanto más precoz sea el primer episodio–, tienden a padecer ulteriores episodios, fenómeno que se atribuye a la disfunción local de los mecanismos de defensa causada por el episodio inicial. Por tanto, la prevención o el retraso del primer episodio, evitaría los episodios posteriores. Este hecho debería ser tenido en cuenta a la hora de diseñar los calendarios vacunales.

Reemplazamiento de serotipos

Los cambios en la colonización nasofaríngea tras la utilización de las VNC de valencia ampliada, con aparición de nuevos serotipos que sustituyen a los serotipos vacunales eliminados, se reflejan en la ENI y en la enfermedad neumocócica no invasora, aunque en esta última es más difícil evaluarlos.

El incremento de ENI causado por los SNV afecta fundamentalmente a los menores 2 años y a los mayores de 65 años. Sin embargo, la magnitud del incremento y la distribución de los serotipos emergentes han sido diferentes de unos países a otros. Mientras que en Reino Unido, Francia, Alemania y la mayoría de los países europeos, el incremento ha sido un fenómeno constante y, a veces, prominente, en los EE.UU., no ha sido significativo. En los países donde se ha utilizado la VNC10, el incremento afecta también al serotipo 19A, y en menor grado el serotipo 3, que han experimentado un notable aumento.

En los países donde se utiliza la VNC13, la distribución de serotipos difiere, aunque con alguna semejanza. También hay variaciones que dependen de la edad. En el Reino Unido, los serotipos 8, 9N y 12F llegaron a causar el 40% de los casos de ENI en 2016. En Francia, el serotipo 24F es el principal serotipo en niños menores de 2 años de edad (a menudo, asociado con meningitis), mientras que en adultos son los serotipos 8, 12F y 22F. En Madrid, 6 años después de la implantación de la VNC13, no se ha constatado un aumento significativo de ENI por serotipos no vacunales en niños menores de 15 años, aunque en el subgrupo de menores de 2 años se aprecia una discreta tendencia ascendente. Los serotipos no vacunales causantes de ENI fueron el 8, 24F, 15B (cada uno de ellos representó poco más del 8% de los casos de ENI) seguidos por el 22F y el 10A.

En un estudio del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo, que cubre todo el territorio español, el 24F ha sido el más frecuente, seguido del serotipo 8, en los menores de 2 años de edad. En los mayores de 65 años, los serotipos más frecuentes son el 8 (ha cuadriplicado los casos en los últimos 10 años), el 12F, el 22F, el 15A y el 9N[15].

Como se ha dicho más arriba, el aumento de serotipos emergentes ocurre, sobre todo, en las edades extremas de la vida, pero es en los mayores de 65 años, donde el fenómeno ocurre con más intensidad. No se sabe con certeza cuál puede ser la explicación de este hecho, pero es posible que la inmunosenescencia de los mayores y la inmadurez fisiológica del sistema inmune en los menores de 2 años jueguen algún papel. Los serotipos emergentes no vacunales tienen una menor capacidad invasiva que los serotipos vacunales, y es posible que su infección sea más fácil en situaciones de déficit inmune. En algunos países, el incremento de los serotipos emergentes es de tal magnitud en las personas mayores de 65 años, que ha anulado la reducción de la carga global de ENI secundaria al descenso de los SV.

Nuevas vacunas neumocócicas conjugadas

Considerando el aumento de los serotipos no vacunales, y dado que no parece cercana una vacuna antineumocócica no basada en los polisacáridos capsulares, que pueda ser efectiva frente a todos los serotipos neumocócicos, el control de las infecciones pasa por las VNC de valencia extendida de tercera generación[16].

Todas estas vacunas incluyen los serotipos de la VNC13 más otros serotipos adicionales. Las más cercanas en el horizonte son: la vacuna 15-valente que incluye los serotipos 22F y 33F; y la vacuna 20-valente que incluye los serotipos adicionales 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F y 33F. En un futuro un poco algo más lejano, están las vacunas 24-valentes que incluyen, además de los serotipos de las vacunas 20-valentes, los serotipos 2, 9N, 17F y 20F. El impacto de estas vacunas dependerá, una vez más, de la distribución de los serotipos circulantes en el área donde se utilicen. Considerando este hecho, el impacto de la vacuna 15-valente en España será discreto, ya que la cobertura con respecto a la VNC13 no aumentará de forma significativa, toda vez que los dos serotipos adicionales, el 22F y 33F, tie-

nen poca presencia en la ENI de niños y adultos en nuestro país[15], aunque el 22F aparece como el segundo más frecuente (después del 8) en los mayores de 65 años. La cobertura de las vacunas 20-valentes aumentará notablemente con respecto a las vacunas 13-valente y 15-valente, ya que contiene el serotipo 8 (el más frecuente en adultos y cada vez más presente en los niños), además de otros serotipos, también prevalentes en nuestro medio[15].Desgraciadamente, ninguna de las vacunas anteriores incluye el serotipo 24F que, aunque tiene poca presencia en la edad adulta, es muy frecuente en niños menores de 2 años[15] y tiene un papel relevante en la meningitis de este grupo de edad.

Pautas de vacunación[4]

En la vacunación universal, pueden utilizarse en pautas 3+1 o 2+1, pero fuera del marco de la vacunación sistemática no se deberían utilizar pautas 2+1. Los pacientes inmunodeprimidos necesitan pautas especiales que incluyen las vacunas conjugadas y la VNP23.

Las pautas 3+1 (tres dosis de primovacunación el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) y 2+1 (dos dosis de primovacunación el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) son de efectividad similar, cuando se utilizan en las vacunaciones sistemáticas[1]. No se recomiendan esquemas vacunales en los que se suprime la dosis de refuerzo, ya que los anticuerpos frente a los polisacáridos neumocócicos se detectan en la saliva, sobre todo tras la dosis de refuerzo y esto parece relacionarse con la disminución de la colonización nasofaríngea, y, por ende, con la inmunidad de grupo.

Sin embargo, las pautas 2+1 no deberían utilizarse fuera del marco de la vacunación universal, ya que, tras las dos primeras dosis de vacuna, un porcentaje relevante de niños no alcanza títulos protectores de anticuerpos frente a algunos serotipos, por lo que, en ausencia de inmunidad de grupo, pueden sufrir infecciones neumocócicas por estos serotipos.

Vacunación de niños sanos

La vacunación universal es la forma más efectiva de prevención de las infecciones neumocócicas y es probable que también lo sea para proteger a los pacientes inmunodeprimidos, cuya respuesta a las vacunas está comprometida. En el año 2015, el Ministerio de Sanidad recomendó la inclusión de la vacunación neumocócica con la VNC13, con una pauta 2+1, en el Calendario único para toda la vida. Esta misma recomendación había sido emitida anualmente, desde hace varios años antes, por el Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

Tabla II. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia

Grupo de riesgo	*Enfermedad o situación*
Niños inmunocompetentes	- Antecedente de enfermedad neumocócica invasora - Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de α1-antitripsina y bronquiectasias - Enfermedad cardiaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardiaca o alteraciones hemodinámicas - Síndrome de Down - Diabetes mellitus - Hepatopatías crónicas - Fístulas del espacio subaracnoideo - Niños con implante coclear - Alteraciones neurológicas con riesgo de broncoaspiración
Niños con asplenia (anatómica o funcional)	- Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías - Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
Niños inmunodeprimidos	- Infección por VIH - Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático) - Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico - Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas leucemia, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido)

Vacunación de niños inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes[4]

Algunos niños tienen un riego elevado de padecer más (y más graves) infecciones neumocócicas y necesitan pautas especiales de vacunación frente a neumococo. En los niños menores de 5 años **inmunodeprimidos o con asplenia**, que constituyen el grupo con mayor riesgo de infecciones graves, se recomiendan pautas vacunales 3+1 con la VNC13, cuando se inicia la vacunación sistemática a los 2 meses de edad. Por otra parte, estos pacientes deberían recibir dos dosis de VNC13 si no las han recibido, el primer año de vida. Una vez completada la vacunación con VNC13, se recomienda ampliar la protección con dos dosis de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos (VNP23) en todos los niños mayores de 2 años de edad. Como se expone más abajo, la primera dosis de VNP23 debe estar separada, al menos, 8 semanas de la segunda dosis de VNC13. La segunda (y última) dosis de VNP23 se administra 3-5 años después de la primera dosis de esta misma vacuna.

En los niños inmunodeprimidos o con asplenia, de 5-18 años de edad, que no han sido vacunados con la VNC13, se recomienda una dosis de esta vacuna y, posteriormente, dos dosis de la VNP23, tal y como ha sido expuesto anteriormente.

En los niños con situaciones de riesgo, pero sin inmunodepresión (Tabla II), puede optarse por administrar el calendario de los niños sanos o, preferiblemente, el de los niños inmunodeprimidos[4].

Vacunación de prematuros

Los niños prematuros menores de 32 semanas o de 1.700 g de peso al nacimiento, tienen más riesgo de sufrir una ENI que los recién nacidos a término.

No obstante, en el contexto de vacunación universal, se recomienda la pauta 2+1 del calendario vacunal, ya que la inmunidad de grupo puede proporcionarles protección adicional.

Intervalos entra la vacuna de 23 polisacáridos y las VNC en los niños menores de 18 años

Cuando se lleva a cabo una pauta vacunal que incluya la VNP23 y una de las VNC, es necesario contemplar unos intervalos mínimos de administración para interferir lo menos posible la inmunogenicidad entre ambas. Independientemente de la edad, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda que, cuando se administra la VNC13 seguida de la VNP23 en personas inmunodeprimidas, con asplenia, fístulas del LCR e implantes cocleares, el intervalo mínimo entre ambas vacunas sea de 8 semanas.

Cuando se ha recibido la VNP23 como primera vacuna en los menores de 18 años, inmunodeprimidos, con asplenia, fístulas del LCR e implantes cocleares, el intervalo mínimo recomendado es de 8 semanas, mientras que el intervalo en las personas mayores de esta edad, independientemente de si están sanas, inmunodeprimidas o padecen enfermedades crónicas, es un año.

Pautas de vacunación 1+1

Los estudios de inmunogenicidad referidos más arriba, comparando pautas 1+1 (una dosis de primovacunación más una dosis de refuerzo) *vs* 2+1 (dos dosis de primovacunación más una dosis de refuerzo) demuestran que los títulos de anticuerpos después de la dosis de refuerzo son similares con ambas pautas. Esto posibilita la utilización del esquema 1+1 en vacunación universal, como ya ha sido implantado en el Reino Unido. Sin embargo, esta pauta plantea algunos serios interrogantes. Tras la administración de las dosis de refuerzo, la mayoría de los sujetos alcanza títulos de anticuerpos ≥ 35 µg/ml[8,9]; sin embargo, tras la primera dosis, una proporción muy elevada de sujetos no alcanza títulos protectores frente a 8 serotipos[8]. Por tanto, algunos expertos consideran que, en los países en vías de desarrollo, la pauta 1+1 no ofrece garantía de protección durante el primer año de vida, el periodo de mayor vulnerabilidad, donde acontece el 50% de las meningitis neumocócicas y el 60% de las neumonías. También es posible que la pauta 1+1 se acompañe de un aumento de las formas no invasoras, como la OMA y la neumonía no invasiva, donde los títulos de anticuerpos protectores que se necesitan son mucho más altos. Aunque en el contexto de vacunación universal con altas coberturas vacunales la inmunidad de grupo podría proteger a los lactantes vulnerables durante el primer año de vida, esto podría no ser así en los países en vías de desarrollo, donde las coberturas vacunales pueden no ser óptimas.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

1.*** World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO Position Paper. Weekly Epidemiological Record. 2019; 94: 85-104.

2.*** Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Infect Dis Clin North Am. 2015; 29: 679-97.

3.*** Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004; 4: 144-54.

4.*** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; ene/2020. Consultado el 15 noviembre de 2020. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31.

5.*** Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, Marchant CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33: 504-10.

6.*** Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Global Health. 2017; 5: e51-e9.

7.** Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, Marimla RA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2019; 19: 497-509.

8.** Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, Burbidge P, Partington J, Roalfe L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1+1) compared with two primary doses and a booster (2+1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 171-9.

9.** Madhi SA, Mutsaerts EAML, Izu A, Boyce W, Bhikha S, Ikulinda BT, 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. The Lancet Infectious Diseases. 2020.

10.** Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study.Lancet Infect Dis. 2016; 16: 703-11.

11.** Hammitt LL, Etyang AO, Morpeth SC, Ojal J, Mutuku A, Mturi N, et al. Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. Lancet. 2019; 393: 2146-54.

12.** de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martínez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. PLoS One. 2016; 11: e0166736.

13.** Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MCdC, Echániz-Aviles G, Almeida SCG, Carnalla-Barajas MN, et al. The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006–17): a multicentre, retrospective observational study. Lancet Infect Dis. 2020; Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30489-8.

14.** Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, 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.

15.** de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. Clin Infect Dis. 2020; 29. Doi: 10.1093/cid/ciaa1483.

16.** Klugman KP, Rodgers GL. Time to Third Generation vaccines. Lancet Infect Dis. 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30513-2.

17.** Knol MJ, van der Ende A. Continuous surveillance of invasive pneumococcal disease is key. Lancet Infect Diseas. 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30294-2.

18.** Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, Braeye T, Verhaegen J, Maes P, 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. 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30173-0.

19.** Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. Vaccine. 2017; 35: 4646-51.

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

21. Ruiz Contreras J. Vacunas conjugadas frente a neumococo. Pediatr Integral. 2015; XIX(10): 676-83.

Bibliografía recomendada

- Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004; 4: 144-54.

Excelente revisión sobre la colonización nasofaríngea por neumococo. Contiene figuras y esquemas muy ilustrativos.

- Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. Infect Dis Clin N Am. 2015; 29: 679-97.

Revisión completa y que contiene toda la información necesaria sobre la epidemiología del neumococo y sobre las vacunas conjugadas.

- Loughlin AN, Hsu K, Silverio AL, Marchan CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts´children. Pediatr Infect Dis J. 2014: 33: 504-10.

Los autores muestran cómo, a medida que aumenta la cobertura vacunal con la VNC13, se reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales en los niños vacunados. A partir del 60% de cobertura, comienzan a reducirse también en los niños no vacunados y, a partir del 70% de cobertura, la reducción de colonización nasofaríngea se iguala en los niños vacunados y los no vacunados, indicando que esta cobertura es la necesaria para mantener inmunidad de rebaño. El texto está complementado por figuras muy ilustrativas que ayudan a comprender el fenómeno.

- Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health. 2017; 5: e51-e9.

Interesante metaanálisis que ilustra el impacto indirecto de la vacunación con la VNC13 frente a la ENI, no solo de forma global, sino serotipo por serotipo vacunal. Contiene figuras muy ilustrativas que ayudan a comprender la inmunidad de rebaño. El artículo determina que, para obtener el máximo efecto de la inmunidad de grupo, se necesitan alrededor de 10 años de vacunación sistemática infantil con altas coberturas vacunales.

- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; ene/2020. Consultado el 15 noviembre de 2020. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31.

En este capítulo, puede encontrarse la información más detallada y actualizada (enero de 2020) del impacto de las vacunas neumocócicas conjugadas 10-valente y 13-valente, tanto en la enfermedad neumocócica invasora como no invasora (otitis media y neumonía) en los diferentes países. También contiene información amplia sobre la enfermedad neumocócica por serotipos emergentes. Finalmente, incluye toda la información práctica para vacunar frente a neumococo a todos los niños sanos o con enfermedades de base.

- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO Position Paper. Weekly Epidemiological Record. 2019; 94: 85-104.

En esta revisión, llevada a cabo por la OMS, el lector puede encontrar toda la información esencial concerniente a las vacunas neumocócicas conjugadas 10 y 13 valentes. Además, contiene información general sobre la epidemiología de las infecciones neumocócicas.

Caso clínico

Un chico de 17 años de edad fue esplenectomizado a los 3 años de edad por un accidente de tráfico familiar. En aquel momento, a los 15 días de la esplenectomía, se le administró la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) y, 3 meses después, la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos puros (VNP23). Ahora va a su centro de Atención Primaria para recibir la vacuna antimeningocócica conjugada cuadrivalente (ACWY) por una campaña de rescate *(Catch-up)* instaurada en su comunidad.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunas conjugadas frente a neumococo

9. ¿Cuál de los siguientes serotipos neumocócicos se asocia con más FRECUENCIA a resistencias a antimicrobianos?

a. Serotipo 1.
b. Serotipo 3.
c. Serotipo 19A.
d. Serotipo 7F.
e. Serotipo 5.

10. ¿Qué MÍNIMAS coberturas vacunales se necesitan para que se inicie la inmunidad de grupo o de rebaño?

a. 40%.
b. 65%.
c. 85%.
d. 90%.
e. Más del 90%.

11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO es cierta con respecto al efecto de las vacunas neumocócicas conjugadas en la otitis?

a. La prevención es mayor en las formas más graves de otitis.
b. Previene las otitis por *H. influenzae*.
c. Previene las otitis en las que se aísla flota mixta.
d. El porcentaje de reducción es menor que el esperado.
e. Es menos eficaz frente a la otitis por 19F.

12. ¿Cuál de los serotipos no vacunales emergentes es el más FRECUENTE en España en los niños menores de 2 años?

a. 11A.
b. 12F.
c. 22F.
d. 24F.
e. 2.

13. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es CIERTA con respecto a la epidemiología de las infecciones neumocócicas en España, desde la recomendación del Ministerio de Sanidad de incluir la vacunación antineumocócica de los niños con la VNC13 en el Calendario para toda la vida.

a. Se ha producido un descenso de la ENI por serotipo 3.
b. No se ha demostrado inmunidad de grupo.
c. La incidencia del serotipo 8 está disminuyendo.
d. Se ha producido un aumento del serotipo 3.
e. La incidencia de ENI se ha reducido de forma muy marcada en los mayores de 65 años.

Caso clínico

14. ¿Cuál de las siguientes es CIERTA con respecto a la vacunación antineumocócica de este chico?

a. Está correctamente vacunado y no hay que hacer nada.
b. Es necesario administrar una dosis de 23VNP.
c. Es necesario administrar una dosis de vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) y se da por completada la vacunación.
d. Es necesario administrar una dosis de vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) y una dosis de VNP23.
e. Es necesario administrar dos dosis de VNC13 y dos dosis de VNP23.

15. Al paciente se le administra la vacuna antimeningocócica cuadrivalente y la VNC13, ¿cuál debe ser el intervalo MÍNIMO para administrar la segunda dosis de VNP23?

a. 3 meses.
b. 4 semanas.
c. 12 meses.
d. Cualquier intervalo es válido.
e. 8 semanas.

16. ¿Cuál de las siguientes NO es cierta con respecto al calendario vacunal de este paciente?

a. Si está vacunado frente a *H. influenzae* tipo b según el calendario vacunal infantil, no necesita más dosis de vacuna frente a este agente.
b. En cualquier caso, debe recibir una dosis de vacuna conjugada frente *a H. influenzae* tipo b.
c. Debe recibir dos dosis de una vacuna antimeningocócica frente al grupo B.
d. Debe recibir otra dosis de vacuna ACWY conjugada.
e. Debe recibir la vacunación anual frente a la gripe.

Vacunas contra el meningococo

B. Aguirrezabalaga González*,
J. de la Flor i Brú**

*Pediatra de Atención Primaria. Centro de salud Roces-Montevil (Gijón). Coordinadora del VACAP. **Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud "El Serral". ABS Sant Vicenç dels Horts. SAP Baix Llobregat-Litoral. ICS. Barcelona. Vocal del VACAP

Resumen

En este capítulo, se aborda la vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva, que en los últimos años, está experimentando en nuestro medio un leve repunte, debido fundamentalmente al aumento de los serogrupos emergentes W e Y. Se describe la vacunación contra el serogrupo B, que sigue siendo el más prevalente y la vacunación contra los serogrupos A, C, W, Y, para la que contamos con nuevas vacunas tetravalentes conjugadas.

Abstract

In this issue, vaccination against meningococcal invasive disease is analyzed. Meningococcal invasive disease has increased over the last years in certain developed countries, mainly related to the emergent serogroups W and Y. Vaccination against serogroup B and serogroups A,C,W,Y, with new conjugate and multivalent vac-cines is discussed.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica; Vacunas contra el meningococo.

Key words: *Meningococcal disease; Meningococcal vaccines.*

Vacunas contra el meningococo B

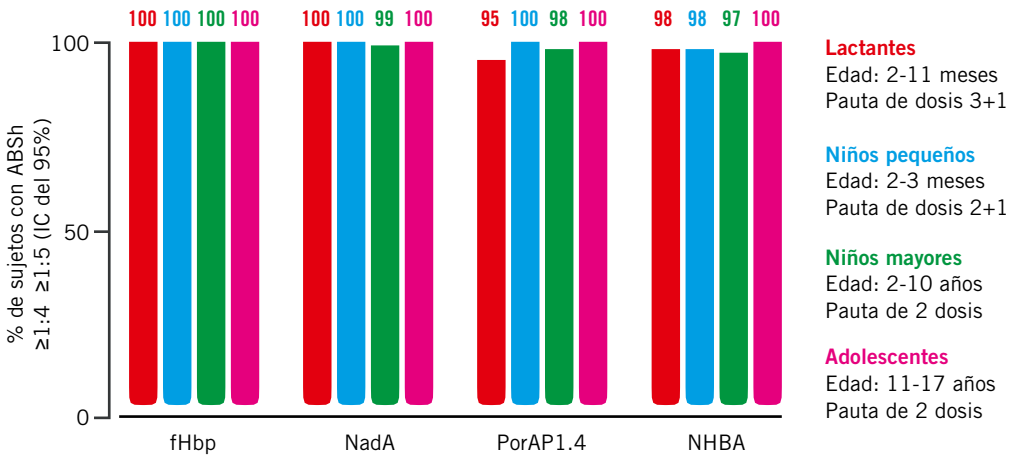
Introducción a las vacunas obtenidas por vacunología inversa y a las vacunas contra el meningococo serogrupo B.

La larga historia del desarrollo de las vacunas antimeningocócicas empieza en 1975, cuando se licencia en el Reino Unido la vacuna polisacárida A+C. Un hito importante se produce en 1999, cuando se licencia en Europa la primera vacuna conjugada contra el meningococo C. Posteriormente, la secuenciación del genoma del meningococo en el año 2000 sería un hecho decisivo que impulsaría la producción de vacunas por la técnica de vacunología inversa, que se concretaría años después con la aparición de la vacuna multicomponente recombinante contra el meningococo B (4CMenB) en 2013. Posteriormente, por técnica proteómica, apareció la vacuna bivalente (LP2086/fHbp) en 2014. Estas vacunas suponen un punto de inflexión importantísimo en vacunología, tanto por el desarrollo de nuevas técnicas para el diseño de vacunas, como por lo que supone en la prevención del serogrupo de meningococo, hasta el presente, más frecuente en nuestro medio.

El serogrupo B se caracteriza por presentar una cápsula cuyos antígenos se han revelado poco inmunógenos para la especie humana, además de presentar similitudes antigénicas con células neuronales, dado que el ácido polisiálico capsular se asemeja a glicoproteínas sialisadas humanas, lo cual supone un riesgo teórico de inducción de fenómenos autoinmunes. Por otra parte, los ensayos clínicos han mostrado que una vacuna basada en polisacárido capsular de meningococo B no es inmunógena. Esta situación invalida el método de desarrollo clásico de vacunas contra gérmenes capsulares que tan buenos resultados dio para: *Haemophillus influenzae* tipo b; meningococo de los serogrupos A, C, W, Y; y neumococo, basado en la glucoconjugación del polisacárido capsular con una proteína transportadora o *carrier* (habitualmente toxoide tetánico o la mutante atóxica de la toxina diftérica CRM *[cross reactive material]* 197).

La clave para diseñar una vacuna contra el serogrupo B pasaba por encontrar una proteína que estuviera suficientemente expuesta en la membrana externa para ser detectada y reconocida por el sistema inmunitario, y fuera universal a la mayoría de cepas. Los primeros diseños utilizaron las vesículas de membrana externa (*outer membrane vesicles,* OMV), comunes a los gram negativos. Una proteína conservada en estas vesículas, llamada porina (Por) A, era el componente inmunógeno de las vacunas de OMV que se utilizaron para controlar, con éxito, brotes por el serotipo B causados por una única cepa, como se ha comprobado en algunos países (Cuba, Noruega y Nueva Zelanda). Sin embargo, Por A era específica de cada cepa, siendo útil para el control de brotes por estas cepas concretas, pero sin conferir una protección universal.

Posteriormente, la investigación se dirigió a obtener antígenos subcapsulares, básicamente proteínas de membrana externa que generaran respuesta de anticuerpos bactericidas, que tuvieran poca variabilidad antigénica y que se expresaran en la mayoría de cepas patógenas. Como no existe un antígeno común subcapsular que cumpla con estos criterios, ha sido preciso desarrollar vacunas con varias variantes antigénicas de una



Adaptado de: Ficha técnica de Bexsero 03/2019 GSK

Figura 1. Inmunogenicidad en lactantes.

proteína (bivalente) o con varias proteínas inmunógenas (multicomponente), en ambos casos, con expresividad variable en distintas cepas.

Mediante la secuenciación del material genético de una bacteria, podemos acceder a las distintas secuencias genéticas que codifican distintas proteínas, y podemos conocer todas las proteínas que el microorganismo puede sintetizar. De todas las proteínas, se identifican las que por sus características (que estén más expuestas, que sean hidrofílicas...) sean potenciales candidatas a generar inmunogenicidad. Luego, se expresan utilizando *E. coli* y se inyectan en modelos animales para confirmar que sean inmunógenas, seleccionando las que confieran un adecuado perfil inmunógeno, pasando de cientos de potenciales candidatas a unas pocas proteínas seleccionadas.

Vacuna multicomponente contra el meningococo B (4CMenB)[1]

Composición

Es una vacuna multicomponente recombinante obtenida por la tecnología de vacunología inversa, que se compone de 3 antígenos subcapsulares del meningococo B, combinados con vesículas de membrana externa de meningococo. El diseño se basa en que la combinación de 4 proteínas de expresión variable en las distintas cepas de meningococo serogrupo B, permiten una cobertura amplia.

La vacuna se compone de las siguientes proteínas de membrana externa:

- fHbp (proteína de unión al factor H): conocida como proteína LP2086, que se fija al factor H, necesario para la eliminación de la bacteria mediante el complemento, bloqueando su acción. Está presente en casi todas las cepas. La secuencia de aminoácidos de esta proteína condiciona la existencia de 3 variantes (1,2,3) y 2 subfamilias (A y B). La identidad de secuencia de aminoácidos entre las variantes de una misma subfamilia es del 88-99%. En cambio, entre las dos subfamilias solo es del 60%. Hay reactividad cruzada entre las variantes 2 y 3 de la subfamilia A. Para esta vacuna, se utiliza una proteína perteneciente a la variante 1 (familia B).
- NHBA (proteína de adhesión a la heparina de Neisseria): presente en todas las cepas, con capacidad de unirse a la heparina, favoreciendo la supervivencia de la bacteria en sangre.
- NadA (proteína A de adhesión de Neisseria): participa en la adherencia a las células epiteliales y podría ser importante para la colonización. Está presente en el 30-40% de cepas, que suelen ser las más hipervirulentas.
- Por A (porina A): proteína de vesícula de membrana externa, que induce respuesta bactericida cepa-específica, útil en el control de epidemias, pero no protección cruzada con otras Por A. En esta vacuna, se incluye el serosubtipo P1.4, utilizado en el control de una epidemia en Nueva Zelanda. Se añade por demostrarse que su inclusión favorece una mayor inmunogenicidad. Su principal papel es el de adyuvante de las otras 3 proteínas, dado que la vacuna trivalente basada en los 3 componentes anteriores (fHbp, NHBA y Nad A) no es suficientemente inmunógena.

Inmunogenicidad

El desarrollo clínico de 4CMenB se basó en 13 ensayos clínicos[2,3] que incluyeron a 7.812 sujetos mayores de 2 meses que recibieron, al menos, 1 dosis. En el subgrupo de 2 meses-2 años, 5.850 recibieron, al menos, 1 dosis de 4CMenB, de los que 2.949 recibieron *booster* en el segundo año. Un subgrupo de 2-10 años incluyó a 250 pacientes y, finalmente, se incluyeron 1.712 pacientes mayores de 11 años. La vacuna produjo una respuesta protectora robusta para los 4 antígenos (Fig. 1), en niños vacunados a los 2, 4, 6 meses y después del *booster* del segundo año.

Esta respuesta inmune coincide con el tiempo de mayor riesgo para enfermedad meningocócica invasiva, especialmente en el primer año, con mayor incidencia en los 5 primeros meses.

Seguridad[4]

La reactogenicidad de la vacuna está relacionada con la presencia de las colas lipídicas que componen las proteínas de membrana externa. En niños menores de 24 meses, se produce dolor, eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad:

- Cuando la vacuna se administra simultáneamente junto a otras vacunas, entre el 69-79% de lactantes pre-

Tabla I. Pauta de vacunación con 4CmenB

Grupo edad	*Inmunización primaria*	*Intervalo entre dosis primarias*	*Dosis de recuerdo*	*Pauta completa*
Lactantes 2-5 meses	2 dosis	>2 meses	1 entre 12-15 meses (x)	2+1
Lactantes 6-11 meses	2 dosis	>2 meses	1 en el segundo año(xx)	2+1
Niños 12-23 meses	2 dosis	>2 meses	1 dosis (xxx)	2+1
Niños 2-10 años	2 dosis	>1 mes	No establecida (xxxx)	2
>11 años	2 dosis	>1 mes	No establecida (xxxx)	2

Adaptada de: FT de Bexsero 4-2020.
(x): al menos, 6 meses después de la primovacunación.
(xx): al menos, 2 meses después de la primovacunación.
(xxx): intervalo de 12-23 meses después de la primovacunación.
(xxxx): considerar dosis de recuerdo en individuos con riesgo continuado de enfermedad meningocócica invasiva.

sentan fiebre igual o >38ºC, frente a un 44-59% que desarrollan esta reacción cuando se administran las vacunas habituales sin 4CMenB.
- 1% presentan fiebre superior a 40º.
- Administrada por separado, la incidencia de fiebre es similar al resto de vacunas.
- Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

En la práctica, se recomienda que, siempre que sea posible, no se coadministre con otras vacunas. El aumento de reactogenicidad se ha descrito con la coadministración con vacunas antineumocócica y hexavalente, pero la recomendación de no coadministración se ha extendido a todas las vacunas inyectables inactivadas, y si por algún motivo debe hacerse, se recomienda que se utilice paracetamol profiláctico (que no se recomienda con la administración separada, ni como profiláctico en ninguna otra administración de vacunas, salvo en situaciones específicas e individualizadas). Se acepta la coadministración con las vacunas atenuadas triple vírica y varicela[5].

Puede coadministrarse con la vacuna antimeningocócica A, C, W, Y, aunque se recomienda separarlas si es posible. Se ha adoptado por convención, no basada en ningún dato objetivo, un periodo de 2 semanas entre la administración de vacunas antimeningocócicas B y otras vacunas inyectables inactivadas, pero la actual situación de pandemia por el SARS-CoV-2, con disminución de las actividades preventivas, puede hacer recomendable la coadministración de vacunas, para reducir visitas presenciales y para aprovechar oportunidades vacunales.

Pauta de vacunación (Tabla I)

Se ha producido en 2020 un cambio en la ficha técnica, que permite una pauta 2+1, incluso si se inicia la vacunación a partir de los 2 meses. Esta pauta se ha mostrado igual de inmunógena y es mucho más eficiente, al reducir una dosis con respecto a la pauta previa 3+1[6].

Valoración de la eficacia y cobertura estimada

Los ensayos clínicos controlados para probar la eficacia de una vacuna (incidencia en vacunados/incidencia en no vacunados), no son una estrategia posible en las vacunas antimeningocócicas, por la baja incidencia de la enfermedad. Por otra parte, la efectividad, que se mide en condiciones reales con estudios observacionales, requiere la introducción de la vacuna en programas de inmunización.

La validación de la protección con vacunas antimeningocócicas, usa correlatos de protección, que están definidos para esta bacteria desde los años 60, siendo la medición de títulos de anticuerpos mediante el ensayo bactericida del suero (*serum bactericidal assay*, SBA) el *gold standard*. Mide actividad de anticuerpo contra antígeno específico y se consideran protectores títulos >1/4. Solo está validado para antígenos capsulares polisacáridos.

La presencia de cada antígeno, confiere actividad bactericida mediada por anticuerpos. Se diseñaron métodos para poder determinar la presencia de antígenos vacunales en las cepas que circulan

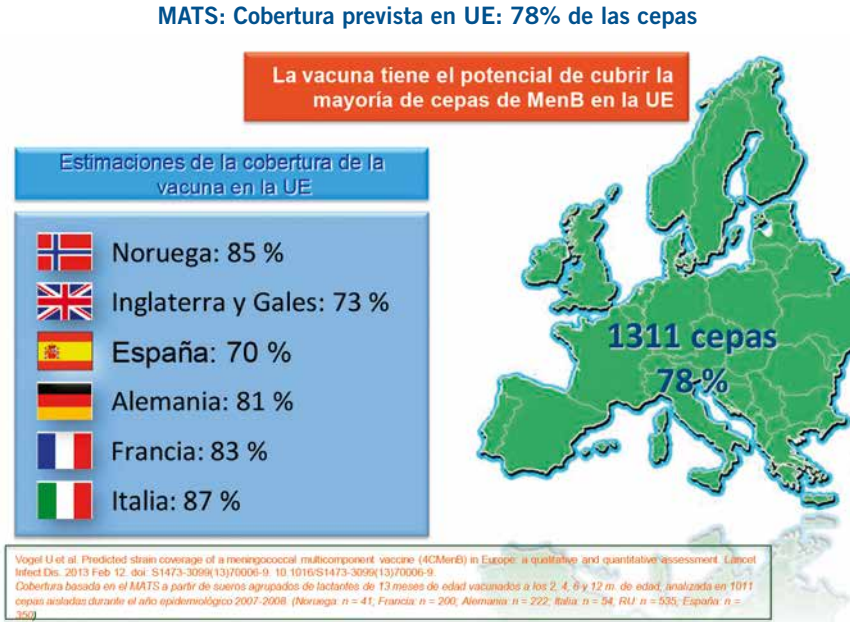


Figura 2. Cobertura prevista por el MATS *(meningococcal antigen typing system)* de cepas de meningococo B en Europa.

Tabla II. Persistencia de la protección

Edad	*Serie*	*Persistencia*	*Títulos protectores (%)*			
			fHbp	*NadA*	*PorA*	*NHBA*
Lactantes[1-3]	2, 4, 6, 12 meses	28 meses	65	76	41	67
	2, 4, 6, 12, 40 m	20 meses	44	88	69	88
	2½, 3½, 5, 11 m	24-36 m	51	84	45	36
	3½, 5, 11 meses	24-36 m	53	88	38	38
Adolescentes[4-6]	2 dosis (≥1 mes de intervalo)	18-23 m	82	94	77	ND
		4 años	30	84	9	75
		7,5 años	44	84	29	81

por distintas regiones geográficas. El MATS[7], acrónimo de *"meningococcal antigen typing system"*, es una técnica de ELISA especifica que puede medir la presencia de antígeno y predecir la potencia bactericida de la vacuna, estimando la cobertura vacunal de las cepas circulantes en Europa en un 78% (Fig. 2). Se precisa tan solo 1 antígeno para conferir protección y, mediante este método, se estima que, dependiendo de la región donde nos encontremos, se obtienen coberturas entre el 66-91% de las cepas circulantes. El sistema MATS puede subestimar o sobreestimar la seroprotección real obtenida, como se ha verificado en distintos estudios. En aislamientos en lactantes y adolescentes en Inglaterra y Gales, la seroprotección real fue mayor a la cobertura estimada inicialmente por MATS. En cambio, en 2016, tras un brote en adolescentes en la universidad de Princeton, donde la cepa aislada debería tener una cobertura por MATS del 100%, la seroprotección verificada por el SBA fue del 66,1%. Sin embargo, ningún caso se reportó entre adolescentes vacunados. La explicación a este fenómeno puede estar en que el SBA está validado para antígenos polisacáridos, cuando 4CMenB es una vacuna proteica, y en que la expresión de las proteínas de membrana externa, imprescindible para ser determinantes antigénicos, varía dependiendo de fenómenos físicos (temperatura) y biológicos (microbioma), lo cual puede hacer que la expresión *in vitro* sea diferente de la expresión *in vivo*.

Persistencia de la protección

La persistencia de los anticuerpos varió según el tipo de antígeno, lo que subraya la importancia de los 4 componentes. La tabla II nos muestra que, para los 4 antígenos de la vacuna, tenemos títulos altos tras el primer mes postvacunación, que decaen a los 4 años, incluso en algunos casos, por debajo del nivel de protección. Sin embargo, al revacunar, obtenemos una respuesta de memoria inmunológica. Esta respuesta es robusta y podría tener implicaciones de cara a plantear dosis de refuerzo en caso que se precisen, de acuerdo a las variaciones de la epidemiologia de la enfermedad[8].

En adolescentes y adultos jóvenes[9], se ha estudiado la persistencia de anticuerpos a 4-7, 5 años, mostrando títulos superiores a los niveles basales y una robusta respuesta a la administración de una dosis de recuerdo.

Indicaciones financiadas por el Sistema público de Salud

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave[10].
- Deficiencias del sistema del complemento.
- Tratamiento con *eculizumab*.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

La vacuna puede utilizarse en personas sanas hasta los 50 años. Los datos son limitados en pacientes con condiciones médicas crónicas.

Es una vacunación de perfil sistemático con priorización en lactantes, según indica el calendario de vacunas 2021 del CAV-AEP (Fig. 3).

Experiencia clínica internacional y datos de efectividad e impacto

- En Canadá, se emprendió en mayo de 2014, un programa de vacunación con 4CMenB en la región de Saquenay-Lac-Sant Jean (Quebec) durante el brote de enfermedad meningocócica por el serogrupo B en la Universidad de Acadia (Nueva Escocia). No se observaron casos entre los 49.000

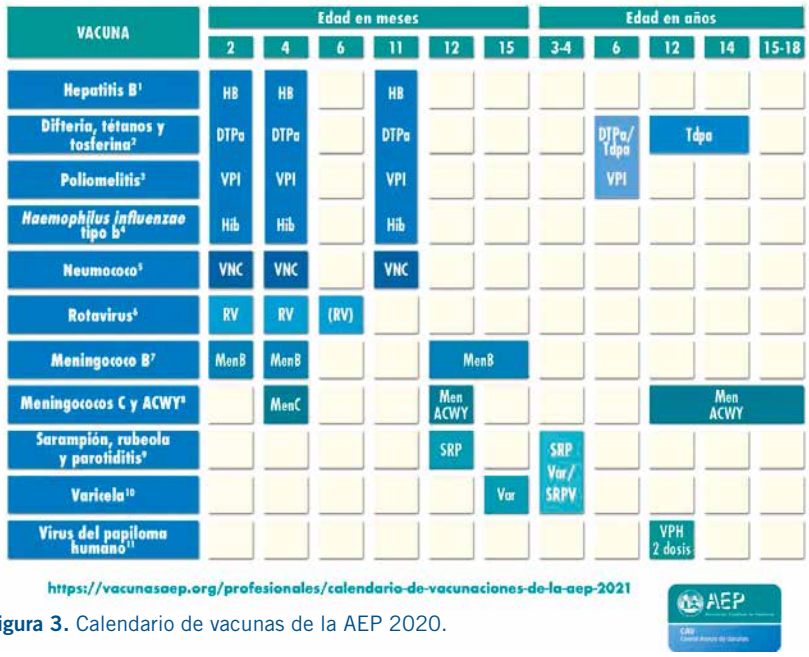


Figura 3. Calendario de vacunas de la AEP 2020.

residentes de 2 meses a 20 años que recibieron la vacuna[11].

- En EE.UU.[12], se ha utilizado la vacuna para el control de distintos brotes registrados en universidades: no se han descrito casos en los receptores de la vacuna.

La vacuna se introdujo en Reino Unido[13] el 1 de septiembre de 2015 en lactantes, con un esquema de 2+1. Tres años después de la implementación del programa, la cobertura de dos dosis en el primer año es del 92,5% y la cobertura con 3 dosis a los 2 años es del 87,5%.

Se ha constatado una reducción del 75% de casos de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) Men B (población diana) con protección confirmada, al menos, hasta fin del 2º año de vida.

La efectividad vacunal frente EMI Men B tras 2 dosis (pauta 2+0), es del 52,7% (IC 95%: -33,5 a 83,2) y con la pauta completa 2+1 es del 59,1% (IC 95%: -31,1 a 87,1).

No se han detectado problemas de seguridad tras 3 millones de dosis administradas y se estima una evitación de 277 casos en los últimos 3 años.

Vacuna bivalente contra el meningococo B (fHbp)

La protección frente al meningococo está mediada por anticuerpos y el sistema del complemento, que reconocen polisacáridos capsulares o proteínas de membrana externa, capaces de activar la vía clásica o la vía alternativa del complemento, lo que lleva a la formación del llamado complejo de ataque a la membrana, que causa la lisis celular.

La vacuna bivalente (Trumenba®) es una vacuna recombinante adsorbida frente al meningococo B, que está compuesta de las variantes lipidadas recombinantes de proteínas de unión al factor H (fHbp), y se basa en la proteína de unión al factor H (fHbp) como diana antigénica. Es producida en células de *E. Coli*, mediante tecnología de ADN recombinante y está adsorbida en fosfato de aluminio. El fHbp está expuesto en la superficie, está expresado en casi todas las cepas y es capaz de inducir anticuerpos bactericidas. La fHbp se encuentra en la superficie del meningococo y es esencial para que las bacterias eviten el sistema inmune del huésped. Las variantes de fHbp se dividen en 2 subfamilias inmunológicamente distintas, A y B (Fig. 4). El 99% de cepas tienen el gen para expresar la proteína, y más del 96% de las cepas meningocócicas del serogrupo B aisladas en Europa, expresan variantes de fHbp de cualquiera de las subfamilias en la superficie bacteriana. La subfamilia A contiene las variantes 2 y 3, y la subfamilia B (incluida en la vacuna multicomponente 4C Men B) contiene la variante 1.

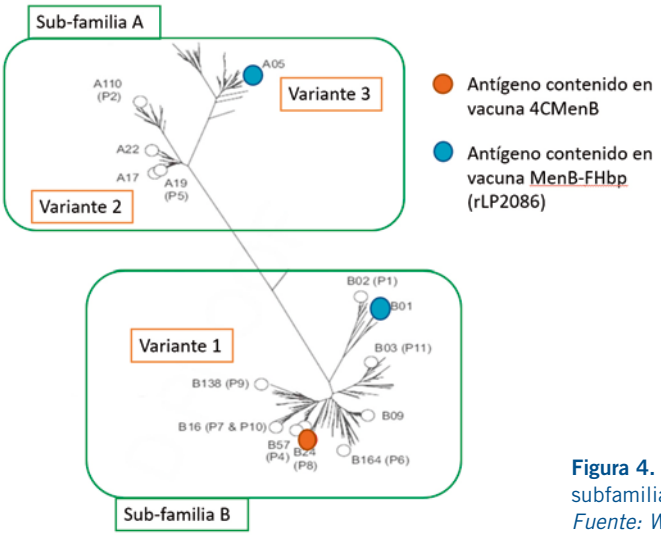


Figura 4. Variantes de las 2 subfamilias de fHbp.
Fuente: Wang. Vaccine 2011.

La inmunización con Trumenba®, que contiene una variante de fHbp de cada una de las subfamilias A y B, está dirigida a estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen la fHbp expresada en el meningococo. El ensayo de expresión del antígeno de superficie meningocócico[14] (*meningococcal antigen surface expression*, MEASURE) se desarrolló para relacionar el nivel de expresión de la fHbp en la superficie bacteriana con la eliminación de las cepas meningocócicas del serogrupo B, usando la actividad bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de más de 2.150 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del serogrupo B, recogidas entre 2000 y 2014 en 7 países europeos, EE.UU. y Canadá, demostró que, más del 91% de todas las cepas de meningococo del serogrupo B aisladas, expresaban niveles suficientes de fHbp para ser susceptibles a la actividad bactericida por los anticuerpos inducidos por la vacuna.

Inmunogenicidad

La protección frente a la enfermedad meningocócica invasiva está mediada por anticuerpos bactericidas en suero, frente a antígenos de superficie bacteriana, que actúan de manera conjunta con el complemento humano. Como se ha dicho anteriormente, la baja incidencia de enfermedad meningocócica invalida los ensayos clínicos de eficacia tradicionales, debiendo utilizarse, en cambio, correlatos basados en el ensayo *in vitro* de actividad bactericida en suero, usando complemento humano (hSBA) frente al meningococo del serogrupo B. El título de hSBA se define como la mayor dilución de suero que es capaz de eliminar el 50% de bacterias. Un título en hSBA mayor o igual a 1:4 se considera protector frente a la enfermedad meningocócica, pero en el análisis de inmunogenicidad de Trumenba®[15], la respuesta se definió como un título de hSBA de, al menos, 1:8 o 1:16 dependiendo de la cepa usada.

Trumenba® se ha evaluado en 11 ensayos clínicos[16] con más de 15.000 sujetos. La eficacia se ha evaluado frente a 4 cepas de meningococo del serogrupo B, que expresan variantes de fHbp que representan a las dos subfamilias y, en conjunto, son representativas de las cepas meningocócicas del serogrupo B causantes de la enfermedad meningocócica invasiva (A22, A56, B24, B44). Además, la vacuna también se ha testado frente a 10 cepas adicionales del meningococo B (A06, A07, A12, A15, A29, B03, B09, B15 y B16). Se han estudiado pautas de 2 (0-6) o 3 dosis (0-1/2-6): ambas se han

mostrado inmunógenas; si bien, la pauta de 3 dosis ha mostrado resultados algo superiores: un 79,8-90,2% de sujetos alcanzaron aumentos del título de hSBA >4 veces al basal y respuesta compuesta para las 4 cepas principales del 83,5% en pautas de 3 dosis, y del 73,5% en pautas de 2. En ficha técnica, se recomienda la pauta de 2 dosis en individuos sin factores de riesgo, y la de 3 dosis en sujetos de riesgo para enfermedad meningocócica invasiva.

La vacuna ha mostrado persistencia de la inmunogenicidad hasta 4 años después de la vacunación con 2 o 3 dosis, y una dosis de refuerzo ha mostrado una respuesta anamnésica en individuos previamente vacunados[17].

Trumenba® se puede administrar concomitantemente con VPH4, Tdpa, Men ACWY y Tdpa/VPI.

No se dispone de datos de efectividad, dado que esta vacuna no se ha incluido aún en ningún programa de inmunizaciones sistemáticas; si bien, se ha mostrado efectiva en el control de brotes epidémicos.

La vacuna se ha mostrado segura[18], con efectos adversos leves o moderados. Se han descrito fundamentalmente dolor en el lugar de inyección, fatiga y cefalea. La tasa de efectos graves fue semejante entre los vacunados y el grupo control. Las reacciones adversas tras la dosis de recuerdo en 268 sujetos de 15 a 23 años fueron similares a las reacciones adversas observadas durante la serie de vacunación primaria de Trumenba, aproximadamente 4 años antes.

Posología[19]

- La vacuna está autorizada para mayores de 10 años.
- Pauta de 2 dosis: con 6 meses de intervalo.
- Pauta de 3 dosis: un mes de intervalo entre la primera y la segunda, y 4 meses entre la segunda y tercera.
- Se debe contemplar la posibilidad de una dosis de refuerzo en individuos de riesgo continuado para EMI.

Inmunidad de grupo y vacunas proteicas contra el meningococo B

En relación al impacto sobre la portación nasofaríngea en personas vacunadas, los datos actualmente disponibles no muestran un efecto significativo en la reducción de la colonización nasofaríngea, por lo que hasta el presente, debemos considerar que ambas vacunas recombinantes proteicas contra el meningococo B no han demostrado impacto comunitario por inmunidad de grupo, y que su beneficio es individual[20].

Vacunas antimeningocócicas tetravalentes (ACYW) y frente al meningococo C

Historia del desarrollo vacunal

Los primeros intentos infructuosos de desarrollar estas vacunas se remontan a principios del siglo XX. Entre 1900 y 1940, se realizaron múltiples ensayos, la mayoría poco controlados. Algunas de estas vacunas estaban elaboradas a partir de células enteras y resultaban excesivamente reactógenas. Gracias al desarrollo exitoso de vacunas con toxoides diftérico y tetánico en la década de 1930, se abrió una línea de investigación con exotoxina meningocócica inactivada. Estos preparados resultaban inmunógenos, pero estaban contaminados con otros antígenos, como endotoxinas. El éxito posterior del tratamiento de la enfermedad meningocócica con antibióticos, hizo decaer el interés en la investigación de vacunas; de la misma manera, la aparición de resistencias antibióticas en la época de la guerra de Vietnam, renovó el interés en la investigación de las mismas.

A finales de la década de los 60, Gotschlich y cols., consiguen purificar polisacáridos meningocócicos de alto peso molecular, seguros e inmunógenos, que constituyen la primera vacuna exitosa frente a los serogrupos A y C. En 1978, se aprueba la primera vacuna polisacarídica frente a meningococo A, C, Y, W-135. La principal limitación de estas vacunas es que no producen inmunidad T-dependiente y son muy poco inmunógenas en niños menores de dos años. En los años 80, se desarrollaron con éxito vacunas de polisacáridos conjugados con proteínas frente al Haemophilus B, y esto sirvió de base para investigar vacunas de polisacáridos meningocócicos conjugados con proteínas. Las vacunas meningocócicas conjugadas frente a serogrupo C se introducen con éxito en Reino Unido en 1999 y, posteriormente, en otros países de Europa. En 2005, se licencia en EE.UU. una vacuna polisacarídica conjugada frente a los serogrupos ACYW (Menactra®), recomendándose su uso en adolescentes y adultos jóvenes. Posteriormente, se licencian otras dos vacunas (Menveo®, Nimenrix®) en EE.UU. y Europa.

Vacunas polisacarídicas/conjugadas: la evolución

Las vacunas polisacarídicas fueron las primeras en desarrollarse, pero presentan una serie de desventajas frente a la nueva generación de vacunas conjugadas, a saber:

- Polisacarídicas: seguras e inmunógenas en adultos, pero no en lactante y niño pequeño. Presentan fenómeno de hiporrespuesta en dosis repetidas. La respuesta inmune está basada en activación de linfocitos B, generando IgM de corta duración en el tiempo; al no activar los linfocitos T, no generan memoria inmune. Por último, no impactan en portación nasofaríngea y no producen efecto rebaño.
- Conjugadas: son inmunógenas en lactante y niño pequeño, sin presentar fenómeno de hiporrespuesta. La respuesta inmune activa también el linfocito T, siendo esta más potente (basada en IgG), y generan memoria inmunológica. Por último, dado el impacto sobre portación nasofaríngea, tienen efecto rebaño.

Por todo ello, las vacunas conjugadas han reemplazado a las polisacarídicas, aunque siguen estando disponibles en algunos países y pueden usarse para el control de brotes.

Epidemiología de los serogrupos A, C, Y, W

El meningococo presenta una epidemiología altamente dinámica, de tal manera que la distribución de serogrupos varía en tiempo y área geográfica.

- Serogrupo A: ha sido el causante de las epidemias de meningitis que se han sucedido en África, en el conocido como: "cinturón africano de la meningitis". La campaña masiva de vacunación realizada con una vacuna conjugada frente a este serogrupo (MenAfriVac®), ha conseguido con-

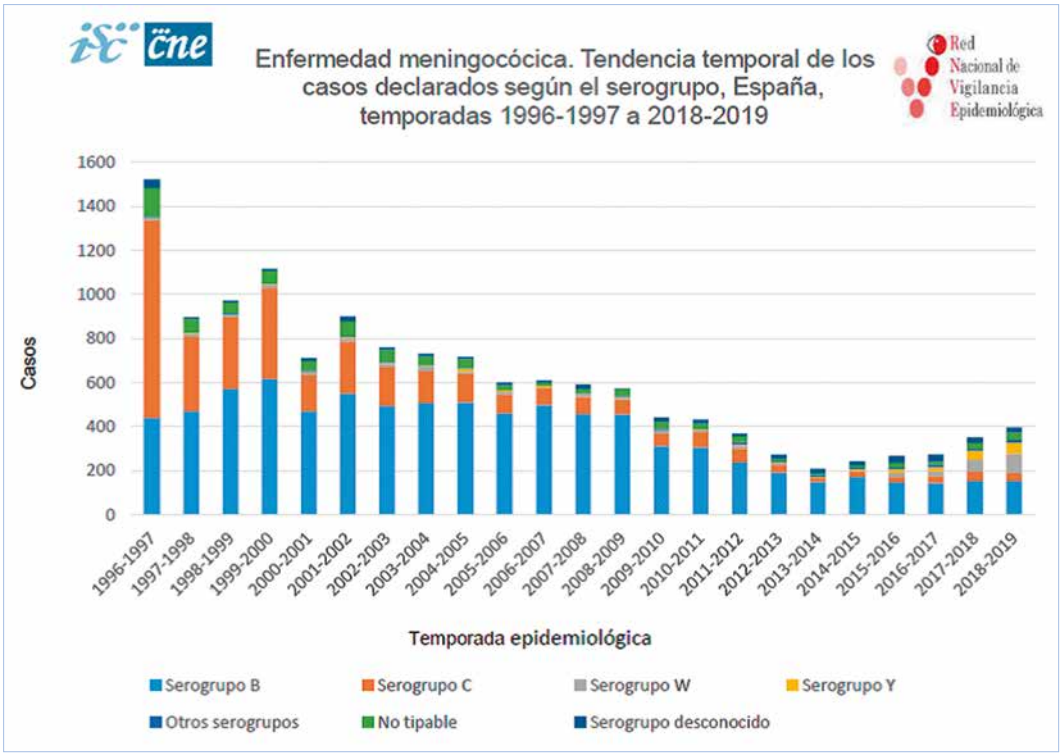


Figura 5. Tendencia temporal enfermedad meningocócica en España de 1996-1997 a 2018-2019. *Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE),Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII.*

trolar los brotes y ha tenido un gran impacto en la portación nasofaríngea, demostrando así inmunidad de grupo.

- Serogrupo C: la introducción en calendarios de la vacuna conjugada frente a este serogrupo, consiguió una drástica disminución de la incidencia al cabo de dos años. Además, se ha demostrado una efectividad en la disminución de portación nasofaríngea del 75% y un 50% de protección indirecta, debido a la inmunidad de grupo.
- Serogrupo Y: a finales de los años 90, se produce en EE.UU. un aumento significativo de casos y, es por ello, que se introduce el uso de vacunas tetravalentes en adolescentes y preadolescentes.
- En la UE, se observa también entre el 2007 y 2011, un aumento de casos; en Suecia en el 2011 este serogrupo supuso casi el 50% de los casos.
- Serogrupo W: ha sido el causante del brote del año 2000 en la peregrinación anual a La Meca (Hajj), por un complejo clonal hipervirulento llamado ST-11.De este clon, se han descrito dos linajes diferentes, el que provocó el brote en La Meca y, el que en el año 2003, se detecta en Sudamérica; este último aparece posteriormente en Reino Unido en 2008 y en Holanda en 2013[21]. Estas circunstancias han obligado a renovar las políticas vacunales: los viajeros a la Meca, desde el año 2000, precisan recibir vacuna tetravalente (A, C, Y, W); por otro lado, Reino Unido y Holanda han introducido estas vacunas en sus calendarios. Otros países Europeos también se han sumado a este cambio del calendario vacunal.
- Epidemiología en España (Fig. 5): como se aprecia en la imagen del informe RENAVE, además del aumento en la incidencia, se ha producido un cambio en la distribución de serogrupos en las últimas temporadas. La incidencia por serogrupo W e Y ha aumentado en las cinco últimas temporadas: de 4 casos a 86 y de 6 casos a 51, respectivamente[22]. Esto ha obligado a introducir cambios en el calendario vacunal, que comentaremos a lo largo de este capítulo.

Vacunas disponibles frente a los serogrupos A, C, Y, W

Actualmente disponemos en España de cinco vacunas para estos serogrupos: tres monovalentes frente al C (Menjugate®, Meningitec® y Neisvac-C®) y dos tetravalentes frente a A, C, Y, W (Nimenrix® y Menveo®). De entre las monovalentes frente al serogrupo C, actualmente Neisvac-C® es la que se utiliza mayoritariamente, ya que permite pauta de una sola dosis en el primer año de vida por su inmunogenicidad. Respecto a las tetravalentes, el componente "C" de estas genera inmunidad similar al de las monovalentes y, por tanto, se pueden sustituir en las pautas vacunales.

Todas estas vacunas son de tipo conjugado, variando la proteína utilizada: toxoide tetánico, o la mutante atóxica de la toxina diftérica (CRM197). Están expuestas en la tabla III.

Presentación, reconstitución, vías de administración

- Neisvac-C®: suspensión inyectable en jeringa precargada de 0,5 ml, debe agitarse hasta conseguir suspensión homogénea. Conservar entre +2 y +8ºC.
- Meningitec®: suspensión inyectable en jeringa precargada; tras la agitación se obtiene suspensión blanquecina y homogénea. Conservar entre +2 y +8ºC.
- Menjugate®: suspensión inyectable en jeringa precargada. Conservar entre +2 y +8ºC.

Tabla III. Vacunas antimeningocócicas C y ACWY disponibles en España

Nombre comercial (Laboratorio)	*Serogrupos*	*Principio activo*	*Proteína transportadora*	*Adyuvante*
Menjugate (GSK)	C	10 mg oligosacárido capsular del grupo C	12,5-25 mg CRM_{197}	0,3 a 0,4 mg de hidróxido de aluminio
Meningitec (Nuron Biotech)	C	10 mg oligosacárido capsular del grupo C	15 mg CRM_{197}	0,125 mg de fosfato de aluminio
NeisVac-C (Pfizer)	c	10 mg polisacárido capsular (de-O-acetilado) del grupo C	10-20 mg toxoide tetánico	0,5 mg de hidróxido de aluminio hidratado
Menveo (GSK)	A, C, W, Y	10 mg oligosacárido capsular del grupo A y 5 mg oligosacárido capsular de los grupos C, W e Y	16,7-33 mg CRM_{197} (A) 7,1-12,5 mg CRM_{197} (C) 3,3-8,3 mg CRM_{197} (W) 5,6-10 mg CRM_{197} (Y)	–
Nimenrix (Pfizer)	A, C, W, Y	5 mg polisacárido capsular de los grupos A, C, W e Y	44 mg toxoide tetánico	–

Fuente: vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30.

- Nimenrix®: polvo en vial y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable. Tras la reconstitución, debe administrarse rápidamente. No administrarse si no se usa en el plazo de 8 horas. Conservar entre +2 y +8ºC.
- Menveo®: polvo en vial (oligosacárido A) y solución en vial (oligosacárido C, Y, W). Ha de prepararse mediante la reconstitución del polvo en vial con la solución del otro vial, debe usarse de forma inmediata. Conservar entre +2 y +8ºC.
- Vías de administración:
  - Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, siendo la localización en cara anterolateral del muslo en niños pequeños, y en deltoides en niños mayores y adultos.
  - Nimenrix® y Menveo® no se pueden utilizar por vía subcutánea.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Ya hemos comentado las ventajas de las vacunas polisacarídicas conjugadas frente a las no conjugadas en términos de respuesta inmune. La protección de estas vacunas se define con correlatos que están establecidos desde los años 60. Se definen a través del SBA *(serum bactericidal assay),* que mide títulos de anticuerpo suficientes para matar la bacteria *"in vitro"*. Se consideran protectores títulos >1/4, aunque solamente está validado para antígenos capsulares polisacarídicos.

Las primeras vacunas conjugadas frente al serogrupo C, fueron introducidas en el calendario infantil en 1999 y 2000 en Reino Unido, con un amplio *catch-up* hasta los 19 años de edad. La incidencia de EMI por este serogrupo disminuyó dramáticamente tras dos años de la introducción, y prácticamente desapareció en 2005. La efectividad en la reducción de la portación nasofaríngea en adolescentes fue mayor del 75%, y la reducción de la incidencia debida a la inmunidad de grupo se ha mantenido dos décadas.

Posteriormente, se comprobó que la efectividad de estas vacunas descendía a los 4 años de seguimiento a un 66%, en aquellos niños vacunados el primer año de vida sin recibir refuerzo posterior. Estos datos también se confirmaron en España, lo que llevó a introducir dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Y es que la persistencia de anticuerpos funcionales séricos se considera el mayor determinante de efectividad de estas vacunas. Dada la rápida progresión de esta enfermedad, los anticuerpos inducidos por la memoria inmunológica, por sí solos, no serían suficiente respuesta, puesto que necesitan un plazo de 5 a 7 días para generarse.

La eficacia de las vacunas tetravalentes se basa en la demostración de niveles de anticuerpos bactericidas para cada uno de los antígenos, en un nivel no inferior a los generados por las vacunas polisacarídicas no conjugadas. Los títulos de anticuerpos bactericidas se mantienen en nivel aceptable entre 3-5 años. Las dosis de refuerzo consiguen una potente respuesta anamnésica y, respecto a la duración de la protección, la vacunación en adolescentes ofrece protección suficiente, al menos, 5 años.

La efectividad de los preparados tetravalentes está siendo evaluada en aquellos países que las han introducido en su calendario vacunal y nos van aportando los datos. En Reino Unido, tras tres años de campaña (y con bajas coberturas) el *Joint Commitee on Vaccination and Inmunization* (JCVI), resume los datos obtenidos en su informe de octubre de 2018:

- Por primera vez desde el brote, han disminuido en global los casos de EMI por serogrupo W.
- Las cohortes vacunadas han experimentado una disminución más llamativa.
- No se ha documentado disminución de casos en lactantes.
- Sí ha habido disminución de casos en niños de 1-4 años.
- En términos generales, en estos 3 años de vacunación, se han evitado unos 50 casos de EMI por serogrupo W.

El informe del JCVI de octubre de 2019, señala que la temporada 2017-

2018 ha sido la primera en la que ha habido una disminución global de casos de EMI por serogrupo W.

Co-administración con otras vacunas

Las vacunas frente a serogrupo C se pueden administrar junto a las vacunas frente a: difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis inactivada, triple vírica, hepatitis B, *haemophilus influenzae* B y neumococo.

Menveo® es compatible con: hepatitis A y B monovalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa, rabia y meningococo del grupo B (Bexsero®).

En adolescentes (de 11 a 18 años de edad), Menveo® ha sido evaluado en dos estudios de coadministración con la vacuna Tdap (tétanos, difteria de baja carga y tosferina acelular) adsorbida sola o en combinación con la vacuna recombinante cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (VPH genotipos 6, 11, 16, 18), en los cuales se demuestra la tolerancia de dicha coadministración.

Nimenrix®: en lactantes, se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas DTPa-VHB-IPV/Hib y con la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente.

A partir de 1 año de edad o más, Nimenrix® se puede administrar simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas de la hepatitis A (VHA) y de la hepatitis B (VHB), vacuna triple vírica, vacuna de sarampión, parotiditis, rubeola y varicela (SRPV), vacuna conjugada antineumocócica 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

En el segundo año de vida, Nimenrix® también se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas de: difteria, tétanos, *Pertussis* acelular (DTPa), incluyendo combinaciones de vacunas DTPa con hepatitis B, polio inactivada o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib), tales como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente.

En personas entre 9-25 años, Nimenrix® se puede administrar simultáneamente con la vacuna recombinante bivalente (genotipos 16 y 18) del virus del papiloma humano (VPH2).

Hay que tener en cuenta que si se debe administrar una vacuna que tenga toxoide tetánico (TT) en su composición, se puede administrar simultáneamente con Nimenrix® o bien separarse 1 mes (administrando Nimenrix® en primer lugar y un mes después la otra vacuna que contenga TT).

Respecto a las vacunas tetravalentes polisacarídicas: se deberá guardar un intervalo mínimo de 8 semanas si ha recibido previamente una vacuna polisacarídica antes de recibir una conjugada; si se recibe primero una vacuna tetravalente conjugada, se debe guardar un intervalo de 2 semanas respecto a la polisacarídica.

Indicaciones y esquemas de vacunación

- Las recomendaciones del CISNS en su "calendario común de vacuna-

Tabla IV. Vacunación sistemática frente a MenC, Men ACYW

Edad de vacunación	*Número de dosis*	*Pauta habitualmente recomendada*	*Intervalo mínimo entre dosis*
Meningococo C (cualquier preparado)			
2-10 meses	2 o 1	2 y 4 meses o 4 meses solamente, según preparado vacunal. Preferiblemente solo 4 meses	2 meses
>11 meses*	1	12 meses	6 meses con respecto a las aplicadas en el primer año, si ha recibido alguna
>10 años*	1	12 años	Si tiene menos de 10 años, aplicar 1 dosis seguida de otra a partir de los 10 años y con una separación mínima, entre las dos, de 6 meses. Si tiene 10 o más años, solo es necesaria 1 dosis
Meningococos ACWY ***Nimenrix***			
6 semanas - 5 meses	3	2 dosis separadas por 2 meses + 1 refuerzo a los 12 meses	
6-10 meses	2	1 dosis + 1 refuerzo a los 12 meses	
≥11 meses	1	1 dosis	Si tiene menos de 10 años, aplicar 1 dosis seguida de otra a partir de los 10 años. Si tiene 10 o más años, solo es necesaria 1 dosis
Menveo			
≥2 años	1	1 dosis	Si tiene menos de 10 años, aplicar 1 dosis seguida de otra a partir de los 10 años. Si tiene 10 o más años, solo es necesaria 1 dosis

*Fuente: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30. *Independientemente de las dosis recibidas con anterioridad.*

ción" para el año 2020, en relación a la vacunación antimeningocócica son las siguientes:

- Vacunación a los 4 meses (MenC): según el preparado, puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 m) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
- Vacunación a los 12 meses: (Men C).
- Vacunación a los 12 años: (Men ACYW): se administrará una dosis a los adolescentes de 12 años de edad que no hayan recibido una dosis de Men ACYW después de los 10 años de edad.
- Vacunación después de los 12 y hasta los 18 años de edad (Men ACYW): la captación y vacunación de los adolescentes hasta los 18 años de edad, se realizará de manera progresiva. La información al respecto se puede consultar en el último documento elaborado por el Ministerio de Sanidad, publicado en marzo 2020[23].
- Recomendación de vacunación en grupos de riesgo:
  a. Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
  b. Deficiencias del sistema complemento y tratamiento con eculizumab.
  c. Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
  d. Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
  e. Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
  f. En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.
  g. En personas con infección por VIH.

- La recomendación del Comité Asesor de vacunas de la AEP para el 2021 es la siguiente:
  - Una dosis a los 4 meses de MenC-TT y una dosis de MenACWY a los 12 meses, y otra a los 12-14 años de edad, con un rescate progresivo hasta los 18 años. Para el resto de edades, la recomendación es de protección individual. Además, otras recomendaciones incluyen:
    a. Niños mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (EMI).
    b. Viajes o estancias en países de elevada incidencia o en los que la vacuna esté incluida en calendario, como: EE.UU., Canadá, Argentina, Reino Unido, Austria, Grecia, Holanda, Italia o Suiza.
    c. Con carácter individual, los niños en edades menores de los 12 meses y entre 1 y 12 años, pueden verse beneficiados también con estas vacunas, aumentando así su protección antimeningocócica.

Tabla V. Vacunación en grupos de riesgo

Grupo de riesgo	*Edad*	*Pauta de vacunación*
Asplenia o déficit de componentes del complemento (incluye tratamiento con eculizumab) o trasplante de progenitores hemopoyéticos o VIH	<12 meses	– Vacuna conjugada tetravalente ACWY* – 3 dosis: 2 separadas 2 meses entre sí y 1 a los 12 meses de edad – Valorar dosis de refuerzo cada 3-5 años
	≥12 meses no vacunados anteriormente*	– Vacuna conjugada tetravalente ACWY* – 2 dosis separadas 2 meses entre sí – Valorar dosis de refuerzo cada 3-5 años
Personas con riesgo aumentado de exposición**	Entre 0 y 55 años	– Vacuna conjugada tetravalente ACWY* – Pauta según edad (1 a 3 dosis) y un refuerzo en caso de persistir el riesgo, a los 3 años en menores de 7 años, o a los 5 en los de 7 años o más

Fuente: vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30.
**Edad mínima de administración de las vacunas comercializadas en España: Nimenrix 6 semanas, Menveo 2 años.*
***Viajeros a zonas endémicas, sanitarios tras exposición no protegida a secreciones procedentes de un paciente con EMI (enfermedad meningocócica invasiva) y personal de laboratorio que trabaja con* N. Meningitidis.

Posología

En las siguientes tablas, se expresa la pauta de vacunación frente a Men C, Men ACYW de manera sistemática, y en los grupos de riesgo.

- Vacunación sistemática frente a MenC, Men ACYW (Tabla IV).
- Vacunación en grupos de riesgo (Tabla V).

Seguridad

En este punto, conviene recordar, que la ficha técnica de cada vacuna es un documento que debemos tener a mano para consultar posibles dudas respecto a contraindicaciones y los efectos adversos descritos con cada una.

En términos generales, se podrían resumir en:

- Los efectos adversos más frecuentes de las vacunas frente a Men C son de tipo local; de tipo sistémico más frecuente son: cefalea y malestar general. Son muy infrecuentes las reacciones graves.
- Las vacunas frente a Men ACYW pueden tener efectos adversos de tipo local, y de tipo sistémico como: fiebre, cefalea, malestar general y trastornos gastrointestinales.

Precauciones y contraindicaciones

Contraindicaciones absolutas:

- Antecedente de reacción anafiláctica a dosis previa de la vacuna.
- Antecedente de reacción anafiláctica a alguno de los componentes de la vacuna.
- Contraindicaciones relativas (a valorar riesgo/beneficio):
  - Enfermedad aguda, será preferible retrasar la vacuna.
  - Embarazo y lactancia: con datos limitados en estas circunstancias, será necesario valorar la relación beneficio/riesgo en cada caso.

Vacunas en investigación[24,25]

Actualmente están en proceso de desarrollo vacunas pentavalentes ABCYW, de interés en Europa y mundo occidental, y vacunas ACYWX, de interés en África subsahariana.

Bibliografía

1. Bexsero®. Ficha técnica. Actualizada en mayo de 2020. Disponible en: http://www.ema.europa/docs/es.
2. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Tonneato D, et al. Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna meningocócica del serogrupo B, recombinante, multicomponente, en fase de investigación (4CMenB) administrada concomitantemente con las vacunas rutinarias en lactantes y niños: resultados de dos ensayos aleatorizados. Lancet. 2013; 381: 825-35.
3. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 461-72. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30048-3.
4. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunization in the UK: a prospective surveillance study. Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2: 395-403. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30103-2.
5. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. Lancet. 2013; 381: 825-35. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61961-8.
6.*** Martinón-Torres F, Safadi MA, Carmona A, Infante P, Tejedor JC, Weckx L et al. Reduced schedules of 4CMen B vaccine in infants and catch-up series in children: immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. Vaccine. 2017; 35: 3548-57.
7. Medini D, Stella M, Mats. WJ. Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. Vaccine. 2015; 33: 2629-36. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.015.
8.** Martinón-Torres F, Carmona A, Simko R, Infante P, Arimany JL, Giménez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4Cmen B vaccination schedules in infants and children; a randomised trial. Journal of infection. 2018; 76: 258-69.
9. Martinón-Torres F, Nolan T, Toneatto D, Banzhoff A. Persistence of the immune response after 4CMenB vaccination, and the response to
10. Martinón-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Campins Marti M, et al. Meningococcal B vaccine immunogenicity in children with defects in complement and splenic function. Pediatrics. 2018; 141: e20174250. doi: 10.1542/peds.2017-4250.
11. De Serres G, Billard MN, Gariepy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. Vaccine. 2018; 36: 8039-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.095.
12. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, et al. First use of a serogroup B meningococcal vaccine in the US in response to a university outbreak. Pediatrics. 2015; 135: 798-804. doi: 10.1542/ peds.2014-4015.
13. Ladhani SL, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMen B) in England. N Engl J Med. 2020; 382: 309-17.
14.* McNeil LK, Donald RGK, Gribenko A, French R, Lambert N, Harris SL, et al. Predicting the Susceptibility of Meningococcal Serogroup B Isolates to Bactericidal Antibodies Elicited by Bivalent rLP2086, a Novel Prophylactic Vaccine. mBio. 2018; 9: e00036-e00018. doi: 10.1128/mBio.00036-18.
15. Harris SL, Donald RG, Hawkins JC, Tan C, O'Neill R, Mc Neil L, et al. Neisseria meningitidis Serogroup B vaccine, bivalent rLP2086, induces broad serum bactericidal activity against diverse invasive strains including outbreak strains. Pediatr Infect Dis J. 2017; 36: 216-23.
16. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, et al. Meningococcal serogroup B specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2017; 17: 58-67. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30314-0.
17. Vesikari T, Ostergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU, et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. Vaccine. 2019; 37: 1710-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.073.
18. Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N, Bornschein S, Kelleher C, Du N, et al. Adverse events following vaccination with bivalent rLP2086 Trumenba(R): an observational, longitudinal study during a college outbreak and a systematic review. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37: e13-e19. doi: 10.1097/INF.0000000000001742.
19. Trumenba® Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa/docs/es.
20. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, Mac Lennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. N Engl J Med. 2020; 382: 31827.
21. Abad R, Vázquez JA. Vacunas multivalentes frente a enfermedad meningocócica: ¿dentro o fuera de nuestras agendas? An Pediatr (Barc). 2014; 81: 329.e1-7.
22. RENAVE. Enfermedad meningocócica invasora. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents. Consultado el 10 de septiembre de 2020.
23. Ministerio de Sanidad. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones. Consultado el 27 abril de 2020.
24. *Leszek Szenborn, MD,* Stan L. Block,* "Immune Responses to Booster Vaccination With Meningococcal ABCWY Vaccine After Primary Vaccination. With Either Investigational or Licensed Vaccines". *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 37, Number 5, May 2018.
25. Phase 3, Observer-blind, Randomized, Active Controlled Trial to Assess the Safety of an Investigational Meningococcal Serogroups ACYWX Conjugate Vaccine (NmCV-5) and Compare Its Immunogenicity to a Licensed Meningococcal Serogroups ACYW Conjugate Vaccine (Menactra®), in Healthy Subjects 2 to 29 Years of Age. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03964012.

Bibliografía recomendada

– AEP. Manual de vacunas en línea de la AEP. Meningococo. Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30. Actualizado en mayo de 2020. Consultado el 26 de mayo de 2020.

Completo manual de vacunas, actualizado permanentemente por el CAV de la AEP.

– Aguirrezabalaga B. Vacunas antimeningococicas tetravalentes. En: Avances en Vacunas de la SEPEAP: Enfermedad Meningococica: mantengamos la alerta. 2ªed. IMC; 2019. p. 91-100.

Monografía sobre enfermedad meningocócica elaborada por el Grupo de trabajo de vacunas (VACAP) de la SEPEAP.

– Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal Capsular group A, C, W and Y Conjugate Vaccines. En: Plotkin´s Vaccines. 7th.ed. Elsevier.2018; 619-43.

Capítulo del libro de texto de vacunas referencial en todo el mundo.

– Márquez L. Meningococcal disease. En: Feigin and Cherry´s Textbook of Pediatric Infectious diseases. 8th ed. Elsevier; 2019. p. 898-912.

Capítulo correspondiente al libro de texto de mayor prestigio en infectología pediátrica.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunas contra el meningococo

17. La vacuna MEN B bivalente:

a. Es una vacuna recombinante.
b. Contiene dos subfamilias (A y B) de la proteína fHbp.
c. Se proponen pautas de 2 y de 3 dosis.
d. Es una vacuna proteica.
e. Todas son ciertas.

18. ¿Cuál de los siguientes casos NO es indicación de vacunación financiada para la vacuna 4CMenB?

a. Paciente con VIH.
b. Asplenia.
c. Antecedentes de haber padecido enfermedad meningocócica invasiva (EMI).
d. Personas con déficits en fracciones terminales del complemento.
e. Pacientes tratados con eculizumab.

19. ¿Cuál sería la PAUTA para un adulto perteneciente al grupo diana para vacunación de 4CMenB?:

a. 1 dosis de 0,5 ml.
b. 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo superior a 2 meses.
c. 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de un mes entre las dosis.
d. Realizar serología para comprobar estado serológico frente a meningitis B.
e. 2 dosis separadas 1 mes, con un refuerzo 1 año después.

20. Las vacunas antimeningocócicas tetravalentes (A, C, Y, W) de tipo polisacarídico, tienen como característica, señale la respuesta CORRECTA:

a. Son vacunas altamente inmunógenas en lactantes.
b. Tienen una respuesta *booster* adecuada en dosis sucesivas.
c. La respuesta que producen es de linfocitos B, pero no de linfocitos T.
d. Han demostrado reducción de la portación nasofaríngea.
e. Disminuyen la colonización nasofaríngea.

21. Señale la respuesta CORRECTA respecto a las características de las vacunas antimeningocócicas tetravalentes (A, C, Y, W) conjugadas:

a. Todas las vacunas disponibles están conjugadas con el mismo *carrier*.
b. Al ser conjugadas, producen efecto hiporrespuesta en dosis sucesivas.
c. Las vacunas conjugadas generan memoria inmunológica.
d. La conjugación con un *carrier* hace que este tipo de vacunas no produzcan inmunidad de grupo o rebaño.
e. No disminuyen la colonización nasofaríngea.

Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia

M. Brotons Agulló, B. Serrano Carro

Unidad de Información e Intervenciones en Infecciones y Cáncer. Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia (ICO) – Institut d'Investigació de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red: Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid

Resumen

La infección persistente por VPH es la causa del cáncer de cuello uterino y de un porcentaje variable de otros cánceres anogenitales y del área de cabeza y cuello. Las vacunas profilácticas frente al VPH han demostrado seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de infecciones y lesiones precancerosas anogenitales, cuando se administran previamente a la infección por VPH. La vigilancia de efectos adversos poscomercialización confirma el alto perfil de seguridad de estas vacunas. Además, el seguimiento poscomercialización en países con programas de vacunación sistemática, ha evidenciado la gran efectividad de las vacunas VPH y su impacto poblacional en la reducción de infección, lesiones precancerosas cervicales y verrugas anogenitales y, por primera vez, en la reducción del cáncer de cuello uterino. Todo ello, hace que las vacunas VPH se consideren la intervención más efectiva para el control de la carga de enfermedad relacionada con el virus. La población diana de los programas de vacunación VPH son los adolescentes, antes del inicio de la actividad sexual. Aunque, en España, la población diana son las niñas preadolescentes, la alta carga de enfermedad asociada al VPH en el varón, justifica que deba considerarse la vacunación en ambos sexos.

Abstract

Persistent oncogenic human papillomavirus infection (HPV) infection is the cause of cervical cancer and a variable fraction of other anogenital cancers as well as head and neck cancers. Prophylactic HPV vaccines have shown to be safe, immunogenic and efficacious against HPV infections and anogenital precancerous lesions, when administered prior to HPV infection. Post-licensure surveillance of adverse events confirms an extremely favorable safety profile of HPV vaccines. There is good evidence of the effectiveness and the population level impact of HPV immunization programs against HPV infection, genital warts and high-grade cervical lesions, and for the first time in the reduction of invasive cervical cancer. Therefore, HPV vaccines are considered the most effective intervention to control HPV-related diseases. The target population for HPV immunization programs is adolescents, prior to becoming sexually active. Although the target population in Spain is preadolescent girls, the high burden of HPV-related diseases in men justifies that vaccination of both girls and boys should be considered.

Palabras clave: Vacunas contra Papillomavirus; Infecciones por Papillomavirus; Neoplasias del cuello uterino / prevención y control; Mujer; Hombre.

Key words: *Papillomavirus vaccines; Papillomavirus infections; Uterine Cervical Neoplasms / prevention & control; Female; Male.*

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes del mundo, tanto en hombres como en mujeres. Existen más de 200 genotipos de VPH identificados hasta la fecha, de los que aproximadamente 40 tienen tropismo mucoso y afectan al tracto genital. Estos genotipos mucosales se clasifican en función del riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino, como genotipos de alto riesgo oncogénico y genotipos de bajo riesgo. Los genotipos de alto riesgo oncogénico son los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59[1]. La infección persistente por genotipos de VPH oncogénicos o de alto riesgo, es responsable de prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino, de la mayoría de los cánceres de ano (83%) y de vagina (71%), y de un porcentaje entre el 22-28% de los cánceres de vulva, pene y de cabeza y cuello (principalmente de orofaringe) (Tabla I)[2]. Los genotipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11

Tabla I. Carga de casos de cáncer atribuibles a la infección por VPH por sexo, en el mundo y en España

	CASOS NUEVOS ANUALES (estimaciones 2018)				*% DE CASOS QUE SON ATRIBUIBLES A VPH[a]*
	Mundo		*España*		
	Mujeres (N)	*Hombres (N)*	*Mujeres (N)*	*Hombres (N)*	
Cuello uterino	569.847		1942		~100%
Ano	28.345	20.196	214	269	83% (79-86)
Vulva	44.235		1155		25% (23-27)
Vagina	17.600		150		71% (66-75)
Pene		34.475		543	28% (25-31)
Orofaringe	18.415	74.472	193	972	22% (20-25)
Cavidad oral[b]	108.444	246.420	1629	2897	4% (3-6)
Laringe	22.445	154.977	273	2416	4% (2-5)

VPH: virus del papiloma humano.
[a]*En base a publicaciones de referencia internacional que utilizan la detección de ADN-VPH, combinado con otros marcadores (E6*I mRNA or p16INK4a).*
[b]*Incluye* cáncer de cavidad oral y de labio.
Fuente: Global Cancer Observatory[7], de Sanjosé, et al 2019[2].

son causantes de las verrugas anogenitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente[1].

Se estima que más del 80% de las personas sexualmente activas se infectan por VPH a lo largo de su vida, pudiendo infectarse por más de un tipo a la vez. No obstante, la mayor parte de estas infecciones (90%) no causan síntomas y se resuelven espontáneamente en los siguientes dos años. Las infecciones por un genotipo de VPH oncogénico que persisten, están asociadas con el desarrollo de lesiones precancerosas y, si no se tratan, pueden progresar a cáncer (Fig. 1). Esta progresión es un proceso largo, en el que transcurren de 10 a 20 años[1,3].

El riesgo de contraer una infección por VPH aumenta con la edad temprana en el inicio de las primeras relaciones sexuales (antes de los 15 años), el número de parejas sexuales y la conducta sexual de estas[1]. Por otra parte, los factores que se han descrito que pueden contribuir a la progresión a cáncer son el uso de anticonceptivos orales, la multiparidad, el consumo de tabaco, la inmunosupresión (VIH) o la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual, pero el factor más relevante es el genotipo de VPH (VPH 16 o 18)[1,3].

En la actualidad, la prevención de las enfermedades relacionadas con el VPH se centra en diversas estrategias de prevención primaria y secundaria. La vacuna frente al VPH se considera la principal estrategia de prevención del VPH, y previene el cáncer de cuello uterino y también el resto de enfermedades relacionadas con el virus, para las cuales no existen programas de cribado. La prevención secundaria se centra en los programas de cribado cervical basados en la citología y, más recientemente, en la prueba de detección del VPH. En los países (generalmente países de ingresos altos), en los que se han instaurado programas de cribado poblacionales de alta calidad (acompañados de la infraestructura para proporcionar un seguimiento y tratamiento adecuados), se han conseguido importantes reducciones en la carga del cáncer de cuello uterino. Finalmente, aunque el VPH se considera una infección de transmisión sexual, la utilización del preservativo es solo parcialmente efectiva para evitar el contagio, porque no cubre todas las áreas corporales que pueden estar infectadas.

Epidemiología de la infección por VPH y de las enfermedades relacionadas con el VPH

Prevalencia de la infección por VPH

La infección por VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo y el pico de infección se produce en jóvenes.

A nivel mundial, se estima que la prevalencia global de infección por VPH en mujeres con resultados de citología normal es del 12%, variando en función de la región geográfica y la edad. El VPH 16 es el genotipo más frecuente en todas las regiones del mundo, incluyendo España. En España, se observa el pico de infección, con una prevalencia del 21%, en mujeres menores de 25 años, tras el inicio de la actividad sexual, con un descenso y estabilización posterior (Fig. 2)[4].

Se estima que en hombres, la prevalencia de infección por VPH es más alta que en mujeres. La prevalencia en hombres varía menos con la edad, permaneciendo constante o disminuyendo ligeramente, y el pico de prevalencia se observa a edades ligeramente mayores que en las mujeres[1].

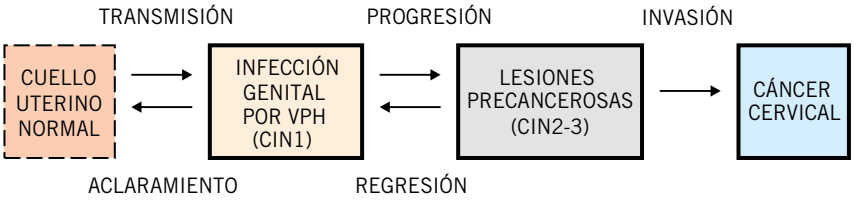


Figura 1. Modelo conceptual del desarrollo de cáncer de cuello uterino a partir de la infección por VPH. *VPH: virus del papiloma humano; CIN: neoplasia intraepitelial cervical. La historia natural del cáncer de cuello uterino implica la progresión por cuatro etapas (infección, persistencia de la infección, progresión a lesión precancerosa cervical e invasión). Fuente: adaptado de Schiffman, et al. 2016[3].*

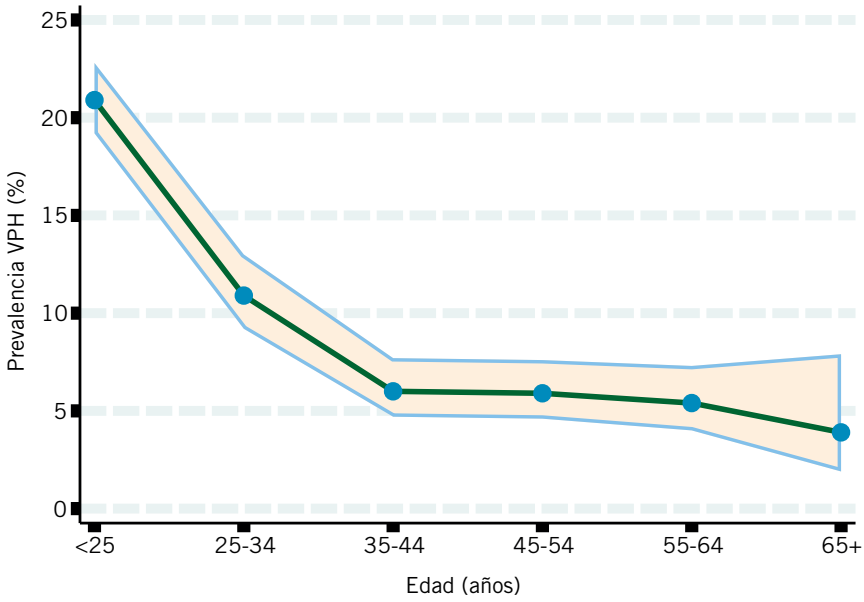


Figura 2. Prevalencia de VPH específica por edad (%) en mujeres con citología cervical normal, en España. *VPH: virus del papiloma humano .*
Fuente: adaptado de HPV Information Centre[4].

La prevalencia de infección oral por VPH es baja en la población general (prevalencia global <5% y prevalencia VPH 16: 1%) y es considerablemente mayor en hombres que en mujeres. Esta prevalencia muestra un patrón de edad bimodal, con un pico entre los 25 y los 35 años, y un segundo pico entre los 55 y los 65 años[5].

Manifestaciones clínicas y carga de enfermedad relacionada con el VPH

La infección persistente por un VPH de alto riesgo es la causa del cáncer de cuello uterino, y es responsable de un porcentaje variable de otros cánceres anogenitales y del área de cabeza y cuello. Los VPH de bajo riesgo causan las verrugas anogenitales y la papilomatosis laríngea recurrente.

Verrugas anogenitales (condilomas acuminados)

Son la manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH. Son lesiones benignas que afectan a ambos sexos y que son causadas por VPH de bajo riesgo, principalmente los genotipos VPH 6 y 11, que causan el 90% de las lesiones. Las verrugas anogenitales se desarrollan poco tiempo después de la infección por VPH: la mediana de tiempo de desarrollo es de 5-6 meses en mujeres y 11-12 meses en hombres[1]. En España, no se dispone de datos de la carga de enfermedad por verrugas anogenitales a nivel nacional. Un análisis realizado en bases de datos sanitarias de la Atención Primaria en Cataluña, estimó una incidencia de verrugas anogenitales en 2016 de 107 por 100.000 en mujeres, y 139 por 100.000 en hombres, observándose el pico de incidencia en mujeres en el grupo de edad de 20 a 24 años; y en hombres, en el grupo de edad de 24 a 29 años[6].

Papilomatosis laríngea recurrente

Es una manifestación clínica muy infrecuente de la infección por VPH de bajo riesgo, pero conlleva una morbilidad significativa y puede requerir repetidas intervenciones quirúrgicas. Existen dos formas clínicas[1]:

1. La forma clínica juvenil de comienzo antes de los 18 años (generalmente a los 2-5 años), producida por el contagio perinatal a través del canal del parto.
2. La forma clínica del adulto, que se transmite por contacto sexual.

Lesiones precancerosas (de cuello uterino y otras localizaciones anogenitales)

Son manifestaciones clínicas precursoras de cáncer. No todas evolucionan a cáncer, sino que muchas de las lesiones de bajo grado remiten espontáneamente y no necesitan tratamiento. Las lesiones precancerosas de cuello uterino se clasifican de la siguiente manera: a) en función de los cambios observados en la citología, se definen las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), pero cuando no es posible la diferenciación en LSIL o HSIL, las lesiones se clasifican como atipias escamosas de naturaleza incierta (ASCUS); y b) en función de los cambios observados en la biopsia, se definen las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de grado 1 (displasia leve), de grado 2 (displasia moderada) y de grado 3 (displasia severa o carcinoma *in situ*). CIN1, se considera la expresión histológica de una infección productiva por VPH y, la mayoría de veces, regresa espontáneamente. CIN3, se considera la lesión precursora inmediata del cáncer de cuello uterino. Las lesiones clasificadas como CIN2 son heterogéneas, pueden producirse por genotipos oncogénicos y no oncogénicos y muchas de estas lesiones regresan. Cuanto mayor es el grado de CIN, mayor es la detección de VPH de alto riesgo[3].

La infección persistente por VPH de alto riesgo también puede producir neoplasias intraepiteliales de vagina (VaIN) y vulva (VIN) en la mujer, de pene (PIN) en el hombre, y de ano (AIN) en ambos sexos.

Cánceres relacionados con el VPH (de cuello uterino, otras localizaciones anogenitales y de cabeza y cuello)

El VPH es una de las principales causas de cáncer en el mundo en ambos sexos, aunque el 90% de los casos se producen en mujeres. Se estima que la infección por VPH de alto riesgo causa cerca del 4% (690.000 casos) de los nuevos casos de cáncer en el mundo, y se le atribuyen un 31% de los casos de cáncer debidos a infecciones[7].

- *Cáncer de cuello uterino:* el cáncer de cuello uterino representa el 80% de casos de cáncer causados por el VPH (Tabla I). En general, se acepta que prácticamente el 100% de los casos de cáncer de cuello uterino son debidos al VPH, siendo el tercer cáncer más frecuente en mujeres en el mundo y el 16º en España, aunque en España en mujeres jóvenes de 15 a 44 años

es el 4º. Los genotipos de VPH 16 y 18 destacan por su mayor capacidad oncogénica y son responsables del 71% de los casos; y los genotipos VPH 31, 33, 45, 52, 58 causan un 20% adicional de casos (Fig. 3)[2].

- *Cánceres anogenitales:* aunque la incidencia de estas lesiones es sustancialmente inferior a la de cáncer de cuello uterino (Tabla I), se ha observado un aumento de la incidencia en algunas de estas localizaciones, especialmente en vulva y ano, probablemente vinculado a cambios en el comportamiento sexual[2]. La mayor parte de los casos de cáncer en estas localizaciones son atribuibles al VPH 16 (Fig. 3)[2].
- *Cáncer de cabeza y cuello:* algunos genotipos de VPH oncogénicos, principalmente el VPH 16, son responsables de una fracción variable de cánceres de cavidad oral y faringe (zona amigdalar, orofaringe y, con menor frecuencia, base de la lengua y laringe) (Fig. 3). Este tipo de cáncer asociado al VPH es más frecuente en el hombre que en la mujer (Tabla I). Se ha constatado un incremento de cáncer de cabeza y cuello atribuible a VPH en países desarrollados en los últimos años, probablemente vinculado a cambios en el comportamiento sexual y del consumo de tabaco y alcohol[2,5].

Vacunas frente al VPH

Las vacunas profilácticas frente al VPH han sido reconocidas como la intervención más efectiva para controlar el cáncer de cuello uterino y las otras enfermedades relacionadas con el VPH.

Las vacunas profilácticas frente al VPH previenen la infección por VPH y las enfermedades relacionadas con el virus, pero no tienen efecto terapéutico frente a infecciones o lesiones existentes en el momento de la vacunación. Por ello, la población diana de los programas de vacunación son los adolescentes antes del inicio de la actividad sexual; es decir, antes de la primera exposición al VPH. Puesto que las vacunas no brindan protección frente a todos los genotipos de VPH ni frente a infecciones ya existentes, es necesario que las mujeres vacunadas sigan las recomendaciones de cribado cervical.

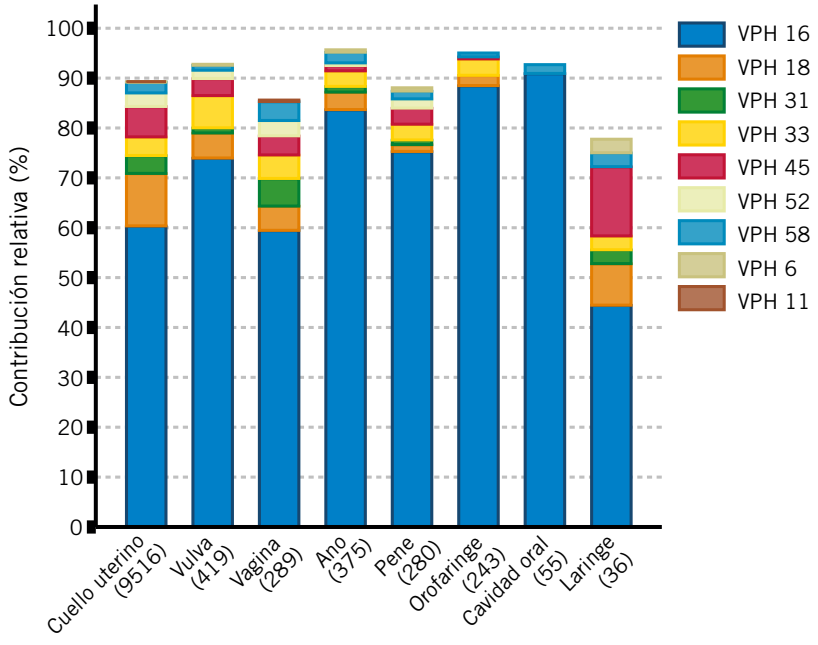


Figura 3. Contribución relativa de los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 y 11 en los cánceres relacionados con el VPH, en el mundo. *VPH: virus del papiloma humano. Estimaciones de contribuciones relativas: "Cuello uterino": basadas en la detección de ADN de VPH; "Otras localizaciones": basadas en la información de tres marcadores (detección de ADN del VPH + (E6*I mARN or p16INK4a). El numerador incluye: infecciones únicas y atribución proporcional de múltiples tipos. El número de casos positivos por tipo de cáncer se muestra en "()". Fuente: adaptado de de Sanjosé, et al. 2019*[2].

En noviembre de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha lanzado una campaña global para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública durante el siglo XXI, proponiendo un umbral de eliminación de 4 casos por cada 100.000 mujeres-año. Esta campaña, a la cual se han adherido y comprometido todos los países, ha marcado como objetivos que, como mínimo el 90% de las niñas tienen que haber recibido la vacuna frente al VPH al cumplir los 15 años, el 70% de las mujeres tienen que haber sido cribadas con una prueba de alto rendimiento, al menos dos veces en el rango de edad de 35 a 45 años y, al menos el 90% de las mujeres con lesiones precancerosas y cánceres invasivos reciban tratamiento[8].

Formulación de las vacunas frente al VPH

Actualmente existen 3 vacunas comercializadas (bivalente, tetravalente y nonavalente), que difieren en algunos aspectos, como la valencia, la dosis, los adyuvantes y el sistema de producción (Tabla II)[9-11]. Son vacunas compuestas por partículas similares al virus (VLP), que se producen mediante el autoensamblaje de copias de L1 (la proteína estructural principal del virus), producidas por tecnología del ADN recombinante, dando lugar a una estructura similar a la cápside del virus, que induce la producción de anticuerpos protectores. Las VLP son partículas no infecciosas y no oncogénicas, puesto que carecen de ADN viral.

Las tres vacunas contienen VLPs de VPH 16 y 18, genotipos causantes del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino y del 64-91% de los cánceres asociados al VPH de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe. Las vacunas tetravalente y nonavalente protegen además frente a VPH 6 y 11, que se estiman que causan aproximadamente el 90% de las verrugas anogenitales. Por último, la vacuna nonavalente confiere protección adicional frente a 5 genotipos oncogénicos (VPH 31, 33, 45, 52 y 58), incrementando la protección a cerca del 90% de los cánceres de cuello uterino y al 84-96% de los cánceres asociados al VPH de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe (Fig. 3)[2].

Inmunogenicidad y eficacia

Las tres vacunas comercializadas son altamente inmunógenas y eficaces en la prevención de lesiones precancerosas anogenitales (cervicales, vulva, vagina, ano) causadas por los genotipos de alto riesgo incluidos en las vacunas, cuando se administran en individuos susceptibles, y la vacuna tetravalente y nonavalente han demostrado su eficacia en la prevención de verrugas anogenitales.

Se ha demostrado que las tres vacunas tienen tasas de seroconversión próximas al 100% e inducen títulos de anticuerpos muy superiores a los alcanzados tras la infección natural, proveyendo, además, una protección más duradera a largo plazo. No hay signos de disminución de la protección a lo largo del tiempo (se ha confirmado una duración de la protección de, al menos, 10 años desde el inicio de los estudios) y, por otro lado, la presencia de memoria inmunológica por parte de estas vacunas, hace prever que la protección inmunitaria conferida pueda ser de por vida[1].

Las vacunas bivalente y tetravalente han demostrado una eficacia próxima al 100% frente a CIN2+ (y en el caso de la vacuna tetravalente, también frente a VIN2+ y VaIN2+) relacionado con VPH 16 y 18 en mujeres no infectadas por estos genotipos[1]. La vacuna nonavalente genera una respuesta inmune frente a VPH 6, 11, 16 y 18 no inferior a la de la vacuna tetravalente, por lo que se infiere la eficacia de la vacuna tetravalente frente a la infección persistente y las lesiones causadas por estos genotipos. Además, la vacuna nonavalente ha demostrado una eficacia del 97% en la prevención de CIN2+, VIN2+ y VaIN2+ e infección persistente relacionada con VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en mujeres no infectadas, comparado con la vacuna tetravalente[12].

La vacuna tetravalente ha demostrado su eficacia en la prevención de lesiones precancerosas de ano en hombres; y en análisis *ad hoc* de los ensayos clínicos, la vacuna bivalente ha demostrado su eficacia en la prevención de infecciones de vulva, ano y orales, todas ellas relacionadas con los genotipos incluidos en las vacunas en individuos susceptibles[12].

Además, las vacunas tetravalente y nonavalente han demostrado una eficacia próxima al 100% en la prevención de verrugas anogenitales causadas por los genotipos de VPH 6 y 11 en individuos susceptibles[1].

En relación con la protección cruzada parcial frente a infección por otros genotipos de VPH no incluidos en las vacunas, la vacuna bivalente ha demostrado protección cruzada frente a los genotipos de VPH 31, 33, y 45, y la vacuna tetravalente esencialmente frente al genotipo 31[12].

Ninguna de las tres vacunas tiene eficacia terapéutica, ya que no se ha demostrado un efecto sobre las infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, o sobre la enfermedad clínica ya existente[9-11].

Aunque la eficacia clínica de las vacunas se demostró en mujeres y en hombres jóvenes adultos, en preadolescentes y adolescentes se asume la misma eficacia porque se ha demostrado que la respuesta de anticuerpos en adolescentes no es inferior a la de las mujeres en las que se llevaron a cabo los ensayos clínicos (estudios puente de inmunogenicidad). Así, en preadolescentes de 9-14 años, se ha demostrado que la pauta de 2 dosis de vacuna (separadas 6 meses), produce una respuesta inmune no inferior a la de la pauta de 3 dosis en las mujeres donde se demostró la eficacia y, como consecuencia de ello, la OMS aprobó la pauta de 2 dosis en niños y niñas

Tabla II. Principales características de las vacunas frente al VPH

	Vacuna bivalente	*Vacuna tetravalente*	*Vacuna nonavalente*
Nombre comercial (laboratorio)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)	Gardasil® (Merck & Co., Inc.)	Gardasil9® (Merck & Co., Inc.)
Tipos de VLP incluidas (dosis)	16/18 (20/20 µg)	6/11/16/18 (20/40/40/20 µg)	6/11/16/18/31/33/45/52/58 (30/40/60/40/20/20/20/20/20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH	Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*.	*Saccharomyces cerevisiae*	*Saccharomyces cerevisiae*
Adyuvante	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3-*O*-desacil-4'-monofosforil lípido A)	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	500 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de vacunación	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 5-13 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	- De 9-13 años: 2 dosis (0 y 6 meses) - A partir de 14 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 6-12 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)
Indicaciones	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino y ano	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino y ano - Verrugas anogenitales	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Verrugas anogenitales

VPH: virus del papiloma humano, VLP: Partícula similar al virus.
Fuente: fichas técnicas de Cervarix®[11], Gardasil®[9] y Gardasil9®[10].

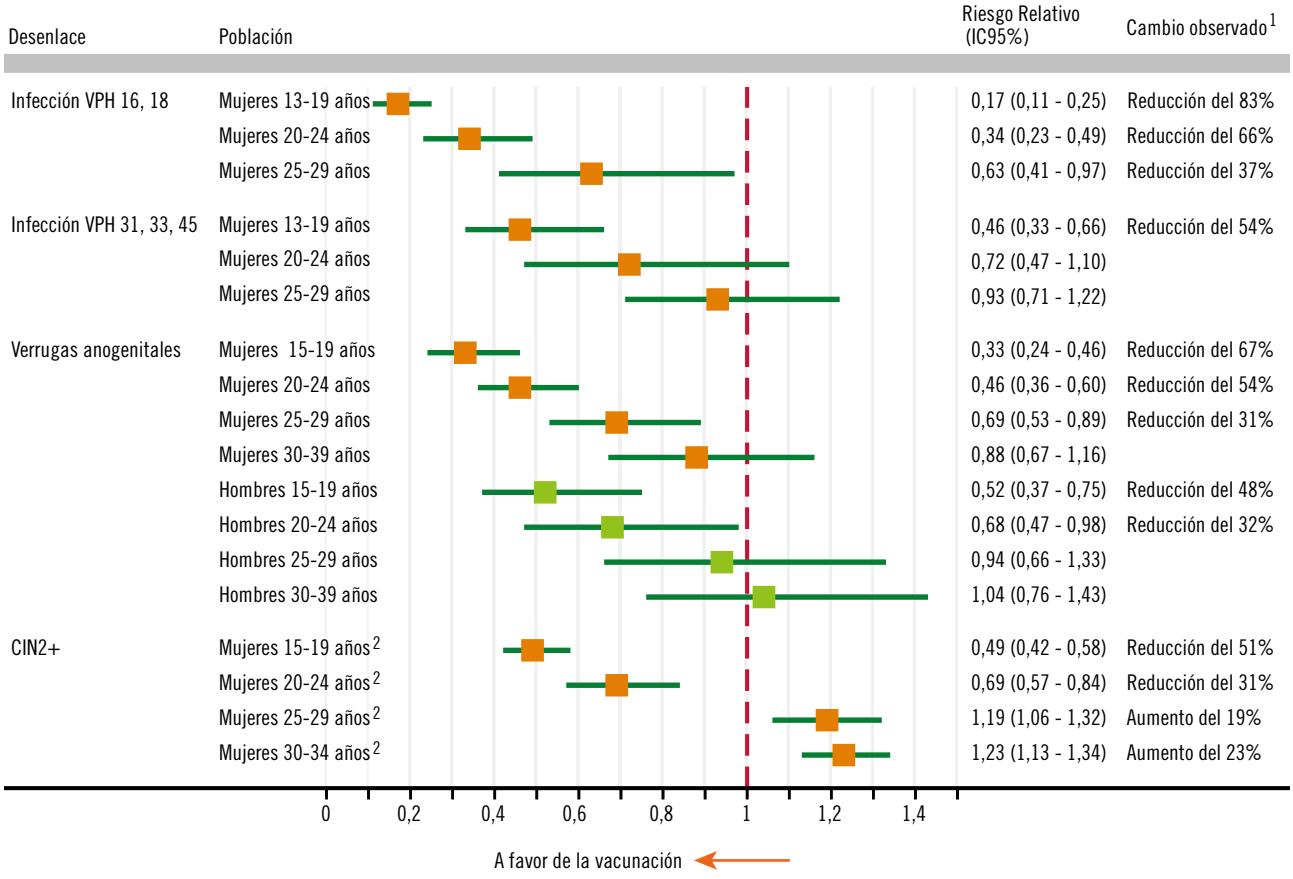


Figura 4. Impacto de la vacunación frente al VPH según el desenlace. *VPH: virus del papiloma humano; CIN2+: neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. 1: tras 5-9 años de vacunación (población objetivo de niñas) y comparando con el periodo pre-vacuna. 2: en mujeres que acuden a cribado. Fuente: adaptado de Drolet, et al. 2020*[13].

inmunocompetentes de 9-14 años en el momento de recibir la primera dosis de vacuna[1].

Finalmente, se ha demostrado la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna en mujeres más mayores, de hasta 55 años (vacuna bivalente) y 45 años (vacuna tetravalente)[12].

Efectividad e impacto poblacional de los programas de vacunación frente al VPH

Existe una gran evidencia en relación a la efectividad de las vacunas y su impacto poblacional en la reducción de la infección por VPH, lesiones precancerosas cervicales y verrugas anogenitales y, recientemente, se han publicado los primeros resultados que confirman la efectividad en la reducción del cáncer de cuello uterino.

En junio de 2020, 107 países habían introducido la vacuna VPH en sus programas nacionales de inmunización, 33 de los cuales vacunaban también a niños.

Una revisión sistemática con meta-análisis del impacto poblacional de la vacuna, que incluye datos de 60 millones de personas procedentes de 14 países y hasta 8 años de seguimiento tras la vacunación frente al VPH, ha demostrado una reducción de la prevalencia de VPH 16 y 18 en niñas y mujeres de 13 a 29 años (del 83% en niñas de 13 a 19 años y del 66% en mujeres de 20 a 24 años), una reducción de CIN2+ en niñas y mujeres de 15 a 24 años (del 51% en niñas de 13 a 19 años y del 31% en mujeres de 20 a 24 años), y una disminución de los diagnósticos de verrugas anogenitales en niñas y mujeres de 15 a 29 años, y en niños y hombres no vacunados de 15 a 24 años (Fig. 4). Se demuestra, por tanto, un efecto de protección de rebaño, con la disminución de los diagnósticos de verrugas anogenitales en hombres en países con programas de vacunación solo para niñas y mujeres. El impacto directo y el efecto de protección de rebaño observado fue mayor y más rápido en países que vacunaron varias cohortes simultáneamente y alcanzaron coberturas de vacunación superiores al 50%, comparado con aquellos que vacunaron una sola cohorte y/o tenían coberturas inferiores[13].

Los estudios de efectividad realizados en múltiples países observan reducciones en línea con estos resultados. Entre estos, destacan los datos publicados de Escocia, donde se ha evidenciado una reducción en mujeres vacunadas del 89% en CIN3+ prevalente, del 88% en CIN2+ y del 79% en CIN1. El hecho de que el programa de vacunación haya reducido todas las lesiones CIN3+ y no solo las relacionadas con VPH 16 o 18, confirma el alto grado de protección cruzada de la vacuna bivalente que mostraron los ensayos clínicos[14].

Algunos estudios apuntan a que, una dosis de la vacuna podría ser efectiva en la prevención de lesiones precancerosas cervicales; como un análisis del programa de vacunación australiano, que muestra una efectividad de una dosis de vacuna en la prevención de CIN2+ com-

parable a la de la pauta de tres dosis[15]. Estos resultados concuerdan con análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos, que incluyeron mujeres que no completaron la pauta de vacunación, y sugieren que una dosis de la vacuna previene la infección por VPH[1]. Sin embargo, estos datos son limitados y no concluyentes, y habrá que esperar a los resultados de los ensayos clínicos en curso de la vacuna bivalente y la nonavalente, que determinarán la inmunogenicidad y eficacia de una sola dosis de vacuna.

Recientemente, se ha demostrado a nivel poblacional que la vacunación frente al VPH previene el cáncer de cuello uterino invasivo. Los resultados de un estudio a gran escala realizado en más de 1,6 millones de niñas y jóvenes suecas de 10 a 30 años, avalan la efectividad de la vacuna VPH tetravalente en la prevención del cáncer de cuello uterino. Tras más de una década de seguimiento, aquellas vacunadas frente al VPH tuvieron un riesgo mucho menor de desarrollar un cáncer de cuello uterino, especialmente si recibieron la vacuna antes de los 17 años. Así, el riesgo de cáncer de cuello uterino en las vacunadas fue un 63% menor que en las no vacunadas. La reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino fue del 88% en las niñas que recibieron la vacuna antes de los 17 años, y del 53%, cuando la vacuna se administró entre los 17 y los 30 años[16]. La figura 5 muestra la incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino en función del antecedente de vacunación frente a VPH.

En España, hasta el momento, se han publicado dos estudios que han evaluado la efectividad de las vacunas frente al VPH: un análisis en la Comunidad Valenciana evidenció una efectividad de la vacuna tetravalente del 77% en la prevención de verrugas anogenitales en mujeres de 14 a 19 años (con una efectividad de una dosis del 61%)[17], y un estudio realizado en Galicia, demostró una efectividad de la vacuna bivalente en la prevención de infección por VPH 16 y 18 del 94%, y del 83% en la prevención de infección por VPH 31, 33 y 45, demostrando protección cruzada[18].

Recientemente, se han publicado datos del impacto del programa de vacunación en Cataluña, donde se ha evidenciado que la incidencia de verrugas anogenitales en mujeres de 16-19 años ha disminuido un 61%, como resultado del programa, y que se ha revertido la tendencia al aumento de las verrugas anogenitales en los hombres de 20 a 25 años no vacunados, lo que indica un efecto de protección de rebaño de la vacuna[6].

Seguridad y efectos adversos

Los datos de farmacovigilancia mundial confirman un adecuado perfil de seguridad de las tres vacunas frente al VPH disponibles.

Las tres vacunas frente al VPH demostraron un excelente perfil de seguridad en los ensayos clínicos preautorización y el seguimiento posautorización durante más de 14 años por parte de las agencias reguladoras, como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la *Food and Drug Administration* (FDA), y de organismos internacionales como el Comité Consultivo Sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS (GACVS), confirman este perfil de seguridad.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia, son las reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor e hinchazón) y el dolor de cabeza. En general, estas son de una intensidad leve o moderada, y se resuelven espontáneamente en pocos días. Después de la vacunación (o incluso antes) se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope, que estaría relacionado con el proceso de vacunación y no con la vacuna (por una reacción psicógena a la inyección). Es importante, por tanto, tenerlo en cuenta y establecer procedimientos para evitar lesiones derivadas del síncope[9-11].

El GACVS ha revisado la evidencia disponible a nivel mundial en relación a la seguridad de las vacunas en ocho ocasiones desde su autorización, revisando aquellos efectos adversos que han generado preocupación. Específicamente, el comité ha revisado la evidencia en relación a: anafilaxia, síncope, enfermedad psicógena masiva, enfermedades autoinmunes, tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular, resultados del embarazo, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) e insuficiencia ovárica primaria, revisando los datos de los sistemas de vigilancia de efectos adversos de los países, los datos proporcionados por los laboratorios fabricantes y los estudios publicados. A excepción de un riesgo de anafilaxia de 1,7 casos por millón de dosis y del riesgo de síncope por ansiedad o estrés relacionados con la inyección, el comité no ha evidenciado que otros efectos adversos estén relacionados con la vacunación frente a VPH y considera que el perfil de seguridad de las vacunas continúa siendo extremadamente favorable[19,20].

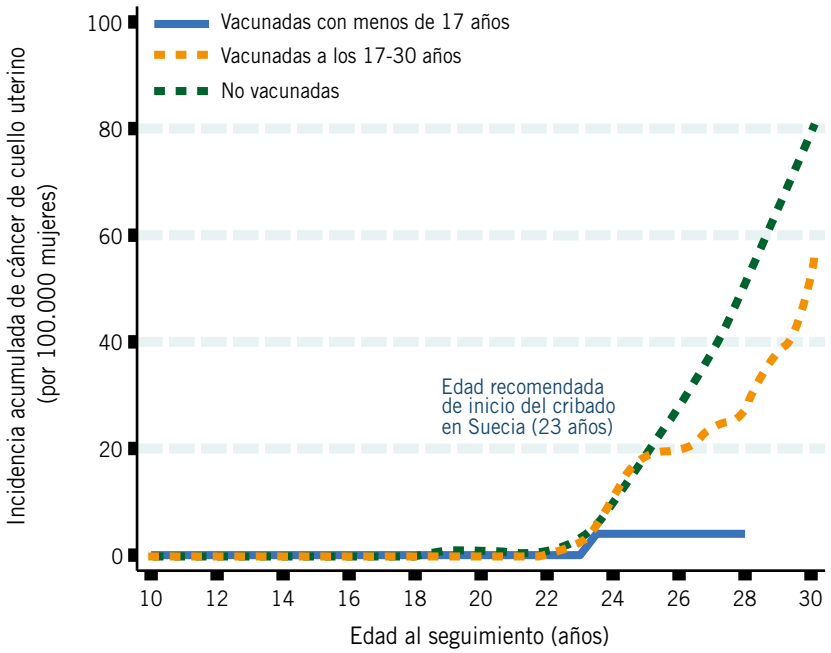


Figura 5. Incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino, según antecedente de vacunación frente al VPH. *VPH: virus del papiloma humano. Fuente: adaptado de Lei, et al. 2020*[16].

Indicaciones

Las tres vacunas están indicadas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones precancerosas anogenitales (cervicales, vaginales, vulvares y anales), el cáncer de ano y el cáncer de cuello uterino relacionados con los genotipos de VPH de alto riesgo incluidos en las vacunas. Además, la vacuna tetravalente y la nonavalente también están indicadas para la prevención de las verrugas anogenitales, y la vacuna nonavalente para la prevención del cáncer de vulva y vagina (Tabla II)[9-11].

En junio de 2020, la FDA americana incluyó en las indicaciones de la vacuna nonavalente, la prevención de cáncer de orofaringe y otros cánceres de cabeza y cuello relacionados con los genotipos incluidos en las vacunas. Esta indicación todavía no ha sido aprobada por la EMA.

Contraindicaciones

Son contraindicaciones la hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna o la reacción anafiláctica a una dosis previa. La vacunación debe posponerse en personas que padecen una enfermedad febril aguda grave.

La vacunación no está recomendada durante el embarazo, dado que los datos de seguridad en embarazo son limitados. En caso de que la vacuna se administre inadvertidamente a una mujer embarazada, no se deberá tomar ninguna medida, ya que los estudios realizados hasta el momento, no han evidenciado un aumento de efectos adversos en el embarazo, de abortos espontáneos, de muertes fetales o de anomalías congénitas[19].

Pauta de administración

Las tres vacunas se administran por vía intramuscular, preferiblemente en la región deltoidea o en la zona anterolateral superior del muslo. La pauta de vacunación recomendada depende del tipo de vacuna y de la edad (Tabla II). En personas con inmunosupresión, se usará siempre la pauta de 3 dosis, independientemente de la edad. No se ha establecido la necesidad de dosis de refuerzo[9-11].

Las vacunas no están indicadas en niños menores de 9 años, por la falta de datos sobre seguridad e inmunogenicidad.

No se dispone de datos de seguridad, inmunogenicidad ni eficacia que apoyen el intercambio entre las vacunas, por lo que la pauta debe ser completada preferiblemente con la vacuna con la que se inició. No obstante, algunas Comunidades Autónomas (CC.AA.) autorizan completar la pauta con otra vacuna en caso de no estar disponible la vacuna inicial, asumiendo, en estos casos, protección frente a los genotipos comunes a ambas vacunas.

Coadministración con otras vacunas u otros medicamentos

Las vacunas VPH son vacunas inactivadas, por lo que pueden coadministrarse en lugares anatómicos distintos con otras vacunas (tanto inactivadas como atenuadas) o administrarse con cualquier intervalo entre ellas, y también concomitantemente o con cualquier intervalo con inmunoglobulinas y hemoderivados.

Recomendaciones de vacunación VPH en España

El calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda la vacunación sistemática frente a VPH de las niñas a los 12 años de edad. Entre los 12 y los 18 años, se recomienda realizar vacunación de rescate de las niñas no vacunadas o vacunadas parcialmente, administrando la pauta recomendada según la edad[21]. No obstante, la edad límite a la que las mujeres no vacunadas en la vacunación sistemática pueden recibir la vacuna financiada varía en función de las CC.AA.

Desde el inicio del programa, la cobertura global de vacunación VPH en España se ha mantenido alrededor del 70%. En el año 2018, la cobertura global fue del 79%, con un rango de cobertura por CC.AA. que osciló del 69% en Andalucía al 93% en el País Vasco[22].

Además de la vacunación sistemática frente al VPH, en España se recomienda desde el 2018, la vacunación VPH en grupos de riesgo, con variaciones en función de las CC.AA. (recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones)[23]:

- Síndrome de WHIM (inmunodeficiencia primaria).
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años.
- Infección por el VIH: hombres y mujeres hasta los 26 años (pauta de 3 dosis, tanto en niños como en adultos).
- Hombres que tienen sexo con hombres hasta los 26 años.
- Personas en situación de prostitución hasta los 26 años.
- Mujeres con tratamiento escisional de cuello uterino.

Por último, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda la vacunación de los varones, preferentemente a los 12 años, y la vacunación de todas las adolescentes que no han recibido la vacuna por superar la edad fijada por cada Comunidad Autónoma para la vacunación sistemática.

Funciones del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria es clave en la promoción de la vacunación, por lo que deberá conocer las indicaciones y las pautas de administración de las vacunas frente a VPH. El pediatra tiene una labor fundamental en la detección de adolescentes no vacunadas en la vacunación sistemática, que oscilan entre el 10 y el 30% en función de las CC.AA., y en la mejora de las coberturas de vacunación frente a VPH; es imprescindible, por tanto, que el pediatra conozca el perfil de seguridad de las vacunas, para poder resolver las posibles dudas sobre la seguridad que planteen los padres de las adolescentes no vacunadas. Por último, el pediatra tiene un papel primordial en informar a los padres de los niños sobre la carga de enfermedad relacionada con VPH en varones y recomendar activamente la vacunación de los niños preadolescentes.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1.*** Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, 2017. Weekly epidemiological record. 2017; 92: 241-68.

2.** de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Bur-

den of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. JNCI Cancer Spectrum; 2019 Jan 7;2(4):pky045.

3.** Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16086.

4.*** Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 17th June 2019.

5. Kreimer AR, Chaturvedi AK, Alemany L, Anantharaman D, Bray F, Carrington M, et al. Summary from an international cancer seminar focused on human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx cancer, convened by scientists at IARC and NCI. Oral Oncol. 2020; 108: 104736.

6. Brotons M, Monfil L, Roura E, Duarte-Salles T, Casabona J, Urbiztondo L, et al. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. Preventive Medicine. 2020; 138: 106166.

7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (Internet). 2018. Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today.

8. World Health Organization. Report EB146/9. Accelerating the elimination of cervical cancer as a global public health problem (Internet). 16 de diciembre 2019 Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146_9-en.pdf. 2019.

9. Gardasil, INN-human papillomavirus vaccine (Types 6, 11, 16, 18) (Recombinant, adsorbed) (Internet). Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil.

10. Gardasil 9, INN-human papillomavirus vaccine (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) (Recombinant, adsorbed) (Internet). Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9.

11. Cervarix, INN-Human Papillomavirus Vaccine (Types 16, 18) (Recombinant, adjuvanted, adsorbed) (Internet). Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix.

12.*** Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 47: 42-58.

13.*** Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2019; 394: 497-509.

14.** Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. BMJ. 2019; 365: 1161.

15. Brotherton JML, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three? A national cohort analysis. Papillomavirus Research. 2019; 8: 100177.

16.*** Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020; 383: 1340-8.

17. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. Vaccine. 2017; 35: 3342-6.

18. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. PLoS ONE. 2018; 13: e0201653.

19.*** World Health Organization. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7-8 June 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017; 92: 393-404.

20.*** World Health Organization. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4-5 December 2019. Wkly Epidemiol Rec. 2019; 95: 25-36.

21. Consejo Interterritorial de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2020 (Internet). Consultado el 12 de noviembre de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf.

22. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación de primera y segunda dosis de VPH (Internet). Consultado el 12 de noviembre de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm.

23. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

24. Marès Bermúdez J. Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia. Pediatr Integral. 2015; XIX(10): 693. e1-e11.

Bibliografía recomendada

– Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, 2017. Weekly epidemiological record. 2017; 92: 241-68.

Documento de posición de la OMS sobre las vacunas frente al VPH. Resume la información sobre las enfermedades relacionadas con el VPH y las vacunas y enuncia la posición de la OMS sobre el uso de estas vacunas a nivel mundial. Son documentos examinados por expertos de la OMS y expertos externos.

– Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 47: 42-58.

Revisión que resume la evidencia acumulada sobre las tres vacunas autorizadas frente al VPH, incluyendo: información sobre la seguridad, inmunogenicidad, duración de la protección, efectividad, cobertura de vacunación y barreras para conseguir una mayor cobertura.

– ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Disponible en: https://www.hpvcentre.net.

Sitio web de referencia internacional que compila, procesa y difunde información publicada sobre el VPH y enfermedades asociadas para cada uno de los 194 estados miembros de la OMS, con el objetivo de acelerar el desarrollo y la introducción de estrategias de prevención del VPH en el mundo.

– Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2019; 394: 497-509.

Meta-análisis de estudios que han evaluado el impacto de los programas de vacunación VPH. Muestra evidencia del impacto sustancial de los programas de vacunación frente al VPH en: infecciones por VPH, diagnósticos de verrugas anogenitales y CIN2 + en mujeres, y efectos de protección de rebaño en niños y mujeres mayores.

– Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020; 383: 1340-8.

Primer estudio a gran escala, que muestra evidencias de la efectividad de los programas de vacunación frente al VPH en el cáncer de cuello uterino, especialmente en mujeres vacunadas antes de los 17 años.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia

22. Señale la respuesta FALSA sobre la infección por el VPH:

a. La infección por el VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes del mundo, tanto en hombres como en mujeres.
b. La mayor parte de las infecciones por el VPH no causan síntomas, pero persisten en el tiempo.
c. La prevalencia de infección por VPH en hombres es mayor que en mujeres, aunque varía menos con la edad.
d. El VPH 16 es el genotipo más frecuente en todas las regiones del mundo.
e. El riesgo de contraer el virus del VPH aumenta cuanto mayor sea el número de parejas sexuales y si las primeras relaciones sexuales se inician antes de los 15 años.

23. Una de las siguientes afirmaciones sobre las enfermedades relacionadas con el VPH es FALSA, señálela:

a. El VPH es una de las principales causas de cáncer en el mundo.
b. Las verrugas genitales o anales son la manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH, y están causadas por genotipos de bajo riesgo oncogénico.
c. La mayoría de las lesiones precancerosas de cuello uterino de alto grado no necesitan tratamiento.
d. El VPH es responsable de la gran mayoría de los casos de carcinoma escamoso de ano y se asocia con un porcentaje variable de cánceres de vulva, vagina y pene.
e. En los últimos años, se ha constatado un incremento del cáncer de cabeza y cuello atribuible a VPH en países desarrollados.

24. ¿Qué vacunas frente al VPH existen actualmente? Señale la opción CORRECTA:

a. Actualmente, existen dos vacunas. Una es una vacuna bivalente (frente a los tipos de VPH 16 y 18) y la otra es una vacuna tetravalente (frente a los tipos de VPH 16, 18, 6 y 11).
b. Actualmente, existen tres vacunas. Una es una vacuna bivalente (frente a los tipos de VPH 16 y 18), otra es una vacuna tetravalente (frente a los tipos de VPH 16, 18, 6 y 11) y la tercera es una vacuna nonavalente (frente a los tipos de VPH 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 y 58).
c. Actualmente, existen tres vacunas: bivalente, tetravalente y nonavalente, todas ellas con eficacia terapéutica.
d. Actualmente, existen tres vacunas: dos de ellas protegen frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 y la tercera protege, además, frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58.
e. Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

25. ¿Las vacunas frente al VPH son seguras? Señale la opción CORRECTA:

a. Su seguridad aún no está suficientemente probada, por lo que se están realizando nuevos ensayos clínicos para confirmarlo.
b. Sí, son vacunas seguras. Contienen material genético del virus, pero suficientemente atenuado para no causar la enfermedad.
c. Los estudios realizados confirman que son vacunas con un perfil de seguridad muy alto, por lo que no es necesario seguir monitorizando su seguridad.
d. Sí, son vacunas con un perfil de seguridad muy alto. Se ha demostrado su seguridad, tanto en los ensayos clínicos como en el seguimiento poscomercialización.
e. Sí, son vacunas con un perfil de seguridad muy alto. No obstante, la vacuna frente al VPH no debe administrarse simultáneamente con otras vacunas, porque, en esos casos, la vacuna produce una respuesta inmune inferior y los efectos secundarios locales son más frecuentes.

26. ¿Cuáles son las reacciones adversas principales de las vacunas frente al VPH? Señale la opción CORRECTA:

a. Reacciones adversas en el lugar de aplicación de la vacuna (dolor, eritema e inflamación local) y dolor de cabeza.
b. Pequeñas nauseas el mismo día de la administración de la vacuna.

c. Fiebre alta entre 2 y 7 días después de la administración de la vacuna.
d. Fatiga.
e. Todas las respuestas son correctas.

27. ¿Hay datos del impacto poblacional de las vacunas frente al VPH en los países en los que se ha incluido la vacuna en los programas de vacunación? Señale la respuesta CORRECTA:

a. Debido al largo intervalo de tiempo que transcurre entre la infección VPH y el cáncer, aún no se dispone de evidencias sobre la efectividad de las vacunas VPH en el cáncer de cuello uterino.
b. El impacto vacunal se ha observado en las mujeres vacunadas con la vacuna VPH. Aún no existen datos del impacto en colectivos no vacunados (inmunidad de rebaño).
c. La alta incidencia de verrugas genitales en adultos jóvenes y su progresión relativamente rápida (entre 6 y 12 meses) desde infección incidente a enfermedad clínica, permiten usar a las verrugas genitales como el primer resultado clínico de impacto de la vacunación.
d. Las respuestas a, b y c son correctas.
e. Las respuestas a y c son correctas.

28. Señale la respuesta CORRECTA respecto a la pauta de administración de 1 o 2 dosis de la vacuna frente al VPH, en relación a la pauta de 3 dosis:

a. Los estudios revelan que la administración de dos dosis de vacuna genera niveles de anticuerpos muy inferiores a los inducidos por la pauta de 3 dosis.
b. La evidencia actual apoya la recomendación de una pauta de vacunación de 2 dosis en individuos de 9 a 14 años, con un intervalo de tiempo adecuado entre dosis.
c. La Organización Mundial de la Salud recomienda la pauta de vacunación con dos dosis en mujeres mayores de 12 años de edad, siempre que el intervalo entre dosis no sea inferior a 6 meses.
d. Los estudios demuestran que la respuesta de anticuerpos de la pauta de una dosis es comparable a la pauta estándar de 3 dosis.
e. Ninguna de las respuestas es correcta.

29. ¿Cuáles son las funciones del pediatra de Atención Primaria en relación a la vacunación VPH? Señale la respuesta CORRECTA:

a. Promover la vacunación frente a VPH.
b. Detectar adolescentes no vacunadas en la vacunación sistemática y resolver sus dudas sobre la seguridad de las vacunas frente al VPH.
c. Informar sobre la carga de enfermedad relacionada con VPH en varones y recomendar activamente la vacunación de los niños preadolescentes
d. a y b son ciertas.
e. a, b y c son ciertas.

Vacunas de gripe

R. Ortiz de Lejarazu*, S. Tamames**

*Consejero científico y Director emérito. Centro Nacional de Gripe de Valladolid.
**Dirección de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León

Resumen

Los virus gripales de la gripe A tienen un reservorio animal muy extenso y los saltos de especie provocan gripe zoonótica que son fuente de las variantes pandémicas. Las epidemias estacionales de gripe están causadas por subtipos del virus A (H3 y H1) y linajes del tipo B (Victoria y Yamagata) que duran unas 10-12 semanas y ocurren de forma variable entre diciembre y marzo en países de clima templado. La gripe es una enfermedad sistémica y multiorgánica que se inicia en el tracto respiratorio superior, pudiendo progresar por vecindad al tracto respiratorio inferior o producir cuadros graves sistémicos mediados por citoquinas inflamatorias.

La gripe en los niños es más frecuente y más transmisible que en adultos. En los más pequeños, puede ser inespecífica o presentar clínica gastrointestinal y complicaciones, con signos y síntomas de gravedad. A menudo, los niños que sufren una hospitalización por gripe grave estacional no presentan ningún factor de riesgo conocido previo.

Existen diferentes tipos de vacunas antigripales con diferentes ventajas. Las vacunas tetravalentes con dos linajes del tipo B son preferentes para la población pediátrica. En general, la vacunación en niños es más eficaz que la de adultos y tiene un impacto mucho mayor, con un caso prevenido por cada 5 vacunados y la OMS recomienda, desde 2012, su uso en <5 años.

Abstract

Influenza A viruses have a very extensive animal reservoir, in whom host jumps cause zoonotic influenza and thereby being a source of pandemic variants. Seasonal influenza epidemics are caused by subtypes of virus A (H3 and H1) and type B lineages (Victoria and Yamagata) which last about 10-12 weeks between December and March in temperate climate countries. Influenza is a systemic and multiorgan disease that initiates in the upper respiratory tract, being able to progress by vicinity to the lower respiratory tract and/or produce severe systemic pictures mediated by inflammatory cytokines.

Flu in children is more common and more transmissible than in adults. In the youngest, it may be non-specific or present with gastrointestinal characteristics and complications including severe signs and symptoms. Children hospitalized for severe seasonal influenza often have no known previous risk factors.

There are different types of flu vaccines that offer different advantages. Tetravalent vaccines with two type B lineages are preferred for the pediatric population. In general, vaccination in children is more effective than that of adults and has a much greater impact, with one case prevented for every 5 vaccinated and WHO has been recommending its use in children <5 years since 2012.

Palabras clave: Vacuna de gripe; Gripe; Pediatría; Virus.

Key words: *Flu vaccine; Influenza; Pediatrics; Virus.*

La gripe es una gran desconocida en sus aspectos más básicos, aquellos que ayudan a comprender la génesis de las pandemias, las epidemias y las vacunas. La parte clínica, que es lo menos variable, ha tenido nuevos planteamientos patogénicos en la última década. La gripe debe considerarse como una infección respiratoria y sistémica causada por los virus gripales que infectan preferentemente a niños y jóvenes, y es causa de muerte de personas mayores y vulnerables. Entre estas últimas, están aquellas personas con patologías crónicas subyacentes o condiciones físicas determinadas (obesidad), que se han confirmado como de riesgo para complicaciones. La infección gripal puede acarrear en determinadas personas, un proceso grave y, a veces, mortal por agravamiento o descompensación de sus patologías o constantes vitales, inducido por una importante respuesta proinflamatoria con citoquinas específicas que impide el control del virus y favorece su extensión.

Aunque, en general, la infección gripal es una enfermedad autolimitada, leve o moderada en adultos y jóvenes sanos, a partir del año 2000, se puso de manifiesto que los niños y, especialmente por debajo de 2 años, constituyen un grupo de especial riesgo para la hospitalización por gripe[1,2]. Así, la gravedad se concentra especialmente en los dos extremos de la vida, niños y personas mayores. Los niños en la gripe actúan además, como superdiseminadores, debido a la mayor carga viral y

mayor duración de la excreción vírica; su vacunación selectiva ha demostrado modificar parcialmente el curso de las epidemias de gripe[3] y, también, efectos sobre la mortalidad específica por neumonía y gripe[4].

Por otra parte, existen factores víricos y del huésped no totalmente conocidos que pueden modificar su curso clínico, siendo característico de la gripe: su imprevisibilidad, variabilidad biológica, antigénica y genética, así como la epidemiológica (tiempo, virus, personas, geografía, etc.), de tal forma que las epidemias de gripe tienen distintos perfiles de gravedad general y poblacional anuales, lo que dificulta de forma especial los ensayos de fármacos y vacunas[5,6].

Desde la aparición, en diciembre de 2019, del coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la pandemia de COVID-19, primera causada por un coronavirus, las comparaciones con la gripe fueron inevitables y, como se ha comprobado con el trascurso del tiempo, algunas de ellas no muy acertadas. Sin embargo, la sintomatología en los niños, puede facilitar la confusión clínica de COVID-19 y gripe. Otros factores, como los colegios y guarderías, elementos clásicos clave en la difusión de las epidemias de gripe, no parecen jugar idéntico papel para la difusión de la COVID-19; por lo que, bajo el principio de disminución de la carga de enfermedad, la vacunación de gripe en Pediatría, se ha empezado a considerar desde otra perspectiva.

Virus de la gripe

Los virus gripales tienen segmentos de ARN y están cubiertos por una membrana en la que se anclan tres glicoproteínas: hemaglutinina, neuraminidasa y M2.

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, compuesta por virus de forma esferoide y unos 100-120 nm de tamaño, de simetría helicoidal y provistos de ARN monocatenario segmentado de polaridad negativa (precisan un intermediario de replicación positivo). Están cubiertos por una membrana de envoltura de naturaleza fosfolipídica, en la que se anclan dos tipos distintos de espículas de naturaleza glicoproteíca denominadas: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Ambas son antígenos dominantes del virus, especialmente la H de la que existen 18 tipos distintos por 11 de la N[7]. Esta última tiene fármacos inhibidores (zanamivir, oseltamivir y peramivir). Además, en la superficie del virus hay canales iónicos que atraviesan la membrana de envoltura, formados por la glicoproteina M2 que juegan un papel importante en la replicación del virus dentro de la célula huésped y es diana farmacológica para los adamantanos (amantadina y rimantadina). El ARNmc está dividido en 8 segmentos que codifican las proteínas estructurales y no estructurales del virus (Fig. 1) y poseen, cada uno de ellos, su propia polimerasa sobre la que actúa el baloxavir marboxil, antiviral especifico frente a gripe de dosis única.

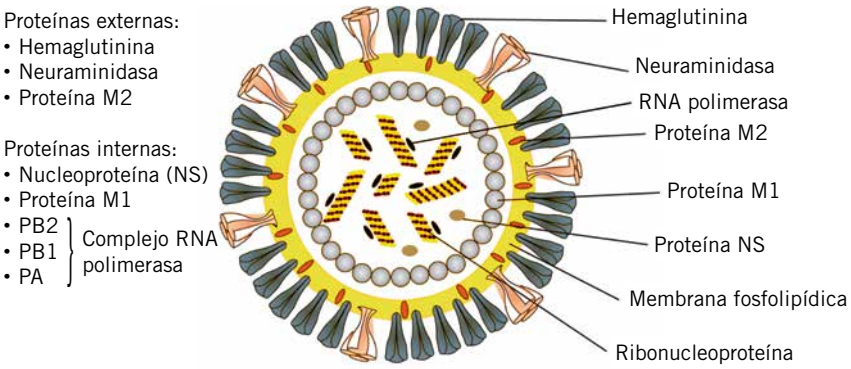


Figura 1. Estructura del virus de la gripe A.

Existen 4 tipos de virus de la gripe (A, B, C y D), aunque solo tres pueden infectar regularmente a los humanos (el D infecta principalmente al ganado) y solo dos de ellos tienen capacidad epidémica estacional (los virus de la gripe A y los de la B). Solo los virus del tipo A son capaces de generar pandemias.

Los virus de la gripe A se dividen en subtipos, según las dos glicoproteínas de la superficie del virus: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Existen 18 subtipos de hemaglutinina y 11 subtipos de neuraminidasa diferentes (de H1 a H18 y de N1 a N11, respectivamente). Si bien, existen potencialmente 198 combinaciones de subtipos de gripe A, solo se han detectado 131 subtipos en la naturaleza. Actualmente, circulan en el mundo los subtipos de virus de la gripe A(H1N1) y A(H3N2). Los subtipos de la gripe A pueden dividirse en diferentes "clados" y "sub-clados" genéticos, como consecuencia de la enorme variabilidad que experimentan y la presión biológica ejercida sobre ellos al circular en los humanos. Especialmente importantes son algunos del subtipo H3 (3C.2a1, 3C.2a1b y 3C.3a) con cepas que no hemaglutinan, de más difícil caracterización antigénica. Los de virus de la gripe B han evolucionado, desde finales de los años 70, en dos linajes divergentes y distintos, el B/Victoria y el B/Yamagata, que aunque comparten epítopos antigénicos comunes, la vacunación de uno de ellos no necesariamente ofrece protección cruzada contra el otro; de ahí, la razón de las vacunas tetravalentes de gripe.

La nomenclatura de las cepas de virus de la gripe humana se hace expresando: en primer lugar, el tipo de virus (A, B, C, etc.); seguido del lugar de procedencia o aislamiento (Valladolid, Brisbane, Phuket, etc.); número de laboratorio; y año de aislamiento. A continuación, entre paréntesis, se especifica el subtipo (H3N2, H1N1, etc.). En las cepas de virus del tipo B no hay subtipos y se añade el linaje al que pertenecen.

Las cepas incluidas en las vacunas anuales de gripe siguen dicha nomenclatura:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1).
- A/Kansas/14/2017 (H3N2).
- B/Colorado/06/2017 (B/Victoria/2/87 lineage).
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata/16/88 lineage).

La variabilidad de los virus de la gripe obedece a dos fenómenos distintos, uno es el reordenamiento genético con intercambio de genes entre dos virus parentales que infectan un mismo huésped, exclusivo de los virus A, que da lugar a las variantes mayores pandémicas; y el otro, es la deriva antigénica que ocurre tanto en el tipo A como en el B,

consecuencia de la difusión estacional año tras año de las variantes mayores de unas personas a otras, que van seleccionando las cepas mutadas más adaptadas y capaces de infectar y resistir la inmunidad preexistente.

Reservorio

La gripe A tiene un reservorio animal muy extenso y los saltos de especie provocan gripe zoonótica, generalmente más letal y potencial fuente de las variantes pandémicas.

Los virus de la gripe A se caracterizan por tener múltiples hospedadores de diferentes especies animales. En general, se cree que son exclusivamente virus humanos, cuando en realidad, hay más cepas de gripe infectando a los animales que a humanos. Los virus de la gripe poseen la capacidad de franquear la llamada "barrera de especie", por la cual virus de la gripe de aves o de otros animales (cerdos, caballos, focas) pueden transmitirse e infectar al hombre. Esta propiedad junto con la extrema variabilidad genética que poseen y la especial respuesta inmune de los humanos frente a ellos, configuran una trilogía que permite que la gripe sea una enfermedad que se distribuye entre huéspedes animales y humanos, lo que añade una dificultad adicional al desarrollo de vacunas erradicadoras de la enfermedad. La gripe tiene un reservorio animal muy extenso, sobre todo, en anátidas salvajes migratorias. El sistema inmunitario de las aves presenta una memoria inmunológica de corta duración frente a la gripe, lo que permite que una cepa de virus gripal pueda mantenerse durante mucho tiempo en poblaciones aviares por infecciones repetidas, incluso asintomáticas, con escasa presión biológica inmune, pudiendo transmitirse a otras aves o a otros animales con los que conviva, facilitando fenómenos de reordenamiento genético por infecciones dobles. Se puede decir que las aves constituyen el banco o reservorio genético de los virus de la gripe A.

En el reservorio animal, los virus de la gripe disponen de innumerables oportunidades para hacer reordenamientos genéticos, cuando se dan infecciones por más de un virus diferente en un mismo huésped. Estos reordenamientos originan virus nuevos por mezcla e intercambios entre los ocho segmentos de ARN que tiene cada virus. La respuesta inmune juega un papel muy importante; mientras que en las aves es de corta duración, pero de amplio espectro; en los seres humanos es muy específica y de larga duración. Este aspecto que parece una gran ventaja, tiene inconvenientes para la consecución de vacunas humanas de amplio espectro inmunitario (frente a muchas cepas de subtipos diferentes) e inmunidad de larga duración.

La hemaglutinina de los virus gripales humanos se une específicamente a receptores N-Acetil Neuramínico en posición α-2,6 (Neu.α-2,6) que se encuentran fundamentalmente en el epitelio respiratorio superior, mientras que los virus aviares usan el receptor Neu α-2,3 localizado preferentemente en el epitelio digestivo de las aves. A pesar de esta especificidad biológica, durante los últimos 30 años, han ocurrido varios brotes de diversa importancia en el ser humano causados por virus aviares, sobre todo, en el sureste asiático, por virus de los subtipos: A(H5N1), A(H7N9) y A(H9N2), algunos con tasas de mortalidad del 30 al 60%, según el subtipo.

Epidemiología

La gripe es una enfermedad estacional cuyas epidemias duran unas 10-12 semanas y ocurren de forma variable entre diciembre y marzo en países de clima templado.

La gripe humana es una enfermedad respiratoria estacional epidémica, de recurrencia anual, que se presenta en los países de clima templado durante los meses más fríos del año en ambos hemisferios. Las epidemias se caracterizan por un comienzo abrupto de casos que asciende exponencialmente hasta alcanzar el pico epidémico en cuatro o cinco semanas, descendiendo después a niveles no epidémicos de forma más paulatina. Sin embargo, la gripe se comporta de forma diferente en países con clima tropical y subtropical, mostrando un bajo, pero constante número de casos durante todo el año, sin mostrar picos epidémicos claros o estando estos ligados a la estación húmeda, tendiendo en estas zonas a una presentación de tipo endémica[8].

La recurrencia de las epidemias gripales está relacionada con: variabilidad del virus, memoria inmune y niveles de anticuerpos. La protección es de por vida para la cepa que origina una infección natural, pero la deriva antigénica del virus y la evanescencia parcial de anticuerpos, hacen que sean posibles las reinfecciones por otras cepas, variantes menores del mismo subtipo, en el trascurso del tiempo.

Patogenia

La gripe comienza infectando el tracto respiratorio superior, puede extenderse por vecindad al tracto respiratorio inferior o producir síntomas sistémicos mediados por citoquinas inflamatorias.

La infección gripal se inicia por la fijación del virus a los receptores mucoprotéicos de las células del epitelio columnar respiratorio, donde tiene lugar una intensa replicación en los dos o tres días siguientes y un periodo más largo en niños. Se eliminan grandes dosis infectantes por microgotas emitidas al hablar, estornudar o toser[9,10].

El virus difunde por contigüidad desde la mucosa a otros tejidos respiratorios, ocasionando un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior; pudiendo, en algunos casos, afectar al tracto respiratorio inferior (bronquios, bronquiolos y alvéolos), causando serias complicaciones. La infección gripal tiene también una repercusión sistémica importante, además de síntomas respiratorios, mediada por una liberación de citoquinas proinflamatorias que acuñó la expresión "tormenta citoquínica". La incidencia mayor en los niños y la gravedad mayor en los ancianos, se relaciona con las experiencias antigénicas previas, la posible patología subyacente y el papel que juegan colegios y guarderías como factores de agregación que favorecen la difusión. Por tanto, en la gravedad de la gripe no solo influye el virus y la cepa causal, sino también los factores de riesgo presentes en los individuos infectados. Los individuos que desarrollan un cuadro grave no logran controlar adecuadamente la replicación celular del virus en el organismo, debido a defectos en la inmunidad innata inicial (Fig. 2). El cuadro grave

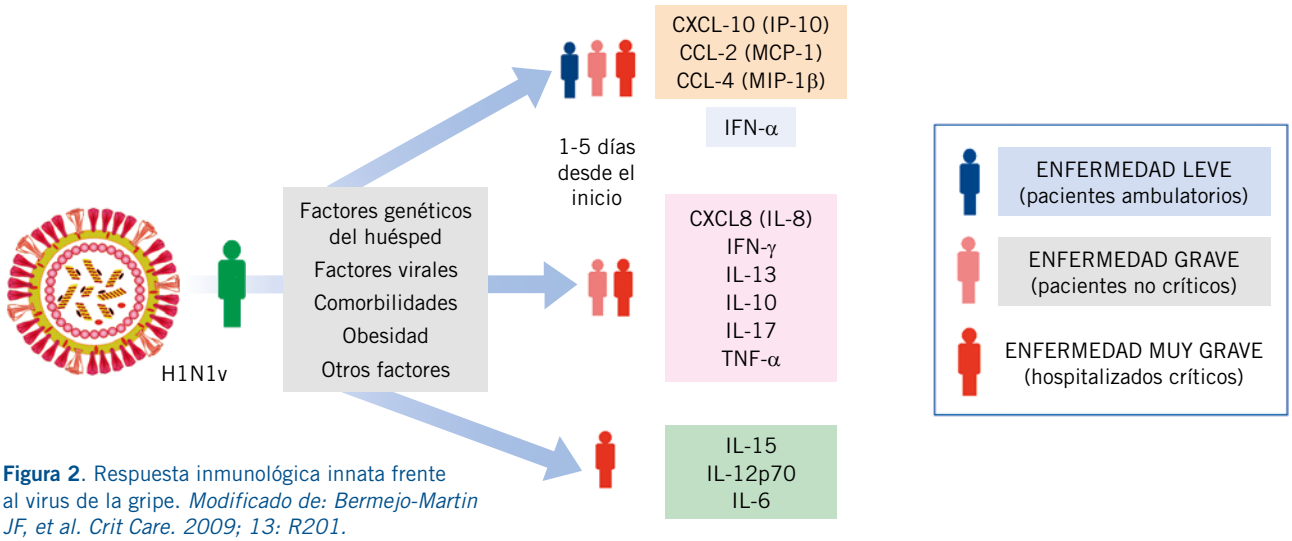


Figura 2. Respuesta inmunológica innata frente al virus de la gripe. *Modificado de: Bermejo-Martin JF, et al. Crit Care. 2009; 13: R201.*

que presentan se asemeja bastante al de sepsis, siendo importante el diagnóstico virológico de gripe a los 2-3 días de mala evolución de los casos pediátricos ambulatorios.

Manifestaciones clínicas generales

El síndrome gripal clásico comienza por los síntomas sistémicos (fiebre de aparición brusca, cefalea y quebrantamiento general), seguido por síntomas respiratorios.

Los virus gripales producen el síndrome gripal, cuadro clínico más frecuente causado, tanto por los virus de la gripe A como por los de la B. Los virus C producen cuadros respiratorios de vías altas sin la repercusión sistémica de la gripe y, en general, más banales. Los D, cuadros en el ganado y escasos en humanos. Al inicio, las manifestaciones sistémicas predominan sobre las respiratorias. El espectro de signos y síntomas de la gripe es muy amplio, aunque los básicos son: fiebre franca de inicio brusco, cefalea, quebrantamiento general y síntomas respiratorios. Los síntomas pueden cambiar en función de edad, hábitos de la persona, procesos gripales sufridos anteriormente, virulencia de las cepas y enfermedades subyacentes. La vacunación no solo reduce la mortalidad y la hospitalización, sino que limita la duración de los síntomas y la intensidad de los mismos. La infección gripal puede producir también formas ambulatorias leves semejantes al resfriado común, bronquitis aguda o faringitis e infecciones inaparentes.

Los niños menores de un año tienen un riesgo de hospitalización por gripe similar a los individuos mayores de 65 años, aunque la mortalidad es sensiblemente menor[2].

La gripe en niños y adolescentes

La gripe en niños es más frecuente, más transmisible y ocasiona fiebre más alta que en adultos. En los más pequeños puede ser inespecífica, presentar clínica gastrointestinal y presentar complicaciones o signos y síntomas de gravedad.

Aproximadamente 2-3 de cada 10 niños contraen la gripe cada año[11]. Los niños son más susceptibles a la infección gripal y juegan un papel decisivo en la difusión de la enfermedad en el hogar y los colegios, eliminando **más cantidad de virus** (carga viral más alta) y durante un tiempo **más** prolongado (10-15 días) que los adultos[12].

La infección gripal en los niños y adolescentes ocasiona fiebre más elevada que en adultos. Los neonatos, a menudo, presentan síntomas poco específicos con apnea y rechazo del alimento, y cuadros respiratorios que

Tabla I. Principales signos y síntomas clínicos de la gripe en población pediátrica. ***Modificado de: Rodrigo C, et al. Hum Vaccines Immunother. 2012; 8: 29-33[14]***

	< 6 meses	6-36 meses	3-7 años	7-17 años
	(%)	(%)	(%)	(%)
Enfermedad tipo sepsis	52,3	7,1	11,3	16,4
Infección de tracto respiratorio superior	9,1	10,7	5,6	8,2
Laringitis	3,4	8,3	1,4	4,1
Asma	14,8	13,6	2,8	0
Neumonía	1,1	18,3	19,7	9,6
Convulsión febril	3,4	18,4	11,3	11
Vértigo	0	0	0	8,2
Encefalitis	0	0	1,4	4,1
Mialgia / Miositis	0	1,2	2,8	6,8
Síntomas gastrointestinales	1,1	0	0	4,1
Deshidratación	9,1	9,5	15,5	8,2

puedan imitar, a veces, al crup o producir bronquiolitis. En casi la mitad de los niños menores de cuatro años, se aprecia somnolencia y letargia[13,14] (Tabla I). En más del 20% de los niños hospitalizados, menores de cinco años, se pueden observar cuadros convulsivos y una mayor incidencia de otitis media (4-5%). En lactantes menores de seis meses, se dan: abdominalgias, vómitos y diarrea. El síndrome sistémico gripal puede ser especialmente intenso y postrante en niños pequeños, encontrándose la CPK elevada y la GOT discretamente elevada, como manifestaciones enzimáticas de la afectación muscular.

Complicaciones de la gripe

Dos terceras partes de los niños que sufren una hospitalización por gripe grave, no presentaban ningún factor de riesgo conocido previo.

Las complicaciones de la gripe se presentan en todas las edades; sin embargo, son más frecuentes en niños menores de dos años, además de las personas con: patologías crónicas subyacentes, inmunosupresión o edad avanzada[15]. Algunas, como el síndrome de Reye, son exclusivas de niños y jóvenes. Las más frecuentes son las respiratorias y, entre las no respiratorias, se incluyen: manifestaciones cardiovasculares, musculares, nerviosas, renales, endocrinas, gastrointestinales y hemáticas.

Las complicaciones más frecuentes en niños son: otitis media, traqueobronquitis, laringotraqueitis y bronquiolitis. La bronquitis aguda es la complicación respiratoria más frecuente, especialmente en pacientes *naïve*. La más grave es la neumonía primaria viral, asociada a subtipos A (H3 y H1). La sintomatología gripal típica da paso a fiebre alta continuada, tos, disnea y cianosis con hipoxemia acusada. En las pruebas de imagen, aparecen infiltrados bilaterales difusos de localización peribronquial sin consolidación. El deterioro de la función pulmonar es rápido y la mortalidad elevada. La neumonía secundaria por sobreinfección bacteriana por: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*, microorganismos más frecuentes, ocurre tras una pequeña remisión de la sintomatología gripal 11 a 14 días después del inicio del síndrome gripal. La forma bronconeumónica es la más frecuente y grave, y ha sido responsable de más del 80% de las muertes ocurridas en las pasadas pandemias de gripe. Una complicación típica de niños y adolescentes (2-18 años) es el síndrome de Reye; una encefalopatía acompañada de degeneración hepática grasa que cursa con una alta letalidad (10-40%). Se presenta como una complicación de la gripe B y, con menor frecuencia, de la gripe A. También, se ha asociado a otras infecciones víricas, sobre todo, a varicela. La incidencia tras la infección gripal se ha estimado en 0,3 a 0,8 casos por 100.000 menores de 18 años; existiendo formas leves más frecuentes. Otras complicaciones raras son: encefalitis y encefalopatía, Guillain-Barré, miositis, fracaso renal, síndrome de coagulación intravascular y síndrome hemofagocítico. El registro de casos graves del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE) muestra como, la hospitalización ha sido más alta cuando circula el nuevo virus H1N1 (1,4%) y menor cuando circula el subtipo H3 o el virus B (0,4-0,5%)[16]. Los pacientes inmunodeprimidos pediátricos tienen una mayor persistencia y excreción del virus gripal, y sufren con mayor frecuencia neumonía primaria viral. En trasplantados, la mortalidad se asocia con el grado de neutropenia.

La gripe grave en niños y adolescentes se presenta, la mayoría de las veces, sin ningún antecedente de riesgo, haciendo que la hospitalización de estos individuos se demore en el tiempo, lo que añade mayor riesgo de muerte (Fig. 3).

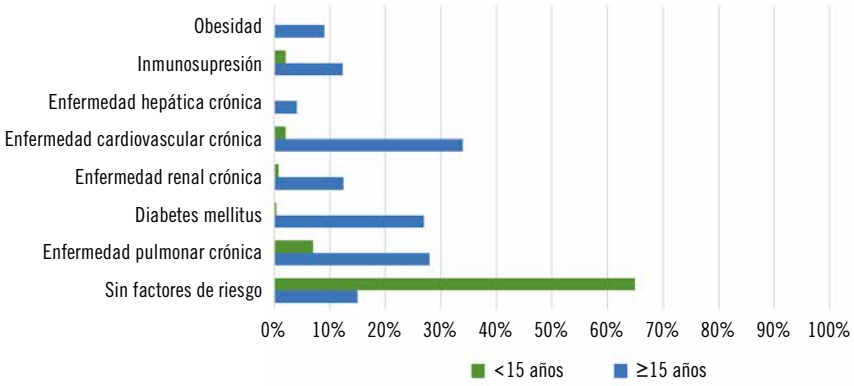


Figura 3. Prevalencia de factores de riesgo por grupos de edad, de los casos graves hospitalizados con diagnóstico de gripe, temporada 2019-20. *Modificado de: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (http://vgripe.isciii.es).*

La capacidad de difusión de la gripe y su alta morbilidad pediátrica hace que sobrecargue los servicios sanitarios, especialmente los de Atención Primaria pediátrica. La gripe tiene repercusión también sobre la mortalidad y eleva los costes sociosanitarios directos e indirectos en Pediatría[1,17]. Estados Unidos y Canadá han implementado la recomendación universal de vacunar con especial énfasis a los niños, recomendación que, en la mayor parte de Europa, no existe de forma real, a excepción del Reino Unido y Finlandia.

Tipos de vacunas frente a la gripe

Existen diferentes tipos de vacunas antigripales que aportan diferentes ventajas. La más significativa es la concordancia frente a los dos linajes B que ofrecen las vacunas tetravalentes.

Existen diferentes tipos de vacunas frente a la gripe[18]. En función de su composición, distinguimos vacunas de virus vivos atenuados y vacunas inactivadas que, a su vez, pueden ser de virus fraccionados o de subunidades (Fig. 4). El antígeno común a todas las vacunas antigripales es la hemaglutinina. Las vacunas de virus vivos atenuados se administran por vía intranasal y están autorizadas en España para su uso entre los 2 y 17 años, sin embargo, no están comercializadas. Su principal limitación es que no pueden administrarse en niños con inmunodeficiencias, ade-

más de presentar potenciales alérgenos en su composición. Reino Unido utiliza estas vacunas con éxito en su programa de inmunización infantil poblacional, logrando protección directa e indirecta frente a la gripe.

Las vacunas inactivadas continúan siendo las más extendidas en Europa. La mayoría de ellas se administran por vía intramuscular y algunas pueden administrarse por vía subcutánea profunda. Las vacunas trivalentes están siendo sustituidas por las tetravalentes. En la composición de las primeras, se incluyen solo tres cepas de virus gripales: A(H1N1), A(H3N2) y un linaje B, mientras las segundas incluyen dos subtipos de gripe A y dos linajes de gripe B, aumentando la concordancia entre la composición de la vacuna y los linajes circulantes del tipo B. Estas vacunas son especialmente adecuadas para la primo vacunación en Pediatría, ya que proporcionan un desafío inmune más completo.

Otro aspecto diferencial entre vacunas antigripales es su producción. La tecnología clásica de producción se basa en el cultivo viral en huevos embrionados de pollo. Las vacunas producidas en huevo autorizadas en España pueden emplearse a partir de los 6 meses de edad con la excepción de Influvac® e Influvac tetra® de Mylan, que están autorizadas a partir de los 3 años.

Actualmente, van tomando protagonismo sistemas de producción basados en células. Entre las ventajas de la producción en células destacan: la potencial flexibilización de la capacidad de producción y que se evitan los cambios que sufre el virus adaptado a huevo respecto a la cepa humana salvaje, lo cual podría redundar en una mayor concordancia entre la vacuna y la cepa circulante. Además, los sistemas de producción que no utilizan el cultivo en huevos embrionados, no conllevan presencia de proteínas de huevo en las vacunas y evitan el uso de antibióticos que es frecuente en las vacunas producidas en huevos embrionados. La presencia de antibióticos, generalmente aminoglucósidos en las vacunas, pueden suponer una contraindicación para su uso en alérgicos. No así, la presencia de proteínas del huevo, que constituyen un motivo de precaución en alérgicos a estas, pero no una contraindicación, ni siquiera con antecedentes de reacción anafiláctica. La vacuna producida en células comercializada en España, Flucelvax tetra®, está autorizada a partir de los dos años.

Otro sistema que presenta ventajas análogas al cultivo viral en células es la producción de antígenos, como expresión génica inducida por baculovirus recombinante en células de insecto. La tecnología de vacunas recombinantes es muy similar a la empleada en la vacuna de la hepatitis B. Sin embargo, la primera vacuna autorizada por la Agencia Europea del Medicamento con esta tecnología, Supemtek®, no tiene aún datos de seguridad y eficacia por debajo de 18 años.

Las vacunas inactivadas pueden acompañarse de mecanismos conducentes a aportar una inmunogenicidad reforzada. La administración intradérmica o el incremento de concentración (alta dosis) desde los habituales 15 µg de HA por subtipo viral a los 60 µg, son mecanismos no ensayados en población infantil. Los adyuvantes (MF59 y AS03) sí se han ensayado en menores de 18 años con resultados prometedores, aunque por el momento no existen en el mercado vacunas antigripales adyuvadas autorizadas en menores de 65 años. Fluad tetra® es una vacuna producida en huevos embrionados y adyuvada con MF59 que está autorizada, aunque no comercializada en España, con una indicación a partir de 65 años; lo interesante de esta vacuna es que ya presenta en su ficha técnica, datos de seguridad e inmunogenicidad en niños de 6 meses a

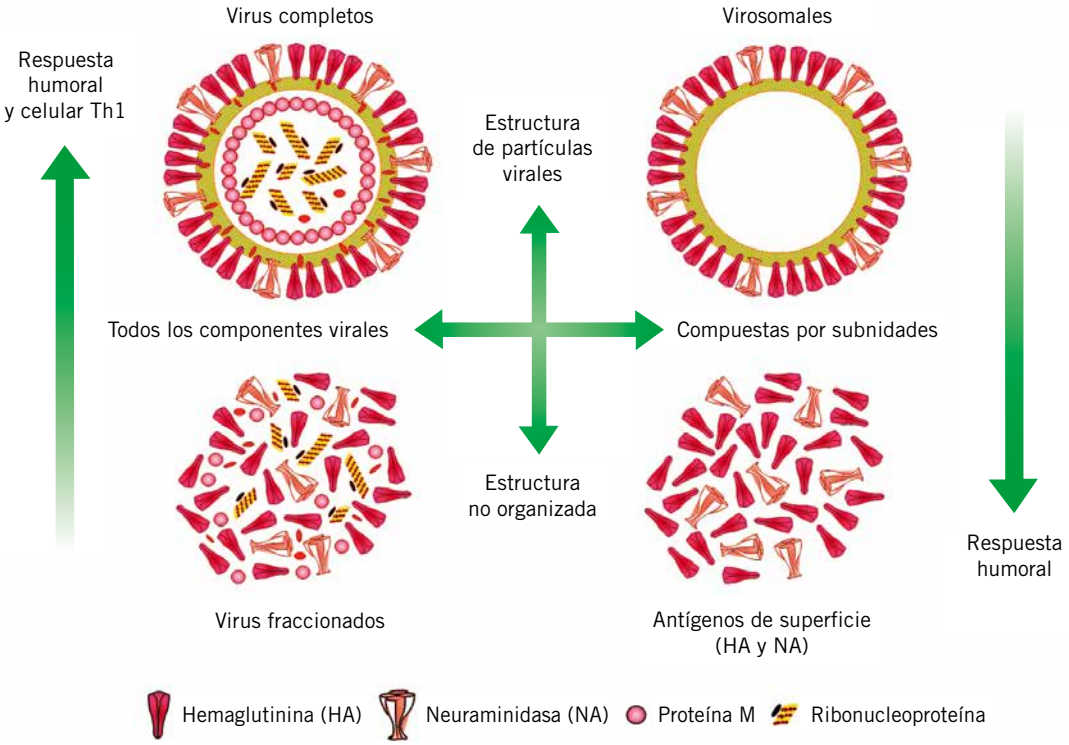


Figura 4. Inmunogenicidad y composición de las vacunas antigripales. *Tomado de: Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33: 480-90.*

5 años, lo que podría augurar un futuro cambio de indicación.

Selección de cepas para las vacunas antigripales

La composición de las vacunas antigripales es publicada anualmente por la OMS, en base a la vigilancia virológica que desarrollan centros de todo el mundo.

Desde el año 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informa anualmente de las cepas de gripe que deben incluirse en la composición de la vacuna estacional antigripal de cada campaña de vacunación, de forma diferenciada para los hemisferios norte y sur en febrero y septiembre, respectivamente. Estas recomendaciones se basan en la vigilancia epidemiológica, virológica y clínica en todo el mundo, gracias a la información suministrada por parte de los 144 centros nacionales de gripe y los centros colaboradores de la OMS que forman la red GISRS *(Global Influenza Surveillance and Response System)* sobre las cepas circulantes de virus de la gripe y sus características antigénicas y genéticas[7].

Para la selección de las cepas, uno de los criterios fundamentales es que puedan convertirse en virus dominantes en la siguiente temporada de gripe. Además, las cepas seleccionadas deben poder replicarse fácilmente sin pérdida de sus características antigénicas. Desde 2018, se anuncian las cepas para fabricación en huevo y para cultivo celular, de forma diferenciada para cada subtipo de gripe A (H1) y (H3).

Este proceso está siendo permanentemente revisado y mejorado, y entre las futuras aproximaciones para una mejor selección de cepas, además del fortalecimiento de la vigilancia, se plantean el análisis de patrones dinámicos de movilidad de cepas, para aquilatar mejor la evaluación de las cepas dominantes en la siguiente temporada, y la incorporación de los patrones de anticuerpos existentes en diferentes poblaciones. Este último ingrediente tendría por primera vez en consideración, la susceptibilidad de la población a la cepa a seleccionar, priorizando la vacunación frente a cepas a las que una población determinada presente mayor susceptibilidad.

Eficacia, efectividad e impacto de la vacunación antigripal

La vacunación en niños es más eficaz que la de adultos y tiene un impacto mucho mayor, con un caso prevenido por cada 5 vacunados.

Existen diversas medidas del efecto protector de las medidas preventivas: eficacia analítica, eficacia clínica, efectividad e impacto de la vacunación.

Las pruebas de eficacia analítica de la vacunación antigripal deben realizarse cada año en alrededor de 200 sujetos sanos. En estos ensayos, se mide la respuesta inmune humoral frente a las cepas vacunales, con el fin de comprobar que las vacunas cumplen los requerimientos de la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency,* EMA). En adultos, entre 18 y 59 años, se exige que las vacunas confieran títulos de Ac. anti-HA superiores a 1:40 en, al menos, el 70% de los vacunados, tasas de seroconversión de, al menos, el 40% de los vacunados y un incremento en el título de Ac. anti-HA de, al menos, 2,5. En mayores de 65 años, los requerimientos son ligeramente inferiores. Los criterios de la EMA están en revisión, ya que no se han definido criterios, por ejemplo, para niños ni para vacunas atenuadas, ni existen correlatos de inmunidad celular. A partir de 2017, se empezó a medir la efectividad vacunal mediante metodología de test negativo, sustituyendo a los criterios clásicos de eficacia serológica.

Es más adecuada e informativa la medición de la capacidad de prevenir eventos (casos, muertes, etc.) mediante ensayos clínicos (eficacia clínica) o mediante estudios observacionales (efectividad vacunal, EV). Los ensayos clínicos y los estudios observacionales de cohortes permiten, además, medir las incidencias de la enfermedad, por lo que se puede calcular el NNV o número necesario a vacunar, que es una medida ilustrativa del impacto de la vacunación.

Tanto la eficacia clínica como la efectividad de la vacuna antigripal (EV), tienen una alta variabilidad en función de aspectos relacionados con la vacuna, como: similitud entre las cepas vacunales y circulantes salvajes, tipo de vacuna, presencia de adyuvantes o vía de administración. Además, existen también 3 aspectos fundamentales no directamente relacionados con la vacuna en sí: el virus (su transmisibilidad, su virulencia, su comportamiento epidemiológico), el individuo (edad, comorbilidad, riesgo de exposición) y el objetivo de prevención perseguido (diagnóstico confirmado, enfermedad clínica, complicaciones o fallecimientos).

En relación con la prevención mediante vacunación frente a la gripe en niños sanos, la EV de las vacunas inactivadas es del 64% (IC95% 52-72), según la revisión de la Cochrane de 2018, lo que conlleva un NNV de 5, es decir, se prevendrá un caso de gripe por cada 5 vacunados. Las vacunas vivas atenuadas tienen una EV en niños que es globalmente del 78% (IC95% 59-89)[19].

Cuando se analiza la EV de las vacunas inactivadas en niños y adolescentes hasta 19 años por subtipo, se ha observado una mayor EV frente al subtipo A/H1N1 (69%), seguida de la EV frente al tipo B (56%) y, por último, la menor EV se observa frente al subtipo A/H3N2 (43%). Todos los grupos etarios presentan un patrón similar de EV, aunque en niños y adolescentes, las diferencias observadas son menos marcadas que en adultos (20-64 años), en los que la EV oscila entre el 73% para A/H1N1 y el 35% para A/H3N2.

La medición del efecto mediante herramientas clásicas no tiene en cuenta la protección de grupo o de rebaño. Pero en la vacunación antigripal infantil, es importante evaluar el impacto colectivo de los programas de vacunación, puesto que los niños son los que presentan mayores tasas de padecimiento de la enfermedad y, además, los principales transmisores, tanto en la gripe estacional como en la pandémica.

Indicaciones y estrategias de vacunación

La vacunación infantil tiene beneficios directos, de protección individual, e indirectos, por la disminución de la difusión del virus gripal.

En España, la principal estrategia es la de protección individual o directa en población especialmente vulnerable, es decir, la vacunación directa de personas que por sus patologías o tratamientos

Tabla II. Indicaciones de vacunación antigripal, mínimo consensuado en España para la temporada 2020-21

Personas con más probabilidad de padecer la gripe o de que la gripe en ellos sea grave

- Niños entre 6 meses y 2 años:
  - Prematuros de < 32 semanas de gestación
- Niños y jóvenes entre 6 meses y 18 años:
  - En tratamiento con ácido acetil salicílico (por riesgo de síndrome de Reye)
- Personas ≥ 6 meses:
  - Embarazadas en cualquier trimestre de gestación
  - Institucionalizados
  - Con patologías crónicas de riesgo:
    - Enfermedad cardiovascular crónica
    - Enfermedad neurológica crónica
    - Enfermedades neuromusculares graves
    - Enfermedad respiratoria crónica (incluida: displasia broncopulmonar, fibrosis quística y asma)
    - Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
    - Enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo crónico
    - Diabetes mellitus
    - Obesidad mórbida (IMC ≥40 en adultos, ≥35 en adolescentes o ≥3 DS en la infancia)
    - Hemoglobinopatías y anemias
    - Hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
    - Asplenia o disfunción esplénica grave
    - Inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias e infección por VIH o por fármacos –incluyendo tratamiento con eculizumab–, en los receptores de trasplantes y déficit de complemento)
    - Cáncer y hemopatías malignas
    - Implante coclear o en espera del mismo
    - Fístula de líquido cefalorraquídeo
    - Enfermedad celíaca
    - Enfermedad inflamatoria crónica
    - Trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras
- Personas ≥ 65 años, todos

Personas que pueden transmitir la gripe a aquellos con mayor riesgo de gripe grave

- Personal y estudiantes en prácticas de centros, servicios y establecimientos sanitarios
- Personal de instituciones geriátricas o centros de atención a enfermos crónicos
- Cuidadores y convivientes de pacientes de alto riesgo o ≥ 65 años

Otros

- Servicios públicos esenciales:
  - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado
  - Bomberos
  - Servicios de protección civil
  - Servicios de emergencias sanitarias
- Personal de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial (incluyendo centros de acogida de inmigrantes)
- Personas con exposición laboral directa a aves domésticas o a cerdos en granjas o explotaciones avícolas o porcinas, y también a aves silvestres, con la finalidad de reducir la oportunidad de una infección concomitante y posterior reordenamiento de virus gripales

tienen más probabilidad de padecer la gripe o de que la gripe en ellos sea grave (riesgo elevado de hospitalización y muerte)[20].

Existe un extenso listado de indicaciones por patología, en los que se recomienda la vacunación antigripal por las autoridades sanitarias españolas a partir de los 6 meses de edad (Tabla II). Dicho listado es actualizado anualmente por el Ministerio de Sanidad y existen ligeras variaciones por CC.AA. La variación más significativa es que muchas CC.AA. comienzan a vacunar a los mayores a los 60 años de edad, mientras que otras lo mantienen a los 65 años. Una indicación particular es la recomendación de vacunar a los niños y jóvenes entre 6 meses y 18 años que reciben tratamiento prolongado con ácido acetil salicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye.

La OMS considera entre las personas con mayor riesgo de enfermedad grave por gripe a todos los niños menores de 5 años y países como: EE.UU., Canadá, Finlandia o Reino Unido, ya han incorporado la vacunación infantil por edad a sus campañas estacionales.

La vacunación de la embarazada es un caso especial de estrategia de protección directa, ya que responde a dos objetivos: protección de la propia mujer y del futuro recién nacido. Debido a su buen perfil de seguridad y a la constatación de la mayor gravedad de la gripe durante el embarazo, tanto la OMS como las autoridades sanitarias de la mayoría de los países, recomiendan la vacunación antigripal en cualquier trimestre del embarazo. Lejos de suponer un riesgo para la gestación, los abortos y las muertes fetales se observaron con menor frecuencia en mujeres vacunadas[21], con una EV de 40 y 45%, respectivamente. La EV para prevenir gripe confirmada en los recién nacidos de madres vacunadas es del 41% (IC 95%: 6-63) y su riesgo de hospitalización por síndrome gripal se redujo en un 39% (IC 95%: 16-55).

Las llamadas estrategias de «nido seguro» son estrategias complementarias que se basan en la protección indirecta de población especialmente vulnerable a través de la inmunización de sus contactos, de forma que estos no puedan ser una fuente de infección. Tanto la OMS como la mayoría de los países de nuestro entorno, incluida España, contemplan la necesidad de complementar así las estrategias de protección directa. La vacunación del personal sanitario es un tipo especial de estrategia de protección indirecta de población especialmente vulnerable. Estas estrategias son las primeras de las analizadas hasta ahora, que incluyen el concepto de la cadena epidemiológica en su construcción.

La mitigación de impacto y el control de epidemias es el objetivo más ambicioso que se puede plantear. Para ello, es necesario alcanzar la inmunidad de grupo mediante vacunación. Una posibilidad es la vacunación universal, que ya se recomienda en países

como EE.UU., pero serían necesarias coberturas de más del 90% para conseguirlo.

Otro abordaje sería la vacunación infantil, ya que solo los niños son capaces de hacer despegar una epidemia de gripe. Esto justifica el mayor impacto que tendría la inmunización infantil, hasta llegar a proponerse que la estrategia de vacunación óptima consistiría en la vacunación de niños en edad escolar y de los adultos entre 30 y 39 años, ya que los niños son los principales responsables de la transmisión y sus padres sirven de puente al resto de la sociedad.

Una de las experiencias en este sentido mejor documentadas hasta la fecha, es la de Inglaterra, donde se comenzó la vacunación infantil de forma parcial en la temporada 2013-14. En la temporada 2014-15, las coberturas alcanzadas fueron del 57 y del 50% en primaria y secundaria, respectivamente. En las áreas donde se inició, como estudio piloto, la vacunación infantil, se constató un impacto beneficioso global e indirecto en la población infantil. En las áreas donde habían vacunado en primaria, se constató una reducción significativa de consultas médicas por: síndrome gripal, urgencias respiratorias, positividad en frotis, hospitalizaciones y mortalidad por causas respiratorias; la disminución de la mortalidad por todas las causas no fue significativa. En las áreas donde se vacunó en secundaria, el impacto fue pequeño. En Reino Unido, durante la temporada 2018-19, la tasa de incidencia semanal máxima fue superior en adultos (15-64 años) que en niños y adolescentes (<15 años), lo cual es un hito en la historia epidemiológica de la gripe.

En resumen, los niños menores de 5 años constituyen un grupo de riesgo en sí mismo, que debe ser vacunado. La vacunación de niños hasta la etapa educativa de primaria aporta además beneficios poblaciones, disminuyendo la difusión del virus gripal. Los adolescentes se benefician de la vacunación antigripal en la misma medida que los adultos jóvenes y debe prestarse especial atención a aquellos que tengan cualquier patología de riesgo o a quienes sean convivientes de personas con dichas patologías.

La pauta vacunal en niños es de una dosis completa que, con las vacunas actuales, debe repetirse cada año. En niños entre 6 meses y 9 años, la primera vez que se vacunan deben recibir dos dosis separadas por, al menos, 4 semanas.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1.** Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med. 2000; 342: 225-31. doi: 10.1056/NEJM200001273420401. PMID: 10648763.

2.** Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med. 2000; 342: 232-9. doi: 10.1056/NEJM200001273420402. PMID: 10648764.

3.** Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. J Infect Dis. 1970; 122: 16-25. doi: 10.1093/infdis/122.1-2.16. PMID: 5433709.

4.** Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med. 2001; 344: 889-96. doi: 10.1056/NEJM200103223441204. PMID: 11259722.

5. Garten R, Blanton L, Elal AIA, Alabi N, Barnes J, Biggerstaff M, et al. Update: Influenza Activity in the United States During the 2017-18 Season and Composition of the 2018-19 Influenza Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018; 67: 634-42. doi: 10.15585/mmwr.mm6722a4. PMID: 29879098; PMCID: PMC5991814.

6. Biggerstaff M, Kniss K, Jernigan DB, Brammer L, Bresee J, Garg S, et al. Systematic Assessment of Multiple Routine and Near Real-Time Indicators to Classify the Severity of Influenza Seasons and Pandemics in the United States, 2003-2004 Through 2015-2016. Am J Epidemiol. 2018; 187: 1040-50. doi: 10.1093/aje/kwx334. PMID: 29053783; PMCID: PMC5908755.

7.*** Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Los virus de la gripe. Pandemias, epidemias y vacunas. Amazing Books SL; 2019. ISBN 978-84-17403-22-5.

8. Hirve S, Newman LP, Paget J, Azziz-Baumgartner E, Fitzner J, Bhat N, et al. Influenza Seasonality in the Tropics and Subtropics - When to Vaccinate? PLoS One. 2016; 11: e0153003. doi: 10.1371/journal.pone.0153003. PMID: 27119988; PMCID: PMC4847850.

9. Killingley B, Nguyen-Van-Tam J. Routes of influenza transmission. Influenza Other Respir Viruses. 2013; 7 Suppl 2: 42-51. doi: 10.1111/irv.12080. PMID: 24034483; PMCID: PMC5909391.

10. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. Lancet Infect Dis. 2007; 7: 257-65. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70029-4. PMID: 17376383.

11.*** Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G, Edelman L, Fleming D, et al. Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. Eur J Pediatr. 2010; 169: 997-1008. doi: 10.1007/s00431-010-1164-0. Epub 2010 Mar 13. PMID: 20229049; PMCID: PMC2890072.

12.* Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Pumarola Suñé T, Trilla García A. Gripe. En Medicina Interna de Farreras-Rozman. Ediciones Elsevier España SL.2020. 19ª edición. ISBN 978-84-9113-544-9.301:2372-2377.

13. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Admission diagnoses of children 0-16 years of age hospitalized with influenza. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31: 225-31. doi: 10.1007/s10096-011-1297-8. Epub 2011 Jun 4. PMID: 21643867.

14.* Rodrigo C, Méndez M. Clinical and laboratory diagnosis of influenza. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 29-33. doi: 10.4161/hv.8.1.18924. Epub 2012 Jan 1. PMID: 22251993.

15. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. Am J Med. 2008; 121: 258-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040. PMID: 18374680; PMCID: PMC7172971.

16. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la gravedad de la epidémica de gripe en la temporada 2013-14 y su comparación con las tres temporadas precedentes 2010-11 a 2012-13. Madrid, 2014. Acceso el 6 de diciembre de 2020. Disponible en:

17. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20de%20situaci%C3%B3n/2013-14/Gravedad%20de%20la%20epidemia%20de%20GRIPE.%20Temporadas%202013-2014_CNE_15enero2014.pdf.

18.*** Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. N Engl J Med. 2006; 355: 31-40. doi: 10.1056/NEJMoa054869. PMID: 16822994.

19.*** Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33: 480-90. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.011. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26232121.

20. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2: CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5. PMID: 29388195; PMCID: PMC6491174.

21. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Capítulo 32 - Inmunología y vacunación frente a la gripe. En Inmunología pediátrica de Fariñas Ferrero. Ediciones Amazing Books. ISBN 978-84-17403-60-7. 2020.

22. Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review. Hum Vaccin Immunother. 2019; 15: 687-99. doi: 10.1080/21645515.2018.1540807. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30380986; PMCID: PMC6605784.

23. Arístegui Fernández J. Gripe en Pediatría. Pediatr Integral. 2015; XIX(10): 694-701.

Bibliografía recomendada

– Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Los virus de la gripe. Pandemias, epidemias y vacunas. Amazing Books SL; 2019. ISBN 978-84-17403-22-5.

Un libro que aborda casi todos los aspectos de la gripe, a través de autores españoles con experiencia e investigación acreditada nacional e internacional sobre los virus de la gripe. Tiene cuatro capítulos dedicados a las vacunas y la vacunación de gripe, y numerosas figuras y tablas.

– Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G, Edelman L, Fleming D, et al. Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. Eur J Pediatr. 2010; 169: 997-1008. doi: 10.1007/s00431-010-1164-0. Epub 2010 Mar 13. PMID: 20229049; PMCID: PMC2890072.

En seis temporadas analizadas en: Reino Unido, Países Bajos, Italia y España, el modelo atribuyó entre el 47 al 83% de la carga por enfermedad similar a gripe en Atención Primaria a la infección por el virus de la gripe, siendo el virus A (H3N2) el más importante, seguido por los virus B y A (H1N1). Las medias nacionales de la temporada de los países estudiados indicaron que, entre el 0,4 al 18% de los niños, consultaron a un médico por dicha causa.

– Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. N Engl J Med. 2006; 355: 31-40. doi: 10.1056/NEJMoa054869. PMID: 16822994.

Uno de los primeros artículos en demostrar la carga de enfermedad por gripe en niños confirmada por laboratorio en EE.UU. La tasa media anual de hospitalización asociada a gripe fue de 0,9 por 1.000 niños, y la de consultas ambulatorias y a urgencias fue de 50/1.000 y 6/1.000 niños, respectivamente, en la temporada 2002-03, y 95/1.000 y 27/1.000 durante la temporada 2003-04, demostrando la importancia y la gravedad, ya que muchos de los cuadros no eran reconocidos como gripe.

– Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33: 480-90. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.011. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26232121.

Un artículo de revisión general y actualizado, que complementa lo expuesto en este artículo y añade más bibliografía básica para aquellos que quieran profundizar más en el tema.

Caso clínico

Niño de 3 años de edad, con historial conocido de alergia al huevo diagnosticada de forma empírica. La sospecha de alergia se estableció con la introducción del huevo, en concreto de la clara del mismo, en la alimentación complementaria, a los 11 meses de edad. La clínica de las reacciones alérgicas fue de urticaria sin angioedema. No se han realizado pruebas de provocación.

En la historia clínica, consta como diagnosticado de asma, con episodios de exacerbación de presentación invernal que se tratan de forma aguda, pero no se ha establecido tratamiento preventivo.

Parto eutócico, lactancia artificial y desarrollo dentro de parámetros normales.

El núcleo familiar lo forman: el padre, la madre y el paciente. La madre está embarazada de 21 semanas y acude a consulta solicitando la vacunación de su hijo por indicación de la matrona.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunas de gripe

30. Las epidemias estacionales de gripe responden a UNA de las siguientes características:

a. Tienen una mayor incidencia en niños menores de 5 años.
b. Suelen ocurrir en un espacio de tiempo de unas 5 a 6 semanas.
c. Están producidas solo por variantes menores de la gripe A.
d. La mayor incidencia se produce en niños con patología crónica.
e. Se producen por el salto desde el reservorio animal de la gripe.

31. Una de las CARACTERÍSTICAS de la gripe pediátrica es que:

a. Tiene mayor gravedad que en las personas con patologías crónicas.
b. Suele ser más leve la infección producida por el subtipo H1.
c. La fiebre suele ser bastante menor que la de los adultos.
d. La neumonía secundaria lo es por gram negativos.
e. La hospitalización se da frecuentemente en niños sin factores de riesgo.

32. En relación con los virus de la gripe, una de las afirmaciones es FALSA:

a. Tienen un reservorio animal más importante que el humano.
b. Hay tres glicoproteínas importantes en la superficie del virus.
c. La hemaglutinina es el antígeno más inmunodominante.
d. Son virus con ADN monocatenario segmentado en 8 segmentos.
e. Existen 18 tipos de hemaglutinina y 11 de neuraminidasa.

33. Respecto a la efectividad y el impacto de las vacunas antigripales en niños, señale la respuesta CORRECTA:

a. Son tan efectivas que no se observan fallos vacunales.
b. Son menos efectivas que en adultos, por lo que son muy frecuentes los fallos vacunales.
c. Tienen la misma efectividad todos los años, porque en los niños el virus no cambia.
d. Son más efectivas que en adultos y la gripe es más frecuente en niños, por lo que tienen un gran impacto.
e. La vacunación en poblacional infantil solo beneficia a los niños, pero la epidemia estacional no se altera.

34. Paciente de 28 semanas con hipoacusia diagnosticada mediante cribado, en espera de implante coclear y sin otros antecedentes de interés, señale la respuesta CORRECTA:

a. La vacunación antigripal estará indicada una vez se realice el implante y posteriormente cada año.
b. La vacunación antigripal estará indicada una vez se realice el implante, el primer año tras la operación.
c. Está indicada la vacunación antigripal ya y, posteriormente, cada año.
d. Está indicada la vacunación antigripal ya y el primer año tras la operación.
e. La vacunación antigripal no está indicada en absoluto.

Caso clínico

35. En relación al caso clínico, señale la CORRECTA:

a. La vacuna de la gripe está indicada en el niño por tratarse de un conviviente de una persona de riesgo.
b. La vacuna de la gripe está indicada en el niño por ser él mismo un paciente de riesgo.
c. La vacuna de la gripe está contraindicada por tratarse de un niño asmático.
d. La vacuna de la gripe está contraindicada por la alergia al huevo.
e. a y b son ciertas.

36. ¿Cómo se PROCEDERÁ para administrar la vacunación?

a. Se administrarán 2 dosis completas de vacuna antigripal (0,5 ml cada una) separadas por, al menos, 4 semanas.
b. La vacunación se administrará con pre-medicación de corticoides y en un centro hospitalario.
c. Se puede emplear vacuna producida en cultivos celulares que no contiene trazas de ovoalbúmina.
d. a y c son ciertas.
e. a, b y c son ciertas.

37. La vacunación antigripal se desenvolvió sin complicaciones, ¿cómo ACTUARÍAMOS al año siguiente? El núcleo familiar ha cambiado y consta de nuestro paciente, un lactante de 30 semanas, la madre que ya no está embarazada, pero al padre le han diagnosticado una neuromielitis óptica en tratamiento con eculizumab:

a. Al haber finalizado el embarazo de la madre, la vacuna ya no está indicada.
b. La inmunodepresión del padre y la presencia de un lactante en la familia contraindican la vacunación, porque podría haber transmisión secundaria.
c. La vacuna continúa estando indicada en nuestro paciente por ser de riesgo el propio paciente y conviviente de otra persona de riesgo, el padre.
d. La vacuna está indicada en el niño y en el lactante, que ya ha cumplido los 6 meses establecidos en ficha técnica.
e. c y d son ciertas.

Vacunación en niño inmigrante, refugiado, adoptado y niño viajero

V. Fumadó Pérez

Consultor Senior de la Unidad de Infecciosas y Patología importada Pediátrica. Unidad de referencia Nacional. Hospital Universitario Sant Joan de Deu, Barcelona

Resumen

En la evaluación inicial de un niño inmigrante, adoptado o refugiado que llega a nuestro país, deberemos prestar especial atención a la vacunación. La vacunación es una forma segura y eficaz de prevenir enfermedades y salvar vidas. En la actualidad, disponemos de vacunas para protegernos contra, al menos, 20 enfermedades, entre ellas, por ejemplo: difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B y sarampión, que en muchos lugares siguen siendo endémicas. Los niños inmigrantes, especialmente los menores no acompañados y los refugiados, tienen más posibilidades de no haber recibido todas las vacunas precisas para su edad. Lo mismo ocurre con los niños adoptados internacionalmente, que proceden de orfanatos con recursos limitados y medidas preventivas dispares. Es importante normalizar las vacunaciones lo más rápido posible, teniendo en cuenta la edad del niño y las vacunas recibidas previamente.
Así como prevenir con vacunas en relación al riesgo de exposición, cuando el niño regrese al país de origen a conocer a sus familiares. Presentamos seguidamente información relacionada con la vacunación de los niños inmigrantes.

Abstract

Vaccination is a priority when initially evaluating an immigrant, adopted or refugee child arrived in our country. Vaccination is a safe and effective way to prevent diseases and save lives. Vaccines are now available to protect us against at least 20 diseases, including diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, and measles, which are still endemic in many places. Immigrant children, especially unaccompanied minors and refugees are at higher risk of not having received all the necessary vaccinations for their age. It is similar among internationally adopted children, who come from orphanages with limited resources and disparate preventive measures. Hence, it is important to standardize vaccinations as quickly as possible, taking into account the age of the child and the previously received immunizations. Additionally, prevention with vaccines must be administered to children who return to the country of origin to meet their relatives. Information regarding the vaccination of immigrant children is here presented.

Palabras clave: Niño inmigrante; Niño adoptado; Vacunación; Viajes con niños.

Key words: *Immigrant and refugee children; Adopted children; Vaccination; Traveling children.*

Introducción

El objetivo fundamental de los programas de vacunación de la población inmigrante, refugiada y adoptada, es conseguir una protección vacunal similar a la de la población infantil autóctona.

Aunque en la última década, la cobertura vacunal ha mejorado gracias a los esfuerzos de las grandes agencias (GAVI: Alianza Global para la Vacunación), los niños adoptados de otros países y los niños inmigrantes pueden: no haber recibido las vacunas habituales del país receptor, presentar un calendario vacunal incompleto, incluso para las vacunas habituales de su país de origen, o simplemente no estar inmunizados[1]. En la valoración inicial de los niños procedentes de otros países, tanto adoptados como inmigrantes o refugiados, una de las cuestiones que se le plantea al profesional sanitario, es la de asegurar una correcta protección frente a las enfermedades prevenibles a estos niños; al mismo tiempo que, intentar evitar brotes de enfermedades erradicadas en nuestro contexto (Tabla I) (p. ej.: sarampión). La vacunación del niño viajero, en especial del niño inmigrante que viaja a conocer a sus familiares, tiene como objetivo proteger al niño de otros patógenos a los que habitualmente no está expuesto, y para los que en el país en el que reside no precisa una protección vacunal.

Dentro de los niños que proceden o viajan a otro país, podemos encontrar diferentes grupos:

- *Inmigrantes o hijos de inmigrantes:* aquellos niños nacidos en otro país o que algunos de los padres han nacido en otro país. En este grupo, en ocasiones, podemos encontrar a menores que han llegado a nuestro país sin ningún progenitor Menores no acompañados (MENA). Este es un grupo de especial riesgo por las

condiciones de viaje y por la falta de antecedentes de vacunas previas.

- *Refugiados*: niños que están fuera de su país de origen y no pueden volver, debido a persecución por razones de: raza, religión, pertenecer a un grupo social u opinión política. En este grupo de niños, es difícil obtener antecedentes de las vacunaciones previas.
- *Adopción Internacional:* la adopción internacional es un tipo de adopción por la cual un individuo o una pareja se convierten en los portadores legales y permanentes de un niño nacido en otro país. La información de vacunación previa en este colectivo es muy variable.

¿Cómo proceder en cada uno de los grupos?

En la última década, con los esfuerzos de la alianza global para las vacunas, la mayor parte de estos niños han sido vacunados frente a: difteria, tétanos, tosferina, polio, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), pneumococo y sarampión (Tabla I). Entre los niños refugiados, existe poca información sobre la protección vacunal, la mayoría no tiene documentación sobre las vacunas recibidas previamente, en muchos campos de refugiados existe la política de proteger indiscriminadamente con la triple vírica y el tétanos. Después será necesario completar el calendario de vacunas, según la edad del niño.

Los niños inmigrantes pueden llegar sin documentos, careciendo de cartilla vacunal donde se reflejen las vacunas administradas en sus países de origen.

La información verbal de los padres o progenitores no puede ser considerada como prueba de vacunación.

En muchas ocasiones, sin embargo, un porcentaje considerable de esta población, exceptuando a los niños refugiados, dispone de un documento o cartilla de vacunaciones, aunque se desconoce, en general, el estado real de inmunoprotección. La Academia Americana de Pediatría (basándose en estudios previos)[1] recomienda aceptar como válidos los documentos de vacunación aportados si las vacunas, fechas de administración, número de dosis, intervalos entre dosis y edad del niño al recibir las vacunas son comparables a los esquemas recomendados en el país receptor.

Los niños adoptados, aunque pueden no estar bien vacunados, tienen unos padres muy preocupados por la salud de sus hijos, por lo que intentan actualizar rápidamente el calendario de vacunas.

Siguiendo estas pautas, las recomendaciones actuales respecto a la vacunación de niños inmigrantes, refugiados y adoptados son las que se citan a continuación.

Tabla I. Calendario oficial de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP) 2020

Vacuna	*Edad en meses*						*Edad en años*				
	2	*3*	*4*	*11*	*12*	*15*	*3-4*	*6*	*12*	*14*	*>18*
Hepatitis B	HB		HB	HB							
Difteria, tétanos y tosferina	DTPa		DTPa	DTPa				DTPa / Tdpa	Tdpa	Tdpa	
Poliomielitis	VPI		VPI	VPI				VPI			
Haemophilus influenzae tipo B	Hib		Hib	Hib							
Neumococo	VNC		VNC	VNC							
Rotavirus	RV	RV	RV								
Meningococo B	MenB		MenB		MenB	MenB					
Meningococos C y ACWY			MenC		Men ACWY				Men ACWY	Men ACWY	Men ACWY
Sarampión, rubeola, parotiditis					TV		TV				
Varicela						Var	Var / TV				
Virus del papiloma									VPH (2 dosis)		

HB: vacuna antihepatitis B; DTPa/Tdpa: vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina; VPI: vacuna antipoliomielítica inactivada; Hib: vacuna conjugada frente al Haemophilus influenzae tipo b; VNC: vacuna conjugada frente al neumococo; RV: vacuna frente al rotavirus; MenB: vacuna frente al meningococo B; MenC: vacuna conjugada frente al meningococo C; MenACWY: vacuna frente a los meningococos ACWY; TV: vacuna triple vírica, frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis; Var: vacuna frente a la varicela; VPH: vacuna frente al virus del papiloma humano.

Pautas de vacunación

Los calendarios de vacunación de los países de procedencia de los niños adoptados e inmigrantes pueden tener variaciones importantes. Si existen dudas sobre el estado vacunal del niño, se debe reiniciar de nuevo la vacunación para: difteria, tétanos, tos ferina, polio, hepatitis B y triple vírica[2].

- Niños con cartilla de vacunación: no es necesario realizar serología vacunal, ni proceder a la revacunación completa, siendo suficiente completar las series de acuerdo a la edad, siempre que las fechas e intervalos de las dosis administradas sean correctos y presente identificación del sanitario que la aplicó o sello de órgano oficial.
- Niños sin cartilla de vacunación: se debe iniciar el calendario de vacunación de acuerdo a la edad.
  - En todos los casos, deberán administrarse las vacunas incluidas como sistemáticas en el calendario oficial local y que no hayan sido administradas en su país de origen, además de informar de las vacunas no financiadas.
  - Si la vacuna frente al sarampión se administró antes de los 12 meses de edad no se considera dosis válida, debiendo recibir la vacuna triple vírica (TV) a partir de los 12 meses de vida. Con frecuencia, estos niños no reciben vacuna triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis), sino el preparado monocomponente frente al sarampión, y se administra a menudo antes de los 12 meses de edad, debido a la prevalencia de la enfermedad en algunas áreas. Por tanto, es recomendable que sean revacunados con la vacuna triple vírica, después de los 12 meses para garantizar una buena respuesta.
  - Dado que, en algunos de los países de procedencia de estos niños, las tasas elevadas de infección por el virus de la hepatitis B son elevadas, se recomienda realizar serología para descartar la infección, antes de proceder a la vacunación. Debido a que la vacunación neonatal frente a la hepatitis B, en hijos de madres portadoras de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B se realiza, en ocasiones, después de la primera semana de vida, lo que no asegura la prevención de la transmisión vertical de la infección; o pueden haber recibido hemoderivados sin testar para esta infección, sobre todo, en áreas endémicas de malaria.
  - Es muy importante aprovechar cualquier contacto con el sistema sanitario de las familias inmigrantes, para revisar el calendario de vacunaciones de los niños.
  - Se recomienda seguir pautas aceleradas utilizando, siempre que sea posible, vacunas combinadas.
  - Es recomendable valorar la vacunación frente a la hepatitis A, a partir de los 12 meses, este hecho es especialmente relevante en los niños inmigrantes o hijos de inmigrantes (pueden haber nacido en nuestro país), que tengan previsto visitar a sus familiares en el país de origen. Los niños, hijos de inmigrantes, que visitan a sus familiares durante un tiempo y conviven con ellos en sus países de origen, constituyen un grupo de especial riesgo de adquirir una infección por virus de la hepatitis A.

Las recomendaciones, en general, respecto a la vacunación de niños inmigrantes, refugiados y adoptados son las siguientes[2-4]:

- Los niños que no aporten documento de vacunas o este no cumpla los requisitos exigibles en cuanto al número de dosis, intervalo entre las mismas o edad del niño al recibir las vacunas, deberán iniciar el calendario vigente en el país de llegada.
- En los niños con documentos adecuados, existen varias posibilidades:
  - Aceptar como válida la documentación y completar el calendario vigente en el país receptor.
  - Una alternativa sería realizar serologías frente a los antígenos de las vacunas y aceptar como válidas solo las vacunas frente a las cuales el niño dispone de anticuerpos protectores. Esta es una técnica cara, lenta y difícil de realizar y en muchas ocasiones, los laboratorios puede que no tengan disponible las serologías para todos los antígenos vacunales.
  - Ignorar la documentación aportada si no presenta garantías, y vacunar al niño siguiendo el calendario completo vigente en el país de adopción.

Como norma general, y basado en algunos estudios de seroprevalencia en población inmigrante y adoptada en otros países, se consideran válidas las vacunas que figuran como administradas en las cartillas de vacunación y que estén bien documentadas, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis, sin ser necesario iniciar una primovacunación completa.

Programa ampliado de vacunación (PAI)

Los calendarios sistemáticos de vacunación de la mayoría de los países en desarrollo, en muchas ocasiones, son todavía calendarios "de mínimos", a pesar de los esfuerzos de la Alianza Global para la Vacunación (GAVI). Por tanto, no siempre tienen coberturas óptimas, incluyen únicamente las vacunas del PAI de la Organización Mundial de la Salud. No incluye las vacunas frente al meningococo C y la varicela, aunque en los últimos años, sí se han introducido las vacunas frente al rotavirus y el neumococo, que poco a poco se van implantando en casi todos los países.

Para conocer los calendarios vigentes de vacunación en los países de origen, se puede consultar la siguiente dirección de la web de la OMS: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.

Resumen de las características de las vacunaciones en la mayoría de países de baja renta

En todos los países de baja renta, debido a la alta prevalencia de tuberculosis y para proteger a la población infantil de la meningitis tuberculosa y las formas diseminadas de tuberculosis, se vacuna con la BCG al nacer.

También, en estos países, se administra la vacuna de sarampión a los 9 meses, por lo que es importante revisar este dato y administrar 2 dosis de vacuna triple vírica.

Tabla II. Países de procedencia de adopción internacional en España (año 2018)

Vietnam	*China*	*India*	*Hungría*	*Fed. Rusa*
94	86	75	35	34

A los niños menores de 5 años, en la mayoría de los casos, se les deberá vacunar contra *Haemophilus influenzae* tipo b y antineumococo, ya que esta vacuna no se administra de forma sistemática en todos los países de baja renta. Aunque, en los últimos años, muchos países la han incorporado en su calendario, es importante revisar este dato y, si existen dudas, vacunar.

También, se debe administrar la vacuna del meningococo C (MCC) en los menores de 19 años, ya que no la habrán recibido.

Consideraciones de la vacunación en niños adoptados[5]

En niños adoptados, solo un pequeño porcentaje aportan documentación fidedigna. Algunos estudios realizados en este grupo poblacional, muestran que la comprobación de los anticuerpos vacunales en relación a las vacunas supuestamente recibidas, es baja (35%). Algunos autores justifican estos resultados por diferentes razones como: falsificación de los certificados vacunales, mala inmunogenicidad de las vacunas suministradas en los orfanatos por déficit de conservación adecuada o pobre respuesta inmune, debido a la prolongada institucionalización o a enfermedades concomitantes[18]. Por todo ello, se recomienda de forma generalizada, iniciar calendarios completos de vacunación, ante cualquier duda.

En los últimos cinco años, las coberturas vacunales en los orfanatos han mejorado y los gobiernos de los países emisores también se han preocupado más de que se cumpliera este requisito, por lo que el cumplimiento de vacunas recibidas entre los niños adoptados ha mejorado de forma notable. Países de procedencia de adopción internacional en España (Tabla II).

Recomendaciones de vacunación para niños adoptados:

- Niños sin documentación vacunal: iniciar calendario completo de vacunaciones.
- Todos los niños que no la hayan recibido o no se pueda comprobar el dato, deben recibir la vacuna triple vírica.
- Iniciar primovacunación con las vacunas no recibidas en sus países de origen como: meningococo C y varicela; y revisar si ha recibido *Haemophilus influenzae* tipo b y neumococo.
- Realizar serología de hepatitis B, para descartar infección activa y proceder a la vacunación en los casos que no muestren títulos protectores.
- Continuar, posteriormente, con el calendario de vacunación vigente en la zona de residencia del menor.

En los niños con calendarios vacunales bien documentados, se deberían considerar como válidas las vacunas recibidas en los países de origen y proceder a completar el calendario de vacunación para su inmunoprotección, de acuerdo a la edad del niño (Tabla III).

Por otro lado, el diagnóstico clínico de una enfermedad inmunoprevenible en el país de origen, no debe ser aceptado como evidencia de inmunidad.

Tras la publicación de casos de transmisión de enfermedades infecciosas, como hepatitis A/B y sarampión, a familiares de niños procedentes de adopciones internacionales, se recomienda actualizar el calendario de vacunas de los miembros de las familias de acogida.

Consideraciones de la vacunación en niños Inmigrantes

Los inmigrantes representan actualmente más del 10% de la población en nuestro país[6,7].

Existen pocos estudios sobre la situación vacunal de la población inmigrante, pero por la situación compleja en la que suelen vivir estas familias (domicilios con deficiencias, compartidos entre varios grupos familiares y situaciones laborales inestables), la situación sanitaria no es la primera preocupación y, con frecuencia, la situación vacunal está incompleta.

En un estudio realizado en Valencia, en el año 2007, el factor de riesgo más

Tabla III. Número de dosis para considerar un niño bien vacunado (Asociación Española de Pediatría)

Vacuna	*Edad*		
	<24 meses	*24 m-6 años*	*7-18 años*
Hepatitis B	3	3	3
Difteria, tétanos y tosferina	3	3-4	_
Tétanos y difteria de baja carga antigénica	_	_	3-5
Poliomielitis	3	4	3
Haemophilus influenzae tipo b	1-3	1	_
Neumococo	2-3	1-2	_
Rotavirus	2-3	_	_
Meningococo B	3	2	2
Meningococo C y ACWY	1-3	1	1
Sarampión, rubeola y parotiditis	1	2	2
Varicela	1	2	2
Virus del papiloma humano	_	_	2-3

importante asociado a la baja cobertura de vacunación, fue la falta de asistencia a los controles pediátricos de salud. En otro estudio, más reciente, los autores consideraron que los niños inmigrantes tienen una posibilidad tres veces mayor que la población autóctona de estar vacunados de forma incompleta[19].

También, se ha descrito menor inmunoprotección en hijos de padres inmigrantes, pero nacidos en el país de acogida. Así, un estudio realizado en Cataluña[2], sobre cobertura vacunal en población inmigrante, concluye que estos niños han recibido menos vacunas y menos dosis de las recomendadas en los calendarios habituales de vacunación.

Las coberturas vacunales son muy altas entre la población infantil en nuestro país, oscilan según el tipo de vacuna entre el 95 y 97%, aunque sigue existiendo un pequeño porcentaje de niños no protegidos frente a enfermedades inmunoprevenibles, bien por falta de administración de las vacunas o bien por falta de respuesta a las mismas. La llegada de niños procedentes de otros países, sin protección serológica frente a enfermedades prevenibles mediante vacunas, puede favorecer la circulación de agentes infecciosos importados, y dar lugar a la aparición de brotes o pequeñas epidemias[8-14]. La enfermedad inmunoprevenible que más puede ocasionar un brote es el sarampión, sobre todo, pero también otras, como la difteria... Esto apoya la necesidad de establecer pautas adecuadas de vacunación en la población inmigrante que llega a nuestro país.

Consideraciones en la vacunación en niños refugiados

En los campos de refugiados[15], la vacunación de la población infantil es una prioridad. Es difícil que los padres tengan documentación que pueda demostrar las vacunas recibidas, por lo que es prioritario vacunar de triple vírica para evitar brotes, así como contra: difteria, tétanos y tosferina, como ya hemos comentado previamente, esta será la prioridad inmediata junto al estudio de tuberculosis[9] mediante PPD, para seguir vacunando, utilizando pautas aceleradas de vacunación y aprovechando el primer contacto para iniciarlas[16-17].

Vacunaciones para niños que viajan

Los niños y lactantes que vayan a viajar[4], deben estar vacunados de acuerdo a su edad, según el calendario vigente (o siguiendo pautas aceleradas), con las vacunas: DTPa, antipoliomielítica, conjugada del *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo C conjugada, antineumococo, triple vírica y antihepatitis B. Según la edad del niño, las pautas de vacunación pueden requerir matizaciones o variaciones:

- Sarampión: en los niños que viajen a regiones donde existe sarampión, debe rebajarse la edad a la que se inicia la vacunación. Los lactantes no inmunizados entre 6 y 11 meses de edad, deben recibir 1 dosis de la vacuna triple vírica. La OMS recomienda que, a los lactantes que reciben la primera dosis de vacuna a los 6, 7 u 8 meses, se les administre una segunda dosis a los 9 meses o en cuanto sea posible, si continúan en un área endémica. Posteriormente, tienen que seguir el calendario vacunal, es decir, recibir 2 dosis más a partir de los 12 meses.
- Hepatitis B: está indicada en niños, adolescentes y personas de todas las edades no vacunadas previamente, que viajen a regiones donde la infección es altamente endémica (sudeste asiático, África subsahariana y la cuenca del Amazonas) y que vayan a estar en contacto directo con la población local, o que puedan tener contacto sexual o sanguíneo con residentes en dichas zonas.
- La vacuna de la hepatitis B, así como la BCG y la vacuna oral contra la poliomielitis (VPO), pueden administrarse en los primeros días de vida. Para vacunar de la BCG, hay que acudir a centros específicos, y no es fácil su administración en nuestro país.
- Las vacunas de difteria, tétanos, tos ferina y antipoliomielítica inactivada (VPI) pueden administrarse a partir de las 6 semanas de vida.

Según el destino, pueden incluir otras vacunas:

- Hepatitis A: la inmunoprofilaxis activa está indicada en todos los niños mayores de 1 año y que viajen a países con índices medio o alto de esta infección. Es una vacuna inactivada que se administra por vía intramuscular, 2 dosis separadas por un intervalo de 6-12 meses. Para asegurar una protección inmediata, incluso cuando la partida sea inminente, es suficiente 1 dosis de vacuna, por lo que la administración simultánea de Ig está ya poco justificada.
- Fiebre amarilla: la fiebre amarilla urbana y selvática se produce en algunas zonas de África y de Sudamérica. La OMS recomienda la vacunación a todas las personas de más de 9 meses de edad que viajen fuera de áreas urbanas en países situados dentro de la zona endémica. Los lactantes menores de 6 meses no deben ser vacunados, ya que son susceptibles a la encefalitis que se asocia a su administración. La decisión de vacunar entre 4 y 9 meses, debe basarse en el riesgo estimado de exposición.

En la actualidad, el único certificado de vacunación que se exige ante ciertos viajes internacionales es el de la vacunación contra la fiebre amarilla. En un número de países exigen un Certificado Internacional de Vacunación válido a los viajeros que hayan estado o hecho escala en zonas infectadas. También Según legisla el reglamento sanitario internacional, se puede exigir certificado de vacunación obligatorio a la entrada a un país frente a meningitis tetravalente en los viajeros a Arabia Saudí en temporadas de riesgo y frente a la polio si se viaja a países endémicos como Pakistán y Afganistán.

- Cólera: en 1973 la Asamblea Mundial de la Salud modificó el Reglamento Sanitario Internacional, con el propósito de que no se exija el certificado de vacunación contra el cólera, debido a la incompleta y poco duradera protección que confería la vacunación clásica contra esta enfermedad. Actualmente, dada la mayor protección que confieren las nuevas vacunas orales, estas se recomiendan en algunos países, en los que el cólera es endémico o en situación de epidemia. El uso de vacunas no sustituye las medidas higiénicas.
- Fiebre tifoidea: se recomienda si en el viaje se va a estar expuesto a consu-

mir agua y alimentos en instalaciones no turísticas, así como para niños que se vayan a quedar a vivir en zonas endémicas. La vacuna antitifoidea inyectable es una vacuna inactivada preparada a partir del polisacárido Vi purificado de *Salmonella typhi,* y la vacuna antitifoidea oral es una vacuna atenuada obtenida a partir de un mutante virulento de *Salmonella typhi* (cepa Ty21a). La vacuna oral está contraindicada en niños con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y no se recomienda en niños menores de seis años, porque no se conoce su seguridad y eficacia, y es difícil de administrar. Los antimicrobianos pueden interaccionar con la vacuna oral, por lo que no se deben administrar hasta 7 días después de la vacunación, y este plazo se amplia a 10 días para el proguanil. La vacuna parenteral no se recomienda en <2 años de edad, porque la respuesta inmunitaria es débil o inexistente. Hay que advertir a los viajeros que la vacuna no es un sustituto de las normas recomendadas para la prevención de las enfermedades relacionadas con las bebidas y comida.

- En lactantes menores de 6 meses que viajen a zonas de baja renta con saneamiento escaso, si no la han recibido previamente, valorar administrar la vacuna de rotavirus.
- Antimeningocócica: debe considerarse en niños que viajen a países de: África, dentro del «cinturón meningítico subsahariano», Oriente Medio y sudeste asiático, que periódicamente sufren brotes causados por meningococos de los grupos A, C o, más recientemente, W135. La vacuna tetravalente, que incluye los serotipos A-C-Y-W135, está sobre todo indicada ante viajes a Niger y Burkina-Faso, así como a otros países del África subsahariana. Se administran por vía i.m. La revacunación se realiza, si persiste el riesgo, en: niños menores de 4 años, 2-3 años, y para niños de más de 4 años y adultos, cinco años después de la primera dosis. Se puede administrar a partir de los 3 meses de vida (incluida en Calendario vacunal 2020, a los 12 meses y a los 12 años, dependiendo de la comunidad).
- Rabia: debe considerarse en los niños que vivirán durante más de un mes en regiones donde pueden entrar en contacto con animales rabiosos. La serie de 2 dosis puede administrarse como inyección intradérmica o intramuscular, dependiendo del producto de vacuna que se administre. Se puede administrar a partir de los 12 meses de vida.
- Se recomienda una prueba cutánea para la tuberculosis (PPD) a aquellos niños y personas adultas que piensen residir y trabajar en países de baja renta.
- Vacuna BCG: la OMS recomienda la vacunación con BCG, de forma sistemática y precoz, en los países de alta prevalencia de tuberculosis. En niños con PPD negativa que vayan a hacer estancias largas en países prevalentes, se tendrá que valorar la vacunación con BCG, al existir un gran número de casos de tuberculosis, especialmente entre la población joven, una elevada transmisión de la infección y una alta tasa de meningitis tuberculosa en los niños de menos de 5 años. La vacuna tiene un efecto protector fundamentalmente contra la meningitis y la tuberculosis miliar. Recomendada en niños <12 meses, que vayan a residir en zonas de alta prevalencia de la infección, aunque en ocasiones debe administrarse a la llegada al país de origen.
- Diarrea del viajero: en los países con prevalencia de casos provocados por *E. coli* enterotoxigénico (ETEC), la nueva vacuna oral anticolérica Dukoral ofrece protección en un número significativo de casos, a través de un mecanismo de inmunidad cruzada. Puede indicarse a partir de los 2 años de edad.
- Encefalitis centroeuropea (primavero-estival, encefalitis por mordedura de garrapata): es una enfermedad producida por un arbovirus, transmitida al hombre por la picadura de garrapatas o por el consumo de derivados lácteos no higienizados de animales infectados. La vacuna es inactivada y está indicada en niños que van a permanecer en zonas rurales o forestales de los países centroeuropeos y Rusia. El riesgo es mayor entre los meses de abril a agosto.
- Encefalitis japonesa: se transmite por mosquitos. Supone un riesgo potencial en Asia, países adyacentes a la antigua Unión Soviética y subcontinente indio. Debe ofrecerse a los niños que pasarán, como mínimo, un mes en regiones endémicas durante la estación de la transmisión, especialmente si pretenden residir en áreas agrícolas y rurales. No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes.

En los niños inmigrantes o hijos de inmigrantes que se desplazan con relativa frecuencia a su país de origen, por períodos de tiempo largos para conocer y visitar a sus familiares, es importante recordar:

- Vacuna BCG: aunque proporciona baja y variable protección contra la infección tuberculosa, reduce la incidencia de meningitis tuberculosa y constituye una protección real contra la lepra. Si no se trata de un lactante, se deberá practicar la prueba de PPD antes de su administración.
- Vacuna contra la fiebre amarilla: si el niño tiene más de 9 meses.
- Vacuna contra la hepatitis A: en niños mayores de 12 meses de edad, ya que la prevalencia de esta enfermedad es mucho más elevada en los países de baja renta.
- Vacuna antimeningocócica tetravalente, si se viaja al cinturón del meningococo, en el África subsahariana, zona amazónica de Brasil o Arabia Saudí (La Meca), si no la han recibido en nuestro país. Actualmente, incluida en el Calendario vacunal (a los 12 meses y a los 12 años dependiendo de la comunidad autónoma).
- Vacuna anti-fiebre tifoidea IM a los mayores de tres años que viajan a países de baja renta.

Se debe recomendar la quimioprofilaxis y otras medidas de control para la malaria en todo niño inmigrante que se desplace a una zona endémica, junto a otros consejos al niño viajero.

En la vacunación del niño viajero, la población más vulnerable y que a más riesgos va a estar expuesta, es el grupo formado por los hijos de inmigrantes que viajan a conocer a su familia al país de origen.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de la autora.

1.* American Academy of Pediatrics. Medical Evaluation for Infectious Diseases for Internationally, Adopted, Refugee, and Immigrant Children. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 194-6.

2. Borrás E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardeñosa N, Nebot M, et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). Vaccine. 2007; 25: 3240-43.

3. Bretón JR, Aymerich P, Navarro A, Talón S, Ruiz J, Graullera M, et al. Immigrants vaccination coverage at the Emergency Department of a Spanish hospital. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases-ESPID. Graz (Austria); 2008.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel. Atlanta: CDC; 2009.

5.* Cilleruelo MJ, Bretón R. Vacunación en niños inmigrantes y adoptados. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012, 5ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. p. 233-40.

6.* Ferrara P, Zenzeri L, Fabrizio GC, Gatto A, Liberatore P, Gargiullo L, et al. Second Generation immigrant children: health prevention for a new population in terms of vaccination coverage and health assessment. Minerva Pediatr. 2016; 68: 121-6.

7.* Fumadó V. Valoración inicial del niño inmigrante. Pediatr Integral. 2013; XVII(10): 713-21.

8. Marin M, Patel M, Oberste S, Pallansch MA. Guidance for assessment of poliovirus vaccination status and vaccination of children who have received poliovirus vaccine outside the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66: 23-5.

9. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. Arch Dis Child. 2007; 92: 446-52.

10. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2013; 62: 1-34.

11. Miller LC, Chan W, Tirella LG, Perrin E. Outcomes of children adopted from Eastern Europe. International Journal of Behavior & Development; 2009. p. 33.

12. Murray T, Groth E, Weitzman C, Cappello M. Epidemiology and management of infectious diseases in international adoptees. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 510-20.

13.* Nyangoma EN, Olson CK, Benoit SR, Bos J, Debolt C, Kay M, et al. Measles outbreak associated with adopted children from China--Missouri, Minnesota, and Washington, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63: 301-4.

14. Poethko-Müller C, Ellert U, Kuhnert R, Neuhauser H, Schlaud M, Schenk L. Vaccination coverage against measles in German-born and foreign-born children and identification of unvaccinated subgroups in Germany. Vaccine. 2009; 27: 2563-69.

15.* Seery T, Boswell H, Lara A. Caring for refugee children. Pediatr Rev. 2015; 36: 323-8.

16. Staat MA, Stadler LP, Donauer S, Trehan I, Rice M, Salisbury S. Serologic testing to verify the immune status of internationally adopted children against vaccine preventable diseases. Vaccine. 2010; 28: 7947-55.

17. Su Q, Zhang Y, Ma Y, Zheng X, Han T, Li F, et al. Measles imported to the United States by children adopted from China. Pediatrics. 2015; 135: e1032-7.

18. Staat MA. Infectious diseases in refugee and internationally adopted children. Eds. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases, 3rd edition. Elsevier, Philadelphia. 2008. Chap. 4.

19. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 55 (RR-15). Persons vaccinated outside the United States, including internationally adopted children; 2006. p. 33-5. Disponible en: www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5515.pdf.

Enlaces de interés

- https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/.
- http://www.aepap.org.
- http://www.cdc.gov/travel.
- Centers for Disease Control and Prevention. International adoption. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home.
- Centers for Disease Control and Prevention. Immigrant and Refugee Health. Current Immunization Schedules. Disponible en: https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/overseas/overseas-guidelines.html.
- Centers for Disease Control and Prevention. New Vaccination Criteria for U.S. Immigration: Frequently Asked Questions (FAQs). Disponible en: https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/laws-regulations.html.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ixiaro-epar-product-information_es.pdf

Caso clínico

Niña adoptada de Vietnam de 2 años y 2 meses de edad, que acude por primera vez al pediatra. Adoptada hace tres semanas, hace 10 días que está en nuestro país.

Antecedentes

Abandonada en la puerta del orfanato, con el cordón umbilical colgando. Peso en ese momento: 2.750 g; longitud: 48 cm. Ha vivido en orfanato hasta que la recogieron sus padres adoptivos. Aporta informe escueto que no menciona antecedentes de interés, solo neumonía a los 14 meses que precisó ingreso de tres días en el hospital por necesidad de oxígeno, tratada con ceftriaxona. Serologías de HIV, hepatitis B y hepatitis C: negativas. A los 19 meses, estudio de CMV por serología con: IgG: positiva; ALT: 52; AST: 61. Resto de analítica sin alteraciones, hemograma normal sin anemia. Calendario vacunal que consta de: BCG, 3 dosis de DTP + polio, 3 dosis de hepatitis B y 1 dosis de sarampión.

Examen físico

Buen estado general, palidez de piel, no de mucosas, lesiones antiguas de rascado, cicatriz en deltoides que podría corresponder a BCG, sin adenopatías, auscultación cardiorespiratoria normal con tonos rítmicos, ventila bien, abdomen blando y depresible, sin masas y sin hepatoesplenomegalia. Relación peso y talla en -2Ds, crecimiento armónico.

Tras la valoración, procedemos a realizar el protocolo de niño adoptado recién llegado y elaboramos un plan de vacunación, acorde con los resultados y la edad de la niña.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunación en niño inmigrante, refugiado, adoptado y niño viajero

38. En la vacunación de un niño inmigrante de 6 años, que aporta un calendario bien documentado con las siguientes vacunas: 3 dosis de hepatitis B, 4 dosis de DTP + polio, 3 dosis Hib, 2 dosis de triple vírica, 3 dosis de antineumococo, ¿qué VACUNAS administrarías?

a. Ninguna, porque está bien vacunado.
b. Meningitis C o tetravalente, varicela, hepatitis A y, recomendaría, meningitis b.
c. Repetiría todas las vacunas.
d. Meningitis C o tetravalente, varicela, hepatitis A y papiloma virus.
e. Meningitis C o tetravalente, triple vírica y hepatitis A.

39. Los niños inmigrantes cuando viajan a su país de procedencia o al de sus padres, ¿deberían recibir alguna vacuna ADICIONAL?

a. No, no es necesario.
b. Solo quimioprofilaxis para la malaria.
c. Solo la vacuna de hepatitis A, si no la han recibido.
d. Siempre fiebre amarilla, independiente de la edad que tengan.
e. Deben recibir un consejo al viajero y adecuar las vacunas a la edad, las vacunas recibidas y en relación al viaje que van a realizar.

40. Respecto a la vacuna BCG, señale la respuesta CORRECTA:

a. La OMS recomienda la vacunación con BCG, de forma sistemática y precoz, en los países de alta prevalencia de tuberculosis.
b. En niños con PPD positivo que vayan a hacer estancias largas en países prevalentes, se tendrá que valorar la vacunación con BCG.
c. La vacuna protege al 99,5% de la infección tuberculosa pulmonar.
d. La vacuna no protege a la población infantil menor de tres años, de la meningitis tuberculosa y de la tuberculosis miliar.
e. No está recomendada en niños <12 meses que vayan a residir en zonas de alta prevalencia de la infección.

41. En los campos de refugiados, la mayoría de población carece de documentación sobre las vacunas de sus hijos, por su fácil transmisibilidad, la enfermedad infecciosa para la cual es PRIORITARIO vacunar en estas condiciones es:

a. Hepatitis B.
b. Hepatitis A y B.
c. Ninguna.
d. Sarampión, administraremos la vacuna triple vírica.
e. Todas.

42. En la vacunación del niño viajero, la población más VULNERABLE es:

a. Los adolescentes por su falta de previsión.
b. Los hijos de inmigrantes que viajan a conocer a sus familiares.
c. Las familias que viajan de vacaciones para realizar un safari.
d. Los escolares por su movilidad.
e. Todos tienen el mismo riesgo.

Caso clínico

43. En la exploración de la niña procedente de Vietnam, hemos detectado cicatriz/escara en el deltoides, supuestamente debido a la BCG, ¿cuál es nuestra ACTITUD?

a. Repetimos la vacuna, porque no estamos seguros.
b. No estudiamos la posibilidad de contacto con la tuberculosis, porque tiene cicatriz de haber recibido la vacuna.
c. Estudiamos la posibilidad de contacto con la tuberculosis, porque la BCG no excluye la posibilidad de tuberculosis ni de Infección latente.
d. Administramos un recuerdo.
e. Ninguna de las anteriores.

44. En el protocolo del niño adoptado realizado a la niña procedente de Vietnam, obtenemos un resultado Ags VHB positivo, ¿cuál es vuestra ACTITUD respecto a la vacunación de la hepatitis B?

a. Vacunar inmediatamente de la hepatitis B.
b. Administrar un recuerdo de la vacuna de la hepatitis B.
c. Completar estudio de la hepatitis B, con: Anticore, Age, carga viral y transaminasas.
d. Repetir la analítica, ya que debe ser un error, porque la niña había recibido 3 dosis de vacuna de la hepatitis B.
e. No vacunaría contra ninguna hepatitis.

45. Si, finalmente, consideramos que la niña está infectada por el virus de la hepatitis B, ¿cuál es nuestra ACTITUD respecto a las vacunas?

a. Administrar todas las que sean necesarias para su edad y, con especial énfasis, en la administración de la vacuna de la hepatitis A, para evitar esta infección y proteger el hígado.
b. No administraremos ninguna vacuna.
c. Administraremos todas las adecuadas para su edad, excepto hepatitis A y B.
d. Administraremos todas, excepto la triple vírica que está contraindicada.
e. La vacuna de la hepatitis A no se debe administrar por riesgo hepático.

Vacunación en situaciones especiales: posexposición, embarazadas y prematuros

F.A. Moraga-Llop*, M. Campins Martí**

*Pediatra. Vicepresidente primero de la Asociación Española de Vacunología. Barcelona. **Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen

Las situaciones especiales de vacunación en el niño y en el adolescente abarcan diferentes condiciones, en las que las recomendaciones y las pautas de vacunación pueden ser distintas a las del calendario de vacunaciones sistemáticas, por lo que se deben adaptar a cada una de estas circunstancias. En este artículo, se revisan la vacunación tras la exposición a enfermedades inmunoprevenibles y la inmunización durante el embarazo y del recién nacido prematuro, en especial, el de menos de 32 semanas de gestación, que son tres situaciones de gran interés en la práctica clínica. En la posexposición, hay que considerar que ocasionalmente la vacunación debe complementarse con la quimioprofilaxis; la inmunoprofilaxis pasiva debe hacerse a veces, junto con la administración de la vacuna y, en ocasiones, la sustituye cuando la vacunación está contraindicada. La situación del embarazo se incluye, desde 2018, en el calendario común a lo largo de toda la vida como vacunación prenatal, y la del prematuro se ha actualizado en el documento *Vacunación en prematuros*, elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en 2019.

Abstract

Special situations of immunization in children and adolescents include different conditions where vaccination recommendations and schedules may differ from those of the routine vaccination and should be adapted to each of these circumstances. This article reviews vaccination following exposure to vaccine-preventable diseases, immunization during pregnancy and that of premature infants, especially for those below 32 weeks of gestation. These three situations are of great interest in the clinical practice. Vaccination should occasionally be supplemented by chemoprophylaxis or passive immunoprophylaxis in post-exposure situations. Since 2018, pregnancy has been included in the immunization calendar as prenatal vaccination. Also, the immunization schedule of the premature infant has been updated by the Vaccination Programme and Registry of Ministry of Health in 2019.

Palabras clave: Vacunas; Inmunización; Profilaxis posexposición; Embarazo; Prematuros.

Key words: *Vaccines; Immunization; Post-exposure prophylaxis; Pregnancy; Premature infants.*

Vacunación posexposición

La vacunación como profilaxis posexposición, se debe asociar, a veces, a quimioprofilaxis o inmunoprofilaxis pasiva.

La exposición o el contacto con una persona afecta de una enfermedad transmisible es un motivo frecuente de consulta en la práctica diaria. Las vacunas, las inmunoglobulinas o ambas a la vez, son efectivas en la profilaxis posexposición de personas susceptibles, en caso de posible contagio de algunas infecciones inmunoprevenibles[1]. Las enfermedades para las que se ha demostrado la efectividad de la vacunación como: profilaxis posexposición, sola o asociada con antiinfecciosos (quimioprofilaxis), o con inmunoglobulinas (inmunoprofilaxis pasiva)[2], son las siguientes:

- Hepatitis víricas: hepatitis A y hepatitis B.
- Enfermedades exantemáticas: sarampión, rubeola y varicela.
- Enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis* y por *Haemophilus influenzae* tipo b.
- Otras infecciones: tétanos, tosferina, rabia, difteria, gripe, parotiditis y poliomielitis.

Hepatitis A

La profilaxis tras la exposición[3-5], si esta se ha producido en las últimas 2 semanas, está indicada en las siguientes circunstancias:

- Convivientes domiciliarios, contactos sexuales y usuarios de drogas que sean susceptibles.
- Guarderías:
  - Los asistentes al centro (niños y trabajadores susceptibles), si se han producido uno o más casos de hepatitis A. En los centros donde no hay niños incontinentes, la profilaxis se restringirá a

las personas de la misma clase del caso índice.
- Los asistentes al centro (niños y trabajadores susceptibles), si se han producido dos o más casos de hepatitis A en los contactos domiciliarios de los niños de la guardería. En los centros donde no hay niños incontinentes, la profilaxis se restringirá a las personas de la misma clase del caso índice.
- Los asistentes al centro (niños y trabajadores susceptibles) y los contactos domiciliarios susceptibles, si hay casos de hepatitis A en tres o más familias de los niños del centro.

- Brote de fuente común:
  - Los manipuladores susceptibles del mismo establecimiento del caso índice.
  - Los consumidores susceptibles de alimentos manipulados por el caso índice, si la investigación epidemiológica indica riesgo de transmisión en un ámbito cerrado (escuela, hospital, cuartel...).
  - Contactos escolares o laborales: solamente se hará en los contactos estrechos en caso de un brote.
  - Personal sanitario: el cumplimiento riguroso de la higiene de manos antes y después del contacto con el paciente, y la aplicación de las precauciones estándar, son las medidas de prevención más eficaces en esta situación. Solo se indicará la profilaxis en los contactos estrechos en caso de un brote.

Pauta

El uso de la vacuna para la profilaxis posexposición tiene ventajas sobre la inmunoglobulina: inducción de inmunidad activa, mayor duración de la protección y mayor aceptación. La profilaxis se realizará tan pronto como sea posible, pues no se ha establecido la efectividad de la inmunoglobulina ni de la vacuna cuando se administran más de 2 semanas después de la exposición.

La pauta recomendada depende de la edad del contacto y de sus antecedentes:

- Niños menores de 12 meses: inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular (0,02 ml/kg).
- Personas sanas a partir de 12 meses y hasta 40 años de edad: una dosis de vacuna monovalente.

Tabla I. Profilaxis posexposición al virus de la hepatitis A

– Con vacuna antihepatitis A: • Contactos inmunocompetentes de 1 a 40 años
– Con inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular: • Contactos <1 año • Contactos inmunocompetentes >40 años* • Contactos inmunodeficientes* • Contactos con hepatopatía crónica* • Contactos en quienes la vacuna está contraindicada

**Coadministración de una dosis de vacuna monovalente de hepatitis A en lugares anatómicos diferentes.*

- Personas mayores de 40 años y en situaciones especiales (Tabla I): hay que administrar inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular (0,02 ml/kg) y una dosis de vacuna monovalente. En estos casos, la efectividad de la vacuna no puede asegurarse al no estar documentada, por lo que se coadministra inmunoglobulina.
- Personas en las que la vacuna está contraindicada: inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular (0,02 ml/kg).

Observaciones

- En los casos en que se ha utilizado la vacuna de hepatitis A en la profilaxis posexposición, se recomienda administrar una segunda dosis con un intervalo de 6-12 meses, para completar la inmunización. Desde 2014, en algunos países de América del Sur, se han iniciado programas de vacunación infantil universal con dosis única, con buenos resultados, pero se necesitan más datos para poder establecer la protección a largo plazo después de una dosis única[6].
- No se aconseja hacer un cribado serológico prevacunación a los contactos, si ello supone retrasar el inicio de la profilaxis. La serología posvacunal solo se debe realizar a personas para las que podría estar indicada la revacunación, como pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otras personas inmunodeprimidas, aunque se dispone de datos limitados para determinar la necesidad de una dosis de refuerzo.
- Las personas, que cuando se produjo el contacto estaban en proceso de vacunación, pueden considerarse inmunes si han recibido la primera dosis en un plazo de tiempo igual o superior a 15 días.
- En los brotes de hepatitis A de fuente común, no se recomienda administrar inmunoglobulina a los expuestos, cuando ya han aparecido los casos, por haber transcurrido más de 14 días desde la exposición, que es el periodo en que la inmunoglobulina se considera efectiva.

Hepatitis B

Hay que considerar cuatro tipos diferentes de exposición con el virus de la hepatitis B: perinatal, sexual, percutánea (pinchazo accidental) o cutaneomucosa (salpicadura), y domiciliaria[1].

Exposición perinatal

Si el recién nacido es hijo de madre AgHBs positivo, la profilaxis se debe realizar con una dosis de inmunoglobulina hiperinmune (0,5 ml) por vía intramuscular y la primera dosis de vacuna antihepatitis B, monovalente, en las primeras 12 horas de vida. La pauta se completará con tres dosis de vacuna hexavalente a los 2, 4 y 11 meses, siguiendo el calendario de vacunaciones sistemáticas. Entre 1 y 2 meses después de finalizar la vacunación, se hará una determinación serológica: si el AgHBs es negativo y los anti-HBs son ≥10 mIU/ml, el niño está protegido; pero si el título de anti-HBs es <10 mIU/ml, se deberá revacunar con una pauta completa de tres dosis (0, 1, 6 meses) con vacuna monovalente.

Si se desconoce el estado serológico de la madre, se debe administrar una dosis de vacuna monovalente de hepatitis B en las primeras 12 horas de vida y hacer una determinación materna urgente de AgHBs:

- En el recién nacido con peso <2.000 g: administrar inmunoglobulina hiperinmune (0,5 ml) en las primeras 12 horas de vida sin esperar el resultado de la serología materna y completar la vacunación con vacuna hexavalente (2, 4 y 11 meses), siguiendo el calendario de vacunaciones sistemáticas.

- En el recién nacido con peso ≥2.000 g podrá esperarse el resultado de la serología materna, y en caso de positividad, administrar inmunoglobulina hiperinmune (0,5 ml) lo antes posible y no más tarde de los primeros 7 días de vida, y completar la vacunación con vacuna hexavalente (2, 4 y 11 meses), siguiendo el calendario de vacunaciones sistemáticas.
- En ambas situaciones, se realizará control serológico posvacunal y seguimiento igual que en un recién nacido hijo de madre AgHBs positivo.

Si la serología materna es negativa, se administrará vacuna hexavalente (2, 4 y 11 meses), siguiendo el calendario de vacunaciones sistemáticas. En este caso, no se requiere control serológico posvacunal ni seguimiento.

Contacto sexual

A las personas susceptibles que hayan tenido contacto sexual sin protección con un portador del virus o con hepatitis B aguda, o en caso de abuso sexual, se les administrará una dosis de inmunoglobulina hiperinmune (0,06 ml/kg; dosis máxima: 5 ml), preferiblemente en las primeras 24 horas o dentro de un plazo máximo de 14 días después de la exposición, y se iniciará la vacunación según la pauta estándar (tres dosis: 0, 1 y 6 meses).

Exposición accidental percutánea o cutaneomucosa

En estos casos, deben considerarse dos situaciones:

- Las exposiciones que ocurren en el entorno sanitario: personal que sufre una exposición percutánea (pinchazo accidental) o cutaneomucosa (salpicadura) a sangre o secreciones de un paciente portador del virus de la hepatitis B o cuyo estado serológico se desconozca.
- Las exposiciones que afectan a la población general, en especial a los niños, producidas por agujas desechadas en lugares inadecuados (playas, jardines...).

La pauta que debe seguirse en estos casos, depende del estado vacunal de la persona expuesta y de si se conoce o no la respuesta a la vacuna. En la tabla II se detallan las recomendaciones en cada situación[1].

Contacto domiciliario

Si el contacto domiciliario, familiar o no, es un portador crónico del virus de la hepatitis B, debe vacunarse a todos los convivientes, con independencia de su edad.

Si el contacto padece hepatitis B aguda, solo hay que realizar profilaxis: en los menores de 12 meses no vacunados, en las personas que hayan compartido objetos que puedan estar contaminados con sangre de la persona enferma (maquinilla de afeitar, peine, cepillo de dientes...) y en los contactos sexuales. La profilaxis consiste en una dosis de inmunoglobulina hiperinmune (0,06 ml/kg; dosis mínima: 0,5 ml; dosis máxima: 5 ml) e iniciar la vacunación (tres dosis: 0, 1, 6 meses).

Sarampión

Las vacunas del sarampión y la varicela, como profilaxis posexposición de los contactos susceptibles, se deben administrar lo antes posible, dentro de las 72 horas tras la exposición.

La profilaxis tras la exposición al sarampión mediante la vacunación, es eficaz si se realiza en las primeras 72 horas desde el contacto. Entre 4 y 6 días después del contacto, se utilizará inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular[2]. El tipo de profilaxis recomendada varía en función de la edad de la persona expuesta y de su estado inmunitario.

Pauta

La pauta recomendada es la siguiente:

- Niños de edad ≥6 meses y adultos susceptibles, si han transcurrido menos de 72 horas desde el contacto: dos dosis de vacuna triple vírica administradas con un intervalo de 1 mes; si estuviesen vacunados previamente con una dosis, se administrará una segunda. Los niños de 6 a 11 meses deberán revacunarse cuando tengan 12 meses, con una pauta de dos dosis.
- Niños de edad ≥6 meses y adultos susceptibles, si han transcurrido entre 72 horas y 6 días desde el contacto: una dosis de inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular (0,50 ml/kg; dosis máxima: 15 ml).
- Lactantes menores de 6 meses, hijos de madres susceptibles y lactantes de 28 o menos semanas de gestación, aunque la madre sea inmune: una dosis de inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular (0,25 ml/kg; si bien, algunos autores recomiendan 0,50 ml/kg por la disminución de las concentraciones de anticuerpos frente al sarampión en los preparados de inmunoglobulina polivalente; dosis máxima: 15 ml).
- Embarazadas susceptibles durante los 6 días después del contacto: una dosis de inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular (0,50 ml/kg; dosis máxima: 15 ml).
- Personas inmunodeprimidas, incluso las que están vacunadas, durante los 6 días después del contacto: una dosis de inmunoglobulina poliva-

Tabla II. Profilaxis tras la exposición accidental al virus de la hepatitis B

Estado vacunal del expuesto	*Profilaxis según infección en la persona fuente*		
	AgHBs +	***AgHBs –***	***AgHBs desconocido***
No vacunado	IGHB (1 dosis) + vacuna (3 dosis)	Vacuna (3 dosis)	IGHB (1 dosis) + vacuna (3 dosis)
Vacunado	Cuantificar anti-HBs: – ≥10 mUI/ml: ninguna – <10 mUI/ml: IGHB (1 dosis) + vacuna (1 dosis)*	Ninguna	Ninguna

IGHB (Inmunoglobulina hiperinmune hepatitis B). Dosis: 0,06 ml/kg, por vía intramuscular.
**A los 1-2 meses, determinar anti-HBs: si < 10 mUI/ml, continuar vacunación (2 dosis restantes).*

lente por vía intramuscular (0,50 ml/kg; dosis máxima: 15 ml). En casos graves, se puede utilizar inmunoglobulina polivalente por vía intravenosa (400 mg/kg).

Rubeola

La vacunación como profilaxis posexposición no se ha demostrado que sea efectiva, pero en caso de no haberse contagiado, previene de contactos posteriores; se administrará una dosis de vacuna triple vírica. La inmunoglobulina polivalente no está recomendada en ninguna situación de profilaxis, ya que no previene la viremia.

Varicela

La profilaxis posexposición de los contactos susceptibles se realizará mediante vacunación con dos dosis, tan pronto como sea posible, dentro de los 3 días siguientes a la exposición (hasta 5 días puede modificar el curso de la infección). Si la vacuna está contraindicada, se administrará inmunoglobulina polivalente por vía intramuscular o intravenosa (la hiperinmune no está comercializada en España y es de difícil obtención) tan pronto como sea posible, dentro de los 10 días posteriores al contacto[2,7-9].

En los niños a partir de 12 meses de edad y en los adolescentes y adultos susceptibles, es preferible la inmunización activa como medida de profilaxis. Las fichas técnicas de las dos especialidades de vacuna antivaricela monovalente permiten la administración a partir de los 9 meses de edad bajo circunstancias especiales.

La profilaxis posexposición está indicada en los siguientes casos:

- Recién nacidos cuya madre haya iniciado la varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, o entre 7 días antes y 7 días después del parto, según algunas guías.
- Lactantes pretérmino de 28 semanas o menos de gestación, o con un peso al nacimiento ≤1.000 g, hospitalizados, con independencia del estado inmunitario de la madre.
- Lactantes pretérmino de 28 semanas o más de gestación hospitalizados cuya madre sea susceptible.
- Pacientes inmunocomprometidos.
- Embarazadas susceptibles.
- Adolescentes y adultos susceptibles.

Pauta

La pauta vacunal indicada es de dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 1 mes. En los casos en que la vacunación esté contraindicada (embarazadas, pacientes inmunocomprometidos y recién nacidos), deberá administrarse inmunoglobulina polivalente (intravenosa 200-400 mg/kg o intramuscular 0,6-1,2 ml/kg; dosis máxima: 20 ml)[8].

Enfermedad meningocócica invasiva

Los contactos de un caso de enfermedad meningocócica invasiva deben recibir quimioprofilaxis, preferentemente en las primeras 24 horas tras el diagnóstico del caso, y la vacuna al conocerse el serogrupo.

Los contactos estrechos o cercanos de un caso de enfermedad invasiva por *N. meningitidis* recibirán quimioprofilaxis tan pronto como sea posible (preferentemente en las primeras 24 horas tras el diagnóstico del caso índice), con independencia de su estado vacunal frente al meningococo. Una vez conocido el serogrupo, si es A, C, W o Y, se administrará la vacuna conjugada tetravalente a los contactos y, al caso índice, si no están vacunados; en caso de haber recibido la vacuna, se completará la pauta de vacunación o se administrará una dosis de recuerdo si fuera necesaria. También hay que considerar la vacunación en situaciones de brote por alguno de estos cuatro serogrupos, siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias. En el caso del serogrupo B, las autoridades sanitarias limitan su indicación a situaciones de brote[10].

Se consideran contactos estrechos, los niños y los adultos, especialmente los menores de 2 años, que hayan estado en contacto íntimo con el enfermo durante los 7 días anteriores al inicio de la enfermedad, y si no han transcurrido más de 14 días desde la exposición, en las situaciones siguientes:

- Los convivientes en el mismo domicilio (contactos domiciliarios).
- Los contactos de la guardería; no se admitirán nuevos asistentes hasta que haya finalizado la quimioprofilaxis.
- Los contactos cercanos y frecuentes en la escuela. Se incluyen en este grupo: los vecinos más próximos de la clase y del comedor, y los compañeros de juegos. Si aparece un segundo caso en la misma aula, se realizará a toda la clase, pero no a todo el colegio. La profilaxis debe extenderse a toda la escuela, si aparecen tres o más casos que pertenecen, al menos, a dos clases diferentes y con un intervalo máximo de 1 mes entre el primero y el último caso.
- Las personas que hayan estado expuestas o hayan tenido contacto con las secreciones nasofaríngeas del paciente. El personal sanitario que atiende a un paciente con enfermedad meningocócica no tiene un riesgo elevado de contraer la enfermedad a menos que entre en contacto directo con sus secreciones nasofaríngeas, como: al efectuar una aspiración de estas, realizar respiración boca-boca o boca-nariz, o hacer una intubación sin protección, únicas situaciones en que la quimioprofilaxis está indicada en el personal sanitario.
- Los pasajeros de un avión que permanecieron 8 horas o más sentados al lado, o en asientos cercanos de un caso.
- El enfermo, al ser dado de alta del hospital, solo cuando se ha tratado con penicilina, tratamiento apenas utilizado en nuestro medio por las resistencias antibióticas del meningococo.
- Las autoridades sanitarias valorarán los contactos que hayan tenido lugar como resultado de otras actividades.

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b

La vacunación, como complemento de la quimioprofilaxis, está indicada en los siguientes casos de contacto con un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b:

- Contactos domiciliarios: se vacunará a todos los niños menores de 5 años no inmunizados con anterioridad o incorrectamente vacunados.
- Contactos de la guardería: se recomienda proceder a la inmunización de los niños no vacunados o incompletamente vacunados.

Tétanos

En la tabla III, se indican las pautas de profilaxis según el tipo de herida (limpia o potencialmente tetanígena) y el estado de vacunación del paciente[1,11].

Tosferina

Las indicaciones de la vacuna frente a la tosferina, como profilaxis posexposición junto con la quimioprofilaxis, son las siguientes:

- Niños menores de 7 años no vacunados o incompletamente vacunados según su edad: iniciar la vacunación o completar las dosis restantes.
- Niños menores de 7 años que hayan recibido la tercera dosis hace más de 3 años: una dosis de recuerdo.
- Niños que hayan recibido la segunda dosis hace más de 6 meses: administrar la tercera dosis.
- Niños a partir de 7 años, adolescentes y adultos: una dosis de recuerdo.

La comercialización de vacunas acelulares de la tosferina de baja carga antigénica (Tdpa) permite actualmente la prevención de esta enfermedad en los adolescentes y los adultos. Estas vacunas pueden utilizarse a partir de los 4 años de edad en lugar de la DTPa, que no está disponible en España.

Rabia

Después de una exposición de riesgo siempre debe valorarse la profilaxis de la rabia, con independencia del tiempo transcurrido.

La transmisión de la rabia se produce cuando el virus atraviesa la piel o las mucosas a través de las heridas producidas por la mordedura de un animal terrestre enfermo (rabia terrestre) o de murciélagos (rabia aérea), o cuando la saliva contamina una herida preexistente (por lamido o mordedura). El contacto con sangre, orina o heces de un animal con rabia no implica ningún riesgo y no es, por tanto, indicación de profilaxis.

Pauta

La profilaxis después de una exposición, depende del antecedente vacunal de la persona expuesta[12,13]. El plazo de tiempo de seguridad para administrar la profilaxis no está bien establecido. En el hombre, el periodo medio de incubación de la rabia oscila entre 3 y 8 semanas, aunque se han descrito casos en que se ha prolongado hasta 6 años o más. Por tanto, aunque en las exposiciones de alto riesgo (mordedura, arañazo, contaminación de piel no intacta o de mucosas con saliva) el inicio de la profilaxis debe ser inmediato, su administración se recomienda siempre, sea cual sea el tiempo transcurrido desde la exposición hasta la valoración clínica del paciente. En las heridas por mordedura de animales se recomienda una cuidadosa limpieza y antisepsia de la herida, y además, realizar profilaxis antibiótica por el riesgo de sobreinfección bacteriana.

Las personas no vacunadas previamente y que hayan sufrido una exposición de alto riesgo, deben recibir inmunoglobulina hiperinmune (20 UI/kg), que se infiltrará alrededor de la herida, y en caso de corresponder a mucho volumen, el resto se administrará por vía intramuscular en una zona anatómica distante a la de la aplicación de la vacuna. La inmunoglobulina no debe administrarse después de 7 días de iniciada la vacunación, ya que podría interferir con la acción de esta.

Tabla III. Profilaxis antitetánica de las heridas

Situación de vacunación	*Herida limpia*[1]	*Herida tetanígena*[2]	
	Vacuna Td	*Vacuna Td*	*IgT*[3]
No vacunado, < 3 dosis, o situación desconocida	1 dosis (completar la pauta de vacunación)	1 dosis (completar la pauta de vacunación)	1 dosis en un lugar diferente de administración
3 o 4 dosis	No necesaria (1 dosis si hace >10 años desde la última dosis)	No necesaria (1 dosis si hace >5 años desde la última dosis)	Solo en heridas de alto riesgo[4]
5 o más dosis	No necesaria	No necesaria (si hace >10 años de la última dosis, valorar la aplicación de 1 única dosis adicional en función del tipo de herida)	Solo en heridas de alto riesgo[4]

1) **Heridas limpias:** las no incluidas en el apartado siguiente. No precisan IgT.

2) **Heridas tetanígenas:** heridas o quemaduras con un importante grado de tejido desvitalizado, herida punzante (particularmente donde ha habido contacto con suelo o estiércol), las contaminadas con cuerpo extraño, lesiones cutáneas ulceradas crónicas (especialmente en diabéticos), fracturas con herida, mordeduras, congelación, aquellas que requieran intervención quirúrgica y que esta se retrasa más de 6 horas, y aquellas que se presenten en pacientes que tienen sepsis.

3) **IgT:** inmunoglobulina antitetánica. Se administrará en lugar separado de la vacuna. En general, se administra una única dosis de 250 UI por vía intramuscular. Si han transcurrido más de 24 horas, en personas con más de 90 kg de peso, en heridas con alto riesgo de contaminación o en caso de quemaduras, fracturas o heridas infectadas, se administrará una dosis de 500 UI. La protección que induce es inmediata, pero con una duración máxima de 4 semanas.

4) **Heridas de alto riesgo:** aquellas heridas tetanígenas contaminadas con gran cantidad de material que puede contener esporas y/o que presenten grandes zonas de tejido desvitalizado. En inmunodeprimidos (incluidos VIH) y usuarios de drogas por vía parenteral, se administrará una dosis de IgT en caso de heridas tetanígenas, independientemente del estado de vacunación.

El esquema vacunal en la profilaxis posexposición es el siguiente:

- No vacunados previamente: cuatro dosis de vacuna por vía intramuscular en el deltoides (0, 3, 7 y 14-28 días). En las personas con alguna alteración de la inmunidad, se administrarán cinco dosis (0, 3, 7, 14 y 28 días). La inmunoglobulina hiperinmune se administrará el día 0 y nunca después del séptimo día de iniciada la vacunación.
- Vacunados previamente: esquema vacunal de dos dosis por vía intramuscular (0 y 3 días), si está bien documentada, la vacunación completa previa o la existencia de concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes consideradas como protectoras. En caso contrario, deberá aplicarse un esquema vacunal de cuatro dosis, igual que el señalado en el apartado anterior. La inmunización previa no elimina la necesidad de realizar un tratamiento adecuado de la herida y de administrar profilaxis posexposición en caso de exposición de riesgo; únicamente evita tener que usar inmunoglobulina hiperinmune, excepto en los inmunodeprimidos graves.

Difteria

La vacunación de los contactos de un caso de difteria, junto con la quimioprofilaxis, está indicada en las siguientes personas:

- Contactos no vacunados o con estado vacunal desconocido: pauta de tres dosis (0, 1, 6 meses).
- Contactos vacunados de forma incompleta: completar las tres dosis de la primovacunación.
- Contactos vacunados, pero que recibieron la última dosis de vacuna hace 5 años o más: una dosis de recuerdo.

Gripe

La vacunación antigripal es efectiva como profilaxis posexposición para el control de brotes de gripe en instituciones cerradas y en contactos de alto riesgo. La quimioprofilaxis con antivirales debe considerarse solo como una medida adyuvante a la vacunación en las personas de alto riesgo. La administración concomitante de antivirales (zanamivir y oseltamivir) y vacuna antigripal no interfiere en la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se utilizará preferentemente la vacuna inactivada tetravalente.

Parotiditis

La vacunación como profilaxis posexposición no se ha demostrado que sea efectiva, pero en caso de no haberse contagiado, previene de contactos posteriores; se administrarán dos dosis de vacuna triple vírica con un intervalo de 1 mes. Si el contacto estuviese vacunado previamente con una dosis, se administrará una segunda. La inmunoglobulina polivalente no está recomendada en ninguna situación de profilaxis, ya que no previene la viremia.

Las autoridades sanitarias pueden recomendar una tercera dosis de vacuna triple vírica en los contactos previamente vacunados con dos dosis que consideren de alto riesgo en el contexto de un brote. En los Estados Unidos, se señaló en el calendario de 2018 que, en situaciones de brote de parotiditis, la autoridad sanitaria podía decidir implementar una tercera dosis de vacuna triple vírica[14]. En España, algunas comunidades autónomas aconsejan que las personas entre 25 y 35 años que fueron vacunados con una dosis de la cepa Rubini, reciban una tercera dosis de vacuna triple vírica (con la cepa Jeryl-Lynn).

Poliomielitis

En situaciones excepcionales de brote, las autoridades sanitarias podrían recomendar la vacunación de las personas de la zona: una dosis de recuerdo de vacuna antipoliomielítica en los niños y adultos ya vacunados, o una pauta de tres dosis en los no vacunados (0, 4, 8 semanas).

Vacunación durante el embarazo

La vacunación materna frente a la tosferina es la estrategia más efectiva para proteger al lactante en los primeros meses de vida y evitar cuadros de tosferina maligna.

El embarazo y los primeros meses de vida del lactante, hasta que se ha iniciado la primovacunación, son periodos de la vida de especial vulnerabilidad para muchas infecciones, algunas de ellas inmunoprevenibles. La vacunación durante el embarazo o inmunización materna es una estrategia altamente efectiva para prevenir algunas de estas infecciones en la madre y en el hijo, en especial durante los primeros 2 meses en que el lactante no puede vacunarse[1].

Los objetivos de la inmunización materna son los siguientes:

- Proteger a la mujer de determinadas enfermedades a las que esté expuesta, en particular de aquellas que se asocian a un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, por las alteraciones inmunitarias que se producen durante este periodo.
- Proteger al lactante durante los primeros meses de vida, cuando todavía no ha podido iniciar o completar la primovacunación, mediante la transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto; esta es selectiva para las IgG y se inicia en la semana 17 de gestación.
- Disminuir la probabilidad de que la mujer contraiga la infección y pueda contagiar al recién nacido o al lactante en los primeros meses de vida.

La vacunación de una mujer gestante siempre debe estar regida por el principio de precaución, teniendo en cuenta los siguientes aspectos: la valoración de la relación riesgo-beneficio, tanto para la madre como para el feto, y la probabilidad de exposición a la infección. La clasificación de las vacunas según su uso en el embarazo, se muestra en la tabla IV.

El calendario de vacunación aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en septiembre de 2018, incluye la vacunación prenatal o vacunación de la embarazada por primera vez. Indica una dosis de vacuna frente a la tosferina entre las semanas 27 y 36 de gestación (preferentemente entre las semanas 27 y 28), y en temporada de gripe, se vacunará a las embarazadas en cualquier trimestre de la gestación[15,16].

Vacunación antigripal

La vacunación antigripal durante el embarazo, reduce el riesgo de hospitalizaciones por complicaciones de la gripe en la gestante y en los lactantes, durante los primeros meses de vida.

La infección por el virus de la gripe durante la gestación se asocia a un mayor riesgo de complicaciones cardiopulmonares y de hospitalización en especial,

Tabla IV. Vacunas y embarazo

Vacunas sistemáticas
- Gripe inactivada
- Tosferina (Tdpa)

Vacunas no sistemáticas
No contraindicadas, pero se valorará su indicación según la relación beneficio-riesgo
- Cólera oral inactivada
- Encefalitis centroeuropea
- Encefalitis japonesa
- *Haemophilus influenzae* tipo b
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Meningocócicas
- Neumocócicas
- Poliomielitis parenteral
- Rabia
- Tifoidea parenteral
- Virus del papiloma humano

Vacunas contraindicadas
- BCG
- Fiebre amarilla (solo está indicada en brotes o en zonas de alta endemicidad)
- Gripe intranasal
- Herpes zóster
- Poliomielitis oral
- Tifoidea oral
- Triple vírica
- Varicela

durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Además, las gestantes que padecen una enfermedad crónica, como asma o diabetes, tienen más riesgo de ser hospitalizadas a causa de la gripe que las sanas. También, se han descrito daños en el feto, como retraso de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y mayor riesgo de aborto espontáneo y de muerte fetal. Por estos motivos, la vacunación antigripal está indicada en todas las gestantes y en aquellas que lo estarán durante la temporada gripal, independientemente del trimestre de embarazo. Un beneficio adicional de la vacunación antigripal en la embarazada es la protección del recién nacido y del lactante durante los primeros 6 meses de vida.

Todas las evidencias científicas disponibles justifican la vacunación antigripal en las gestantes. La Organización Mundial de la Salud establece un orden de prioridad en los grupos con indicación de vacunación, que encabeza el grupo de «Embarazadas en cualquier etapa del embarazo».

Vacunación contra la tosferina

El padecimiento de la tosferina durante la gestación no se asocia con un mayor riesgo de complicaciones para la madre ni para el feto. No obstante, en la reemergencia de la tosferina ocurrida en los últimos 25 años, se ha producido un cambio del patrón epidemiológico respecto a la edad de presentación de la enfermedad. En la actualidad, la tosferina presenta una distribución bipolar, pues afecta a los lactantes menores de 3 meses, que aún no han iniciado o completado la primovacunación, y a los adolescentes y adultos. Estos últimos suelen presentar formas clínicas leves, pero los lactantes menores de 3 meses son el grupo más vulnerable, con altas tasas de complicaciones y de mortalidad.

La vacunación es la mejor medida de prevención, pero la inmunidad que confieren, tanto la infección natural como la vacunación, tiene una duración limitada. La inmunización de la embarazada se plantea actualmente como la estrategia de vacunación más efectiva y eficiente para proteger a los lactantes que no han iniciado la primovacunación[17]. La vacuna es segura y no hay evidencia de un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el embarazo[18]. La vacunación de la gestante tiene la ventaja de proporcionar protección al recién nacido mediante la transmisión de anticuerpos maternos. Entre las semanas 33 y 35, las concentraciones de anticuerpos maternos se igualan a los fetales y, en la semana 40, las concentraciones fetales son superiores a las maternas. Un aspecto que debe considerarse, es la posible interferencia entre los anticuerpos maternos y los antígenos correspondientes cuya respuesta inmunitaria pueden inhibir. Este fenómeno *(immunological blunting)* se observa, tanto tras la infección natural como con la primovacunación del lactante, aunque el efecto varía de forma importante según las diferentes vacunas y los estudios publicados. Su relevancia clínica se desconoce, pero en los países que disponen de programas de inmunización materna bien establecidos, no se ha observado un impacto negativo en la protección de los lactantes frente a la tosferina.

Pauta

Se administrará una dosis de vacuna Tdpa en cada embarazo, independientemente del intervalo de tiempo transcurrido desde la dosis previa. Las mujeres no vacunadas previamente frente al tétanos, con estado vacunal desconocido o con vacunación incompleta, deben iniciar o completar la primovacunación usando la vacuna Tdpa en una de las dosis, preferiblemente la que coincida con el último trimestre[19].

El mejor momento del embarazo para la administración de la vacuna ha sido objeto de varios trabajos y de cambios en las recomendaciones, pero se establece entre las semanas 27 y 32 de gestación. En España, se recomienda entre la 27 y 36 semanas de gestación, preferentemente entre las semanas 27 y 28[15,16]. Se podría ampliar hasta la semana 36, porque parece que la transferencia de anticuerpos es más importante, pero existe el riesgo de que se presente un parto prematuro. Si es necesario, puede administrarse a partir de la semana 20. En el Reino Unido, se indica desde la semana 16, pero se aconseja vacunar a partir de la semana 20, que es cuando se hace la ecografía morfológica. A partir de esta edad gestacional, se debe valorar la vacunación en las mujeres con alto riesgo de parto prematuro.

En España, la Comisión de Salud Pública aprobó la recomendación de vacunar frente a la tosferina durante el embarazo en junio de 2015, aunque desde 2014, ya se había implementado en algunas comunidades autónomas (Cataluña fue la primera en implantarla, en febrero de 2014). El programa ha tenido una gran acogida y se han alcanzado coberturas vacunales de alrededor del 80%, con una efectividad superior al 90%.

Observaciones

- Las vacunas atenuadas están contraindicadas en el embarazo, excepto en situaciones de alto riesgo de exposición; siempre se debe valorar la relación riesgo-beneficio.
- Durante el puerperio y la lactancia materna se pueden administrar todas las vacunas, a excepción de la fiebre amarilla, cuando el lactante es menor de 9 meses. Si el riesgo de fiebre amarilla es elevado y está indicada la vacunación materna, deberá suspen-

derse la lactancia materna durante las 2 semanas posteriores a la vacunación.
- La administración de vacunas atenuadas a los convivientes de una embarazada no requieren precauciones especiales.

Futuro de la inmunización de la embarazada

El número de enfermedades que pueden prevenirse durante el embarazo se incrementará gracias a las vacunas que se están desarrollando frente a otras infecciones, como las causadas por: virus respiratorio sincitial, estreptococo del grupo B, virus herpes simple, citomegalovirus, virus zika y malaria.

Vacunación en el prematuro

El prematuro debe iniciar las vacunaciones a la misma edad cronológica que el recién nacido a término.

La vacunación del lactante prematuro siempre ha sido objeto de un capítulo en los manuales de vacunas, dentro de una sección dedicada a las vacunaciones en situaciones especiales o de especial riesgo. En España, el Comité de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP), en su *Manual de Vacunas en Pediatría,* se ha ocupado de este tema desde su primera edición de 1996.

Por otra parte, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el 4 de diciembre de 2019 el documento *Vacunación en prematuros,* elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en el que se revisa la evidencia sobre las estrategias vacunales, los esquemas de vacunación y la seguridad de las vacunas en este grupo de población[20].

La población de recién nacidos prematuros, es decir, los nacidos antes de la semana 37 de gestación, en aumento en los últimos años, tiene mayor riesgo de sufrir ciertas infecciones (gripe, tosferina, virus respiratorio sincitial, enfermedad neumocócica invasiva, rotavirus), sobre todo, los prematuros extremos (<28 semanas de gestación), y este riesgo perdura hasta los 24 meses de edad. La mayor vulnerabilidad del prematuro a la infección está ligada fundamentalmente a la inmadurez de su sistema inmunitario (innato y adquirido), que puede considerarse como un estado de inmunodepresión funcional.

Recomendaciones para la vacunación del prematuro

En el documento *Vacunación en prematuros,* de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, se han incorporado la vacuna del rotavirus para los prematuros de <32 semanas de gestación, a partir de las 6-8 semanas, y la vacuna antigripal estacional a partir de los 6 meses, hasta los 2 años de edad. Las dos vacunas están financiadas por el Sistema Nacional de Salud al ser vacunas sistemáticas en el prematuro[20]. Según el documento, tras la revisión del riesgo de tosferina, hepatitis B, enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b y neumococo en prematuros, así como por la respuesta de esta población a la vacunación, no parece necesario modificar la actual pauta 2+1 que se utiliza para las vacunas hexavalente y antineumocócica en los lactantes nacidos a término. También se mantendrá la pauta 1+1 para la vacuna contra el meningococo a los 4 y 12 meses de edad. La protección comunitaria generada por las altas coberturas de vacunación infantil apoya esta recomendación.

Las características más destacadas de la vacunación del prematuro y de interés en la práctica clínica, se resumen en los siguientes apartados[21,22].

Recomendaciones generales de la vacunación

El lactante prematuro debe ser vacunado a la misma edad que el lactante a término, es decir, a partir de los 2 meses, de acuerdo con la edad cronológica (posnatal o extrauterina), independientemente de la edad gestacional y del peso al nacimiento, y salvo situaciones excepcionales, no se debe retrasar la edad de vacunación. En los pacientes ingresados tampoco hay que retrasar el inicio de las vacunaciones, que se realizará en la unidad de neonatología, siempre que la situación clínica sea estable. Se considera que un prematuro está estable cuando se encuentra en fase de crecimiento sostenido, sin necesidad de ventilación mecánica ni terapia corticosteroidea, y no presenta infecciones graves ni alteraciones: metabólicas, renales, respiratorias o cardiovasculares significativas. Se debe considerar la vacunación cuando, al menos, lleve 7 días sin pausas de apnea ni otros episodios cardiorrespiratorios. En los pacientes con situación inestable, se recomienda la vacunación 72 horas antes del alta hospitalaria (nunca el mismo día del alta).

La dosis de vacuna y el intervalo entre las dosis son los mismos que para el lactante a término. Las vacunas deben inyectarse en el tercio medio de la cara anterolateral externa del muslo y se recomienda usar agujas cortas. La vacuna combinada hexavalente ha facilitado la vacunación del prematuro al disminuir el número de pinchazos; con esta vacuna se han realizado diversos ensayos clínicos que han demostrado su seguridad, inmunogenicidad y posibilidad de coadministración con otras vacunas (neumococo y meningococo) en este grupo de población.

Seguridad e inmunogenicidad de las vacunas

Las reacciones adversas son similares en cuanto a frecuencia e intensidad a las de los lactantes a término. Las apneas, desaturaciones y bradicardias durante las 72 horas siguientes a la vacunación son más frecuentes en los grandes prematuros (<28 semanas y peso <1.500 g), por lo que se deben monitorizar durante las 72 horas posteriores, al igual que en los pacientes con antecedentes de estos eventos.

La respuesta inmunitaria a las vacunas de los nacidos pretérmino puede ser inferior a la de los nacidos a término, sobre todo, en aquellos con una edad gestacional <28 semanas o con peso <1.500 g. Esto probablemente se debe a una respuesta de linfocitos Th1 reducida y un desequilibrio Th1/Th2. Sin embargo, en general, se alcanzan concentraciones protectoras de anticuerpos frente a todos los antígenos vacunales al completar la primovacunación. Si bien, la mayoría de los estudios publicados se han realizado con pautas de vacunación 3+1 (para las vacunas hexavalente y antineumocócica), los países con esquemas 2+1 no han comunicado diferencias en la efectividad vacunal según la edad gestacional. Los datos disponibles sugieren que, a partir del segundo año de vida, se adquiere una memoria inmunitaria adecuada y se logra una buena protección,

similar a la observada en los nacidos a término.

Sin embargo, en las fichas técnicas de las vacunas hexavalente y antineumocócica, se sigue recomendando la pauta 3+1, al igual que en algunas comunidades autónomas y en otros países, en lugar de la 2+1 indicada en el documento del Ministerio de Sanidad. La información que acompaña a la única vacuna hexavalente con datos en prematuros (Infanrix Hexa®) indica la pauta 3+1. Las otras dos vacunas hexavalentes tienen muy pocos datos o ninguno en prematuros, pero en las dos especialidades se especifica que podría observarse una respuesta inmunitaria menor y que se desconoce el grado de protección clínica.

En la ficha técnica de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (Prevenar®13), se indica que la serie recomendada de inmunización en prematuros consta de cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria consiste en tres dosis; la primera se administra a los 2 meses, con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. La primera dosis puede administrarse desde las 6 semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.

Vacuna frente al rotavirus

Las vacunas frente al rotavirus y antigripal están incluidas en el calendario del prematuro.

La vacunación frente al rotavirus en niños prematuros, ha mostrado unos resultados de eficacia y seguridad similares a los comunicados en niños a término, y los datos existentes sugieren un riesgo muy bajo de diseminación y de infección nosocomial cuando la vacunación se realiza durante el ingreso. Tras la vacunación, se tomarán las medidas estándar de prevención de transmisión del virus vacunal, sobre todo, en las primeras 2 semanas. Estas medidas se extremarán en caso de administración de la vacuna frente al rotavirus en unidades neonatales[23].

Para las vacunas frente al rotavirus, existe una edad gestacional mínima de aplicación que se indica en las fichas técnicas de las dos especialidades comercializadas: a partir de las 25 semanas de gestación para RotaTeq® y a partir de las 27 semanas para Rotarix®. La vacunación de los menores de 25 semanas de gestación queda fuera de las indicaciones según la ficha técnica. En estos pacientes puede considerarse la vacunación, siempre de forma consensuada con los padres, tras explicarles los beneficios y advertirles de que la indicación está fuera de ficha técnica.

Además, se tendrán en cuenta los siguientes datos en relación con la posología:

- RotaTeq®: la primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad y no más tarde de las 12 semanas. Se recomienda que la pauta de vacunación de tres dosis se complete a las 20-22 semanas de edad, pero si es necesario la tercera dosis, se puede administrar hasta las 32 semanas.
- Rotarix®: la primera dosis debe administrarse a partir de las 6 semanas de edad. La pauta de vacunación debe finalizar preferentemente antes de las 16 semanas de edad y siempre antes de las 24 semanas.

Vacuna antigripal

Estos niños tienen mayor riesgo de complicaciones, hospitalizaciones y mortalidad por infecciones debidas al virus de la gripe, especialmente aquellos con complicaciones asociadas a la prematuridad, como enfermedad pulmonar crónica o trastornos neurológicos. Se utilizará una vacuna inactivada tetravalente. La edad mínima de aplicación es de 6 meses, la dosis es 0,5 ml y en la primera temporada deben administrarse dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas (en las temporadas siguientes, se continuará con una dosis). La vacunación antigripal del entorno del prematuro es fundamental[1].

Vacunación de la embarazada, de convivientes y del personal sanitario para proteger al prematuro

La vacunación de la embarazada frente a la tosferina es la estrategia más efectiva para evitar la tosferina grave en los lactantes menores de 2-3 meses, ya que su vacunación no se inicia hasta los 2 meses de edad. Con las recomendaciones actuales de vacunar a la embarazada entre las semanas 27 y 32 de gestación, muchos prematuros no pueden beneficiarse de esta medida. Por este motivo, algunos países han establecido estrategias de vacunación más temprana (entre las semanas 20 y 32). En las embarazadas con alto riesgo de parto prematuro y clínicamente estables, se valorará la vacunación a partir de la semana 20.

La vacunación antigripal se debe realizar en cualquier trimestre del embarazo, si coincide con la temporada gripal, y no solo protege al lactante durante los primeros 6 meses de vida, sino también a la embarazada que pertenece a un grupo de riesgo de la gripe.

Si la embarazada no se hubiese vacunado contra la tosferina y la gripe, se recomienda hacerlo en el puerperio inmediato, aunque entonces su efectividad en el lactante es mucho menor.

La completa inmunización de las personas convivientes y del personal sanitario es fundamental para proteger al prematuro. Además, los dos grupos se deberán vacunar cada año frente a la gripe y, cada 10 años, frente a la tosferina (en forma de Tdpa)[1].

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1.** Campins Martí M, Valle T-Figueras JM. Vacunación del niño y adolescente en situaciones especiales. Pediatr Integral. 2015; 19: 717.e1-8.

2.** Moreno D, Moraga F. Inmunoglobulinas: indicaciones, dosificación y seguridad. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012. Madrid: Exlibris; 2012. p. 547-61.

3.** Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf.

4.* Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, Moore KL, Doshani M, Kamili S, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020; 69: 1-38.

5.* The Green Book. Hepatitis A. London: Public Health England; 2013. p. 143-60. Disponible en: https://assets.publishing.

service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263309/Green_Book_Chapter_17_v2_0.pdf.

6.* Dutra Souto F, de Brito W, Fernandes C. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. Vaccine. 2019; 37: 771-5.

7.* Maranich AM, Rajnik M. Varicella-specific immunoglobulin G titers in commercial intravenous immunoglobulin preparations. Pediatrics. 2009; 124: e484-8.

8.** Oliveras M, Moraga FA. Las inmunoglobulinas en la profilaxis de la varicela. An Pediatr (Barc). 2000; 52: 71-2.

9.* The Green Book. Varicella. London: Public Health England; 2018. p. 421-42. Disponible en: http://allcatsrgrey.org.uk/wp/wpfb-file/green_book_chapter_34_v3_0-pdf.

10.*** Agència de Salut Pública de Catalunya. Manual de vacunacions de Catalunya. Edició 2020. Disponible en: https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/00manual_de_vacunacions/Manual-de-vacunacions.pdf.

11.* Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2017.pdf.

12.** Centers for Disease Control and Prevention. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2010; 59(RR-02): 1-9.

13.* World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2018; 93: 201-20. Disponible a: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1.

14.* Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a third dose of mumps virus–containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. MMWR Recomm Rep. 2018; 67: 33-8.

15.*** Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.

16.** Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf.

17.*** Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. Lancet. 2014; 384: 1521-8.

18.* Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. BMJ. 2014; 349: g4219.

19.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62: 131-5.

20.** Grupo de trabajo vacunación en prematuros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en prematuros. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion Prematuros.pdf.

21.* Limia Sánchez A, Navarro Alonso JA, Urbiztondo Perdices LC, Moreno Pérez D, Taboada Rodríguez JA, Arteagoitia Axpe JM, et al. Vacunación en prematuros. Recomendaciones oficiales en España. Vacunas. 2020; 21: 1-3.

22.** Salamanca de la Cueva I. Vacunación del prematuro. ¿Existen diferencias respecto al recién nacido a término? En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. Vacunas 2019. Madrid: Undergraf; 2019. p. 25-42.

23.** Álvarez Aldeán J, Ares Segura S, Díaz González C, Montesdeoca Melián A, García Sánchez R, Boix Alonso H, et al.; Sociedad Española de Neonatología (SEN-Neo) y Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Recomendaciones para la vacunación frente al ROTAvirus de los recién nacidos PREMaturos (ROTAPREM). An Pediatr (Barc). 2019; 91: 205.e1-7.

Bibliografía recomendada

– Abu-Raya B, Maertens K, Edwards KM, Omer SB, Englund JA, FlanaganKL, et al. Global perspectives on immunization during pregnancy and priorities for future research and development: an international consensus statement. Front Immunol. 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01282.

– American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editores. Red Book 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itaska, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.

– Campins Martí M. Inmunización materna. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. Vacunas 2018. Madrid: Undergraf; 2018. p. 243-60.

– Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación profiláctica posexposición. Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; 2018. Consultado el 19 de agosto de 2020. Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-9.

– Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunación de niños prematuros. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2020. Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-10.

Caso clínico

Niña de 7 años que en un viaje a Tailandia con sus padres, durante una excursión hace 5 días, fue mordida en la mano por un mono cuando intentaba darle comida. La herida no tiene signos de infección y la niña está correctamente vacunada según el calendario oficial.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunación en situaciones especiales: posexposición, embarazadas y prematuros

46. Además de administrar inmunoglobulina hiperinmune, ¿qué PAUTA vacunal frente a la hepatitis B indicaría en un prematuro de 1.800 g, hijo de madre con serología desconocida para el virus de la hepatitis B?

a. 0, 2, 4 y 11 meses.
b. 2, 4 y 6 meses.
c. La vacuna de la hepatitis B está contraindicada en niños con peso inferior a 2.000 g.
d. 0, 1, 2 y 12 meses.
e. 0, 1, 2 y 6 meses.

47. ¿Qué PROFILAXIS antitetánica indicaría a un adolescente de 12 años que ha sufrido un pinchazo accidental con un clavo en la calle, si ya está vacunado con cuatro dosis de vacuna antitetánica (la última hace 7 años)?

a. No precisa profilaxis antitetánica.
b. Requiere una dosis de vacuna antitetánica (Td/Tdpa).
c. Requiere una dosis de vacuna antitetánica (Td/Tdpa) y una dosis de inmunoglobulina antitetánica.
d. Solo requiere inmunoglobulina antitetánica.
e. Cuatro dosis de vacuna antitetánica (Td/Tdpa) administradas por vía intramuscular.

48. La vacunación frente a la tosferina en una gestante puede REALIZARSE:

a. A partir del segundo trimestre del embarazo.
b. A partir de la semana 20 de la gestación.
c. En cualquier momento del embarazo.
d. La vacuna de la tosferina solo está indicada en las gestantes no vacunadas en la infancia.
e. La vacuna de la tosferina está contraindicada en el embarazo.

49. ¿Cuál de las siguientes vacunas está CONTRAINDICADA siempre en una gestante?

a. Antigripal parenteral.
b. Antitetánica.
c. Fiebre amarilla.
d. Triple vírica.
e. Hepatitis A.

50. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es CIERTA en relación con la vacunación frente al rotavirus del prematuro?

a. Se puede vacunar a un prematuro de 24 semanas de gestación, pero nunca en la unidad neonatal de un hospital.
b. Se puede vacunar a un prematuro de 26 semanas de gestación, pero nunca en la unidad neonatal de un hospital.
c. Se puede vacunar a un prematuro de 24 semanas de gestación en la unidad neonatal de un hospital.
d. Se puede vacunar a un prematuro de 26 semanas de gestación en la unidad neonatal de un hospital.
e. Todas las afirmaciones anteriores son falsas.

Caso clínico

51. ¿Qué CONDUCTA hay que seguir en esta paciente?

a. Solo requiere una correcta desinfección de la herida.
b. Desinfección de la herida, profilaxis antitetánica y profilaxis antibiótica.
c. Desinfección de la herida, profilaxis antirrábica (inmunoglobulina antirrábica y vacuna antirrábica) y profilaxis antibiótica.
d. Desinfección de la herida, profilaxis antitetánica e inmunoglobulina antirrábica.
e. Desinfección de la herida y vacunación antirrábica.

52. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es CIERTA respecto a la inmunoglobulina hiperinmune antirrábica?

a. Se administra por vía intramuscular a dosis de 30 UI/kg.
b. Se administra por vía intramuscular a dosis de 40 UI/kg.
c. Se infiltra alrededor de la herida a dosis de 40 UI/kg.
d. Se infiltra alrededor de la herida y, en caso de que haya mucho volumen de líquido, el resto se administra por vía intramuscular, a dosis de 20 UI/kg.
e. Se administra por vía intravenosa.

53. ¿Cuál es la pauta de vacunación RECOMENDADA en la profilaxis posexposición antirrábica?

a. 0, 3, 7, 14 y 21 días.
b. 0 y 3 días.
c. 0, 3 y 7 días.
d. 3, 7 y 14 días.
e. 0, 3, 7 y 14 días.

Vacunación en niños con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplantes

M. Campins Martí*, F.A. Moraga-Llop**

*Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona.
**Pediatra. Vicepresidente primero de la Asociación Española de Vacunología. Barcelona

Resumen

Los niños y adolescentes con enfermedades crónicas, los inmunodeprimidos y aquellos sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido tienen un mayor riesgo de infecciones, por lo que se deben adaptar sus calendarios de vacunación, añadiendo aquellas inmunizaciones indicadas por su patología de base.

Las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas de polisacáridos no plantean problemas de seguridad en estos pacientes, y la vacunación antineumocócica y antigripal están especialmente recomendadas. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en todas las situaciones de inmunosupresión, se deben administrar antes de las 4 semanas previas al inicio de la inmunosupresión o esperar 1-3 meses después de finalizar el tratamiento.

El calendario vacunal de los pacientes con asplenia anatómica o funcional incluye: vacunaciones frente al neumococo con pauta secuencial (VNC13 + VNP23), *Haemophilus influenzae* tipo b, meningocócicas B y tetravalente ACWY conjugada, y antigripal.

Los pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos deben reiniciar el calendario vacunal completo después del trasplante. La vacunación frente al neumococo y la gripe puede realizarse a los 3 meses después del trasplante, el resto de vacunas inactivadas a partir de los 6 meses, y las vacunas atenuadas hasta los 24 meses del trasplante.

La vacunación precoz pre-trasplante de órgano sólido es fundamental para garantizar una adecuada respuesta inmune.

Abstract

Children with chronic diseases, the immunosuppressed, and those who undergo a haemopoietic stem cell or solid organ transplant are at higher risk of infections, so their vaccination schedules should be adapted by adding those immunizations indicated by their underlying pathology.

Inactivated vaccines, toxoids, and polysaccharide vaccines do not pose safety concerns in these patients. Pneumococcal and influenza vaccination are especially recommended. Live vaccines are contraindicated in all immunosuppression conditions, they should be administered before 4 weeks prior to the start of immunosuppression or waiting 1-3 months after the end of the treatment.

The immunization schedule for patients with anatomical or functional asplenia includes vaccines against pneumococcus with a sequential schedule (PCV13 + PNCV23), Haemophilus influenzae type b, meningococcal B and tetravalent ACWY conjugated, and influenza. Patients who have received a HSCT should restart the full vaccination schedule after transplantation. Vaccination against pneumococcus and influenza can be done 3 months after transplantation, the rest of the inactivated vaccines from 6 months and the attenuated vaccines up to 24 months after transplantation.

Early solid organ transplantation vaccination is essential to guarantee a better immune response.

Palabras clave: Vacunación; Inmunosupresión; Trasplante progenitores hematopoyéticos; Trasplante órgano sólido; Pediatría.

Key words: *Vaccination; Immunosuppression; Haemopoietic stem cell transplant; Solid organ transplant; Children.*

Introducción

En los últimos años, se ha producido un importante aumento de la supervivencia de los niños y adolescentes con enfermedades crónicas y trastornos de la inmunidad, y de los sometidos a trasplantes de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido, que se asocia a un incremento de la susceptibilidad a las infecciones, muchas de ellas prevenibles por vacunas. Este hecho obliga a una adaptación de los calendarios de inmunizaciones sistemáticas a estos pacientes, que deben incluir no solo las vacunas recomendadas por edad, sino también aquellas indicadas por su enfermedad de base.

Algunas patologías o situaciones médicas pueden incrementar el riesgo de sufrir enfermedades inmunoprevenibles, por lo que los niños que las padecen, deben vacunarse de forma prioritaria. Además, estos pacientes pueden requerir vacunas adicionales a las administradas de forma sistemática a la población general, o puede ser necesaria la administración de un número de dosis mayor para mantener la protección a largo plazo.

No obstante, a pesar de que, en general, esta estrategia preventiva es aceptada de manera unánime por los comités nacionales e internacionales de expertos, las coberturas vacunales en niños con enfermedades de base o pertenecientes a grupos de riesgo son bajas.

En este capítulo, se presenta una actualización de las recomendaciones de vacunación de los niños con: enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido.

Vacunación de los pacientes con enfermedades crónicas

Los niños con enfermedades crónicas son susceptibles a algunas enfermedades inmunoprevenibles, tanto por su propia enfermedad de base, la peor evolución que pueden tener ante una infección o

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN MENORES Y ADOLESCENTES (<18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO

Calendario recomendado año 2020

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO									
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH <15% o nº CD4 <200/µl	Infección por VIH ≥15% o nº CD4 ≥200/µl	Asplenia, deficiencias complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónicas	Enfermedad hepática crónica	Fístula de LCR. Implante coclear	Prematuros*
Difteria, tétanos, tosferina	dTpa[a]	DTPa, dTpa o Td si susceptible o vacunación incompleta[b]								
Haemophilus influenzae b			Hib		Hib					
Sarampión, rubeola, parotiditis	Contraindicada			TV si susceptible[c]						
Hepatitis B			HB[d]			HB[e]		HB		
Hepatitis A			HA					HA		
Enfermedad meningocócica			MenACWY		MenACWY, MenB					
Varicela	Contraindicada			VVZ si susceptible[f]						
Virus del Papiloma Humano			VPH[g]							
Enfermedad neumocócica		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23[h]	VNC13+VNP23	
Rotavirus										Rotavirus[i]
Gripe	gripe	gripe anual								gripe anual[j]

[a] Se administrará la vacuna dTpa en cada embarazo, entre las semanas 27-36.
[b] Vacunar si susceptible o vacunación incompleta.
[c] Personas que no se hayan vacunado con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
[d] En caso de no responder a primera pauta de vacunación, se administrará vacuna tipo adulto (pauta 0, 1, 6 meses).
[e] Se utilizará vacuna de alta carga antigénica (20µg/0,5 ml) o específica para diálisis y prediálisis (si ≥15 años) en personas no vacunadas con anterioridad. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.
[f] Vacunar si no antecedentes de infección ni vacunación previa.
[g] Tanto hombres como mujeres (3 dosis).
[h] VNC13+VNP23 si cirrosis hepática.
[i] Lactantes nacidos entre la semanas 25-27 (según vacuna utilizada) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones. Vacunación según edad cronológica y siguiendo pautas autorizadas para cada vacuna.
[j] En prematuros de menos de 32 semanas de gestación, vacuna inactivada de gripe anual entre los 6 y los 24 meses de edad. Administrar 2 dosis 0,5 ml la primera vez que se vacune, con intervalo mínimo de 4 semanas. Vacunaciones posteriores, 1 dosis.
* *Resto de vacunación en prematuros se realizará según la edad cronológica siguiendo calendario de vacunación.*

Recomendación específica por patología o condición
Contraindicada
Recomendación general
No recomendada

Figura 1. Calendario vacunal en niños y adolescentes con condiciones de riesgo. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 2020.

Tabla I. Vacunas indicadas en pacientes con asplenia anatómica o funcional

Vacuna	*Edad*	*Pauta*	*Dosis de recuerdo*
Neumocócica (VNC13 y VNP23)	2-23 meses	- VNC13 (4 dosis: pauta 3 + 1 en <6 meses) y 1 dosis VNP23 a partir de los 2 años	VNP23 (5 años desde dosis anterior)
	2-6 años	- Pauta secuencial VNC13 + VNP23 (2 dosis VNC13 con un intervalo de 8 semanas y 1 dosis VNP23)	
	>6 años	- Pauta secuencial VNC13 + VNP23 (1 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas)	
Meningocócica conjugada ACWY	2-11 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas y una dosis a los 12-15 meses	A los 3 años en niños <7 años A los 5 años en niños >7 años
	12-23 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	
	≥2 años		
Meningocócica B	2-5 meses	- 3 dosis con un intervalo de 4 semanas	A los 12-15 meses
	6-11 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	Al 2.º año de vida
	12-23 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	A los 12-23 meses de la serie primaria
	2-10 años	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	No establecido
	>10 años	- 2 dosis con un intervalo de 4 semanas	
H. influenzae tipo b	<5 años	- Pauta según calendario sistemático	
	≥5 años	- 1 dosis	
Gripe	≥6 meses	- 1 dosis anual	

incluso los tratamientos que reciben y, por lo tanto, puede ser necesaria la readaptación de los programas de vacunación a las características del niño.

En los niños con enfermedades crónicas, son prioritarias las vacunas antineumocócica y antigripal.

El riesgo de padecer una infección neumocócica invasora es 2 veces mayor en niños con enfermedades crónicas que en niños sanos, y el riesgo de complicaciones de la gripe es de 2 a 4 veces superior, por lo que la vacunación antineumocócica y antigripal están especialmente recomendadas en estos pacientes[1,2].

En general, no existe ninguna contraindicación de vacunación en estos grupos de riesgo, por lo que deben recibir las vacunas sistemáticas recomendadas, además de las específicas según la patología. En la figura 1, se muestra el calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de 2020 para niños y adolescentes con diferentes enfermedades de base[3].

Es también importante asegurar la vacunación en los convivientes y cuidadores de los pacientes crónicos, en especial, frente a: sarampión, varicela y gripe[4].

Vacunación de pacientes con asplenia anatómica o funcional

Las personas con asplenia anatómica o funcional son más susceptibles a padecer infecciones bacterianas graves por microorganismos encapsulados y con una alta letalidad.

El bazo desempeña un papel importante en la defensa del huésped frente a la infección, al actuar como filtro de bacterias circulantes y de parásitos intracelulares, y facilitar la fagocitosis de bacterias capsuladas mediante su opsonización.

Las vacunas: antineumocócica (pauta secuencial), antimeningocócicas B y tetravalente conjugada, y frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, deben estar incluidas en el calendario para los pacientes con asplenia.

Las personas con asplenia anatómica o funcional son más susceptibles a padecer infecciones bacterianas graves, de letalidad elevada[5,6]. *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el agente causal más frecuente de sepsis y de meningitis en los pacientes con asplenia anatómica o funcional, a pesar de la disponibilidad de vacunas efectivas para la prevención de las formas invasoras de esta infección y de la profilaxis antibiótica sistemática. Entre el 50 y el 90% de los episodios de sepsis fulminante están ocasionados por este microorganismo y su letalidad es superior al 50%[7]. Por el contrario, el riesgo de sepsis y de meningitis por *H. influenzae* tipo b (6-8% del total) ha disminuido considerablemente en muchos países, gracias a la inmunización sistemática y a la reducción secundaria de la circulación de este microorganismo en la población. La frecuencia de infección por *Neisseria meningitidis* de alta gravedad no supera el 3-4%.

El riesgo de infección probablemente persiste durante toda la vida, y se estima una frecuencia de alrededor del 5%. La mayoría de las infecciones ocurren en los primeros 2 años después de la esplenectomía y, hasta un tercio, se manifiestan en los 5 años siguientes, aunque se

han descrito casos de sepsis fulminante hasta 20 años después[8,9]. Este riesgo es mayor en los pacientes con enfermedades de base hematológicas o inmunitarias que, en los casos secundarios a traumatismos, con cifras de incidencia según los diferentes estudios de 0,7 a 4 casos por 1.000 pacientes-año en los primeros, y de 0,3 a 2,7 por 1.000 pacientes-año en los segundos. En los pacientes con drepanocitosis, el riesgo es mayor y de aparición muy precoz (a partir de los 3 meses de vida); la incidencia de sepsis oscila entre 1,6 y 9,7 por 100 personas-año, dependiendo de la edad (5,8-8 en niños menores de 5 años, 1,1 en los de 5 a 9 años y 0,6 en los mayores de 10 años)[10,11].

En general, la asplenia *per se* no contraindica la administración de ninguna vacuna, tanto inactivada como atenuada. La reactogenicidad vacunal es comparable a la observada en personas sanas. Las vacunas indicadas en estos pacientes y las pautas de administración se muestran en la tabla I.

El momento más adecuado para la vacunación, en función del tipo de asplenia, es el siguiente[7]:

- Esplenectomía programada: se recomienda vacunar como mínimo 2 semanas antes de la cirugía. Si no se dispone de este tiempo, se procederá a la vacunación en cualquier momento antes de la cirugía.
- Esplenectomía urgente: se recomienda vacunar preferiblemente dentro de los 14 días de la intervención y siempre antes del alta hospitalaria.
- Esplenectomía o asplenia funcional en pacientes inmunodeprimidos*:* siempre que sea posible, se vacunará antes del inicio del tratamiento inmunosupresor. Si la vacunación se realiza durante el periodo en que el paciente está en tratamiento inmunosupresor, quimioterapia o radioterapia, se deberá revacunar a partir de 3 meses de finalizado el tratamiento.

Vacunación de pacientes inmunodeprimidos

Las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas de polisacáridos (conjugadas o de polisacáridos planos) se pueden administrar a los pacientes inmunodeprimidos.

Al considerar la inmunización del paciente inmunodeprimido, deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales:

1. La tolerabilidad y la seguridad de las vacunas.
2. La inmunogenicidad vacunal o respuesta inmunitaria inducida por las vacunas.

Las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas de polisacáridos (conjugadas o de polisacáridos planos) no plantean problemas de seguridad en el paciente inmunodeprimido, por lo que pueden administrarse siguiendo las mismas recomendaciones que en los niños sanos[7,12-14]. Sin embargo, como su efectividad puede ser más baja, se recomienda, siempre que sea posible, determinar la concentración de anticuerpos alcanzados tras la vacunación y complementar la inmunización con otras estrategias, como la vacunación de convivientes y del personal sanitario que atiende a estos pacientes. Siempre que sea factible, se recomienda administrar estas vacunas lo antes posible tras el diagnóstico de la enfermedad, y a poder ser como mínimo 2 semanas antes del inicio de la inmunosupresión. Si se administran durante el tratamiento inmunosupresor, habrá que revacunar al finalizarlo.

Las vacunas antigripal y antineumocócica (pauta secuencial VNC13 + VNP23, con un intervalo mínimo de 8 semanas) están especialmente indicadas (Fig. 1).

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas, en general, en las situaciones de inmunodepresión.

Las vacunas vivas atenuadas, tanto víricas como bacterianas, están contraindicadas en estos pacientes, ya que plantean problemas de seguridad por dos motivos:

1. La persistencia del agente vacunal en el organismo.
2. La posibilidad de que el microorganismo vacunal se comporte como patógeno en el paciente inmunodeprimido.

Las vacunas atenuadas deben administrarse como norma general 1 mes antes del inicio del tratamiento inmunosupresor o esperar 1-3 meses tras su finalización[7,12-15].

Niños que reciben fármacos inmunosupresores

Según el tipo de tratamiento inmunosupresor y su duración, las recomendaciones son las siguientes:

- *Corticoides:* se consideran inmunosupresoras: dosis ≥2 mg/kg/día de prednisona o equivalentes, o dosis totales >20 mg/día en niños con peso >10 kg, si la duración del tratamiento es superior a 2 semanas. En estos casos, están contraindicadas las vacunas atenuadas durante el tratamiento y hasta 1 mes de su finalización a estas dosis. Los tratamientos cortos (<2 semanas), las dosis más bajas, el tratamiento sustitutivo a dosis fisiológicas y los tratamientos tópicos, intraarticulares o en aerosol, no contraindican la administración de vacunas atenuadas.
- *Otros fármacos inmunosupresores y agentes biológicos:* están contraindicadas las vacunas atenuadas, independientemente del agente inmunosupresor y de las dosis administradas. Hay que vacunar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento o esperar hasta transcurridos 3 meses de su finalización. El intervalo debe ser de, al menos, 6 meses en caso de terapia con anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (etanercept, adalimumab, certolizumab pegolino, infliximab) o con anticuerpos contra las interleucinas (ustekinumab), y hasta de 12 meses para los anticuerpos contra los receptores de los linfocitos B (rituximab) (Tabla II).

Los pacientes que reciben: metotrexato a dosis ≤0,4 mg/kg/semana, azatioprina a dosis ≤3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis ≤1,5 mg/kg/día, tienen una inmunosupresión de bajo nivel; por lo que, en estos casos, no están contraindicadas las vacunas atenuadas.

Los convivientes de los niños inmunodeprimidos deben vacunarse de la gripe y se debe asegurar que son inmunes frente a la varicela y el sarampión. Hay que tener precauciones especiales con la vacuna frente al rotavirus en lactantes que conviven con niños inmunodeprimidos, y extremar las medidas higiénicas durante 7-10 días posteriores a la vacunación.

Tabla II. Intervalos para la administración de vacunas atenuadas en pacientes en tratamiento con agentes biológicos

Agente biológico		*Tiempo desde final tratamiento hasta vacunación*	*Tiempo desde vacunación hasta inicio tratamiento*
Antagonistas TNF-α	Etanercept	12 semanas	4 semanas
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas
	Golimumab	12 semanas	4 semanas
	Certolizumab	12 semanas	4 semanas
	Infliximab	12 semanas	4 semanas
Inhibidores unión CD28 a CD80/ CD86	Abatacept	12 semanas	4 semanas
Bloqueadores receptores IL-6	Tocilizumab	12 semanas	4 semanas
Anti-IL12/23	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas
Anti-IL-1	Anakinra	12 semanas	4 semanas
	Canakinumab	12 semanas	4 semanas
Anti-CD20	Rituximab	12 meses	4 semanas
Anti-BLyS	Belimumab	12 semanas	4 semanas
Anti-CD52	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas

Adaptada de[7]: *Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.*

Niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Las vacunas: antigripal, antineumocócica (pauta secuencial) y frente al VPH, están indicadas en el paciente con infección por el VIH.

Un grupo de riesgo especial son los niños con infección por el VIH. Además de las vacunas indicadas en el calendario de vacunación sistemático, en estos pacientes se recomienda: vacuna antigripal, antineumocócica (pauta secuencial VNC13 y VNP23) y vacuna frente al virus del papiloma humano nonavalente (en ambos sexos y siempre en pauta de 3 dosis)[7,13,14]. Además, las personas con VIH presentan mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva, por lo que se recomienda la vacuna conjugada tetravalente (Men ACWY) en lugar de la monovalente MenC, a los 2, 4, 12 meses y 12 años[16]. La vacuna triple vírica y la de la varicela pueden administrarse con seguridad en pacientes clínicamente estables y sin inmunosupresión grave (linfocitos CD4 >15%).

Niños con inmunodeficiencias primarias

La vacuna de la varicela está contraindicada en pacientes con defectos de la inmunidad celular, pero puede administrarse con seguridad en aquellos afectos de trastornos de la inmunidad humoral.

Las inmunodeficiencias primarias pueden clasificarse en diferentes grupos según la gravedad del defecto del sistema inmunitario y sus características en relación con las vacunaciones[7,13,14,17-19].

Inmunodeficiencias graves

- Inmunodeficiencia severa combinada y otras inmunodeficiencias combinadas.
- Síndrome de DiGeorge*.
- Síndrome de Wiskott Aldrich*.
- Ataxia telangiectasia*.
- Deficiencia de la adhesión de los leucocitos.
- Síndrome de hiper-IgM (deficiencia ligada a CD40).
- Candidiasis mucocutánea crónica (síndrome APECED *[Autoimmune Poly-Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy]*).
- Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job)*.
- Linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar.
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
- Inmunodeficiencia común variable*.

**El grado de inmunodeficiencia puede ser variable, por lo que las recomendaciones vacunales no son las mismas en todos los casos.*

En general, las vacunas atenuadas están contraindicadas, excepto en los casos más leves, en los que la administración de la vacuna triple vírica no se ha asociado a problemas de seguridad importantes. La vacuna de la varicela está contraindicada en personas con defectos de la inmunidad celular, pero puede administrarse con seguridad en aquellos afectos de trastornos de la inmunidad humoral (hipogammaglobulinemia, etc.); no obstante, hay que tener en cuenta que estas personas pueden estar en tratamiento con inmunoglobulinas y su efectividad puede ser menor.

Algunos autores cuestionan la inmunización activa en estos pacientes, en especial, en los que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, por su interferencia con la inmunogenicidad y la efectividad vacunales. Sin embargo, la mayoría de las vacunas inducen inmunidad humoral y celular, por lo que están indicadas incluso en pacientes con alteraciones importantes de la producción de anticuerpos.

Inmunodeficiencias moderadas

- Déficit de IgA o déficit de subclases de IgG.
- Defecto de producción de anticuerpos con vacunas específicas.

En estos casos, no se han descrito reacciones adversas graves tras la administración de vacunas atenuadas; por lo

que, en general, no están contraindicadas. No obstante, se recomienda una cuidadosa valoración del estado inmunitario del paciente antes de la vacunación. Las vacunas antineumocócica y antigripal están especialmente indicadas en estos casos.

Inmunodeficiencias inespecíficas

- Neutropenia crónica.
- Enfermedad granulomatosa crónica.
- Defectos del complemento.
- Otros defectos de la opsonización.

En estos pacientes, no existe ninguna contraindicación vacunal, incluso para las vacunas atenuadas, excepto en aquellos con enfermedad granulomatosa crónica, que no pueden recibir la vacuna BCG por el riesgo de BCG-itis diseminada. Se recomienda la administración de las vacunas: antineumocócica y antigripal, así como de las antimeningocócicas (B y tetravalente conjugada ACWY) y frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, en los pacientes con defectos del complemento (incluye niños en tratamiento con eculizumab)[20,21].

Inmunodeficiencias no definidas

- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones sin anomalías ni trastornos de la inmunidad definidos o demostrables mediante pruebas inmunológicas básicas.

No hay contraindicaciones vacunales específicas en este grupo de pacientes, por lo que deben recibir todas las vacunas indicadas según la edad, así como la antineumocócica y la antigripal.

Vacunación de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las vacunas atenuadas están contraindicadas durante los 24 meses posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos y siempre que exista enfermedad del injerto contra el huésped o el paciente esté recibiendo tratamiento inmunosupresor.

La vacuna combinada hexavalente está recomendada en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, con independencia de la edad.

Las personas que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden sufrir, en grado variable, pérdidas en la inmunidad humoral y celular frente a antígenos a los que habían sido previamente expuestos de forma natural (infección por microorganismos salvajes) o artificial (mediante vacunación). En el trasplante de progenitores hematopoyéticos, se sustituye el sistema inmunitario del paciente, debido a la eliminación casi completa de su inmunidad mediante un tratamiento de acondicionamiento. La inmunización de estos pacientes pretende corregir las deficiencias específicas surgidas como consecuencia del propio trasplante, así como conseguir un estatus vacunal correcto.

Las recomendaciones de vacunación para pacientes inmunodeprimidos no son aplicables en su totalidad a aquellos que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos y, por esto, se han desarrollado guías específicas para ellos. Su objetivo es alcanzar una respuesta inmunitaria óptima (mejor en relación con el tiempo transcurrido desde el trasplante), teniendo en cuenta la necesidad de protección en los momentos de mayor riesgo (primeros meses postrasplante).

Se han publicado guías nacionales e internacionales específicas para la vacunación de estos pacientes[22-25]. Estas recomendaciones no suelen distinguir entre: trasplante alogénico y autólogo, fuente de los progenitores hematopoyéticos (sangre periférica, médula o cordón umbilical), ni régimen de acondicionamiento recibido.

Las vacunas atenuadas están contraindicadas durante los 24 meses posteriores al trasplante y siempre que exista enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) o el paciente esté recibiendo tratamiento inmunosupresor. Las vacunas inactivadas y los toxoides no tienen contraindicaciones especiales. En general, se administrarán a partir de los 6 meses del trasplante, independien-

Tabla III. Calendario vacunal para pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

Vacunas	*Meses tras el trasplante*											*Intervalo mínimo entre dosis*
	≥3	≥4	≥5	≥6	≥7	≥8	≥12	≥13	≥14	≥18	≥24	
VNC13	1ª	2ª	3ª									1 mes
VNP23*							1ª					2 meses tras VNC
DTPa-VPI-Hib-HB (hexavalente)**				1ª	2ª	3ª				4ª		1 mes
Men ACWY							1ª			2ª		6 meses
Men B							1ª			2ª		1 mes
Gripe***				1ª								
Hepatitis A							1ª			2ª		6 meses
VPH****							1ª		2ª	3ª		
Triple vírica											1ª	2ª dosis intervalo de 1 mes
Varicela											1ª	2ª dosis intervalo de 1 mes

*Administrar a partir de los 2 años de edad. **Se recomienda utilizar vacuna hexavalente, independientemente de la edad.
***Puede administrarse a partir de los 3 meses del trasplante, si es temporada gripal. Niños menores de 9 años, administrar 2 dosis separadas 4 semanas. ****Niñas y mujeres hasta los 26 años. – Adaptada de referencia 7.

temente de la existencia de EICH o de tratamiento inmunosupresor.

Hay que considerar siempre la vacunación de los contactos familiares (convivientes) frente a la gripe, y asegurar la inmunidad frente al sarampión y la varicela, a ser posible antes del trasplante. En la tabla III, se muestra el calendario vacunal para pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Vacunación de pacientes receptores de trasplante de órgano sólido

En los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, se debe actualizar el calendario de vacunaciones recomendado antes de realizar el trasplante.

Las complicaciones infecciosas continúan siendo la causa principal, junto al rechazo de la morbilidad y la mortalidad después de un trasplante de órgano. Muchas de estas infecciones tienen un origen exógeno, incluidas las producidas por patógenos transmitidos por el órgano trasplantado, y otras se asocian a microorganismos endógenos. Las infecciones por neumococo, la gripe y la varicela son especialmente frecuentes en estos pacientes. La infección o la reactivación del virus de la hepatitis

Tabla IV. Protocolo de vacunación para niños sometidos a trasplante de órgano sólido

Vacuna	*Indicación pretrasplante*	*Indicación postrasplante*	*Revacunación*	*Comentarios*
Gripe	Sí	Sí	- Anual	- Niños <9 años, 2 dosis separadas 4 semanas la primera vez
Hepatitis B	Sí	Sí	- Si anti-HBs <10 UI/l (pauta completa) - 1 dosis de recuerdo en pacientes que respondieron a la vacunación	- Dosis según calendario sistemático en pacientes no inmunodeprimidos - En caso de inmunosupresión, valorar vacunación con vacuna de carga antigénica aumentada - Comprobar respuesta vacunal 1-2 meses después de última dosis
Hepatitis A	Sí	Sí	- No	
Meningocócicas conjugadas C/ ACWY	Sí	Sí	- Según calendario de vacunaciones sistemáticas	
DTPa/dTpa	Sí	Sí	- Según calendario de vacunaciones sistemáticas	
VNC13	Sí	Sí	- Según calendario de vacunaciones sistemáticas - Pauta secuencial (VNC + VNP23)	- El número de dosis depende de la edad del paciente
VNP23	Sí	Sí	- A los 3 años de la primera dosis en <9 años y a los 5 años en el resto	- A partir de los 2 años de edad
Antipoliomielítica inactivada	Sí	Sí	- Según el calendario de vacunaciones sistemáticas	
H. influenzae tipo b	Sí	Sí	- Según el calendario de vacunaciones sistemáticas	
Triple vírica	Sí	Contraindicada	- No	- Pauta vacunal: 2 dosis separadas 1 mes - Comprobar respuesta vacunal 1 mes después de la última dosis
Varicela	Sí	Contraindicada	- No	- Pauta vacunal: 2 dosis separadas 1 mes - Comprobar respuesta vacunal 1 mes después de la última dosis
Virus del papiloma humano	Sí	Sí	- No	- Pauta vacunal en inmunodeprimidas o mayores de 14 años: 3 dosis (0-2-6 meses)

Adaptada de referencia 7.

B durante los primeros meses postrasplante hepático, han sido y son otros de los problemas importantes que requieren enfoques preventivos mediante inmunoprofilaxis activa o pasiva.

La necesidad de vacunación de estos pacientes se justifica por la disminución de su capacidad de defensa inmunitaria asociada a su enfermedad de base y al tratamiento inmunosupresor que reciben, para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Los profesionales que atienden a estos pacientes, deben revisar de forma periódica la situación vacunal, así como los cambios en los calendarios recomendados, ya que algunos de estos pacientes no han seguido las pautas indicadas para su edad, por presentar enfermedades crónicas o por estar inmunodeprimidos.

En los últimos años, se han publicado guías y documentos de consenso sobre las indicaciones de vacunación para los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido[25-27], pero las evidencias científicas sobre la respuesta y la seguridad vacunal son aún limitadas. El esquema para la vacunación de un paciente en lista de espera de trasplante de órgano sólido es el que se indica a continuación.

Valorar el momento idóneo para la vacunación

Una vez realizado el trasplante, como consecuencia del efecto de la medicación inmunosupresora, la respuesta inmunitaria posvacunal es menor y, además, no es posible administrar determinados tipos de vacunas. Por eso, el mejor momento para actualizar el calendario de vacunaciones recomendado es antes de realizar el trasplante, ya que el paciente es capaz de desarrollar una mejor respuesta inmunitaria. Para la administración de vacunas atenuadas se recomienda garantizar un intervalo mínimo de 4 semanas después de la inmunización hasta el trasplante. Aunque no existe un intervalo mínimo para la administración de vacunas inactivadas, se recomienda vacunar como mínimo 2 semanas antes, para asegurar una respuesta óptima.

Dado que la capacidad de desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la vacunación se ve afectada por el tipo y la intensidad del tratamiento inmunosupresor, no se recomienda la administración de vacunas antes de 3-6 meses después del trasplante, hasta que las dosis del tratamiento inmunosupresor se hayan reducido en la fase de mantenimiento. Por otra parte, teóricamente, un estímulo antigénico en un paciente receptor de trasplante puede desencadenar una respuesta inmunitaria no específica, que aumente el riesgo de rechazo. Aunque los datos disponibles en la literatura no apoyan esta hipótesis, algunos estudios indicaron que la vacuna antigripal y el toxoide tetánico se habían asociado a algún caso de rechazo. Otros estudios posteriores no confirman esta asociación y sugieren que las infecciones víricas intercurrentes, más que las vacunas, son la causa del rechazo. Sin embargo, en general, se recomienda retrasar la inmunización hasta que haya una función estable del injerto, lo cual no ocurre hasta 6 meses después del trasplante. Hay equipos de trasplante renal que inician la administración de algunas vacunas a los 3 meses del trasplante.

En los pacientes en quienes se produzca una interrupción de la pauta vacunal (p. ej., debido a la realización del trasplante), toda dosis administrada antes del trasplante se considerará válida, por lo que se proseguirá la vacunación siguiendo la pauta establecida, respetando un intervalo de 6 meses después del trasplante.

No se considerarán válidas las dosis recibidas antes del trasplante, si el paciente presentaba inmunosupresión grave. En estos casos, se considerará al paciente como no vacunado y se reiniciará la vacunación a los 6 meses del trasplante. No es necesario reiniciar la vacunación después del trasplante con aquellas vacunas para las que el paciente tenga una respuesta adecuada (títulos de anticuerpos protectores).

Valorar las vacunas indicadas

Se tendrán en cuenta: pauta vacunal, intervalos mínimos, consideraciones especiales de cada vacuna y control de la respuesta posvacunal.

Estos pacientes deben recibir todas las vacunas del calendario de vacunaciones sistemáticas indicadas según la edad. En la tabla IV, se muestra el calendario vacunal recomendado en pacientes en lista de espera o sometidos a trasplante de órgano sólido, así como las pautas de revacunación. Hay que considerar siempre la vacunación de los contactos familiares (convivientes) frente a la gripe y asegurar la inmunidad frente al sarampión y la varicela, a ser posible antes del trasplante.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1.*** American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances. En: Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.31 st Edition. American Academy of Pediatrics; 2018.

2.*** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación en niños con enfermedades crónicas. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; nov/2020. Consultado el 10 de noviembre de 2020. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17.

3.*** Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Vacunación específica en menores y adolescentes (<18 años) con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRinfantil.pdf.

4. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación de convivientes de pacientes con patologías de riesgo. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; ene/2019. Consultado el 10 de noviembre de 2020. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-18.

5. Barmparas G, Lamb AW, Lee D, Nguyen B, Eng J, Bloom MB, et al. Postoperative infection risk after splenectomy: A prospective cohort study. Internacional Journal of Surgery. 2015; 17: 10-4.

6. Rubin LG, Schaffner W. Care of the Asplenic Patient. N Engl J Med. 2014; 371: 349-56.

7.*** Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.

8. Davies JM, Lewis M, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs P. Review

of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. Br J Haematol. 2011; 155: 308-17.

9.** Bonnani P, Grazzini M, Niccolai C, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccination for asplenic and hyposplenic adults patients. Human Vaccin Immunother. 2017; 13: 359-68.

10. Campins M, Bayas JM, Martínez X, Caro J. Vacunaciones para adultos asplénicos. Medicina Preventiva. 2014; (nº especial); capítulo 19.

11. Edgren G, Almqvist R, Hartman M, Utter GH. Splenectomy and the risk of sepsis: a population-based cohort study. Ann Surg. 2014; 260: 1081-7.

12.** Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Graham Davies E, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014; 58: 309-18.

13.*** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; jul/2020. Consultado el 10 de noviembre de 2020. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14.

14.*** American Academy of Pediatrics. Immunization and other considerations in immunocompromised children. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of the Committee on infectious Diseases. 31st ed. Itasca IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p.72-91.

15. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. Vaccine. 2010; 28: 3278-84.

16. Simmons RD, Kirwan P, Beebeejaun K, Riordan A, Borrow R, RamsayME, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. BMC Med. 2015; 13: 297.

17.** Bonilla FA. Update: vaccines in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141: 474-81.

18. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. Immunotherapy. 2015; 7: 1273-92.

19. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA, et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. Pediatrics. 2014; 133: e946-54.

20. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR. 2017; 66; 734-7.

21. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. Curr Opin Infect Dis. 2016; 29: 319-29.

22.*** Cordonnier C, Einardottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019; 19: e200-12.

23.** Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. Blood. 2016; 127: 2824-32.

24. Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. Infect Dis Clin N Am. 2019; 33: 593-609.

25.** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación de niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos y trasplante de órganos sólidos. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; jul/2020. Consultado el 15 de noviembre de 2020. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-16.

26.** Camille N Kotton, MDPatricia L Hibberd, MD, PhD. Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients. UpToDate. 2018. Disponible en: www.uptodate.com/contents/immunizations-in-solid-organ-transplantcandidates-and-recipients.

27.*** Danziger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 2019: e13563.

28. Antolín LF, Moreno Pérez D. Vacunación en enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y trasplantes. Pediatr Integral. 2015; XIX(10): 703-16.

Artículos de interés

- Canadian Immunization Guide. Vaccination of Specific Populations. Immunization of Immunocompromised Persons. Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html.
- The Green Book. Public Health England. Immunisation against infectious disease. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7.
- CDC. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. General Recommendations on Immunisation. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html.
- Agencia de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Manual de vacunacions 2018. Agència de Salut Pública de Catalunya (ed) 1a. edició: Barcelona, maig de 2018. Disponible en: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/00manual_de_vacunacions/Manual-de-vacunacions.pdf.
- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
- Public Health Agency of Canada. Part 3-Vaccination of specific populations. Immunization of immunocompromised persons. Canadian Immunization Guide (2017 update). Consultado el 10 de noviembre de 2020. Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html.
- Chong PP, Avery RK. A Comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Ther. 2017; 39: 1581-98.

Caso clínico

Niña de 12 años afecta de leucemia linfoblástica aguda y sometida a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos hace 2 meses.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunación en niños con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplantes

54. ¿Qué INTERVALO de tiempo se recomienda esperar para la administración de la vacuna de la varicela en un niño con artritis idiopática juvenil en tratamiento con etanercept?

a. Hasta 1 mes después de la finalización del tratamiento.
b. Hasta 12 meses después de la finalización del tratamiento.
c. Hasta 3 meses después de la finalización del tratamiento.
d. Hasta 2 semanas de la finalización del tratamiento.
e. Se puede vacunar en cualquier momento durante el tratamiento.

55. Señale cuál de las siguientes NO es una indicación específica para la vacunación antimeningocócica tetravalente conjugada ACWY:

a. Pacientes con infección por el VIH.
b. Pacientes en tratamiento con eculizumab.
c. Pacientes con antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos.
d. Pacientes con asplenia anatómica y/o funcional.
e. Pacientes con insuficiencia renal.

56. ¿Cuál de las siguientes vacunas está CONTRAINDICADA en una adolescente con síndrome nefrótico en tratamiento con prednisona a dosis de 25 mg/día?

a. Antigripal.
b. Antineumocócica conjugada 13v.
c. Antineumocócica no conjugada 23v.
d. Vacuna frente al virus del papiloma humano.
e. Ninguna de las anteriores vacunas está contraindicada.

57. Niña de 15 meses de vida, afecta de infección por el VIH de transmisión vertical. Está recibiendo tratamiento con antirretrovirales, tiene una carga viral indetectable y la cifra de linfocitos CD4 es de 650, ¿cuál de las siguientes vacunas está CONTRAINDICADA en esta paciente?

a. Antigripal.
b. Triple vírica.
c. Varicela.
d. b y c están contraindicadas.
e. Ninguna de estas vacunas están contraindicadas.

58. ¿A partir de qué momento del trasplante, puede INICIARSE la vacunación antigripal en un paciente con trasplante hepático?

a. 6 meses.
b. 1 mes.
c. 3 meses.
d. 12 meses.
e. 24 meses.

Caso clínico

59. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación a la vacunación de esta niña sometida a un trasplante de progenitores hematopoyéticos NO es correcta?

a. Se continuará con el calendario de vacunaciones sistemáticas del paciente y se administrarán, además, la vacuna antigripal y antineumocócica.
b. La administración de vacunas inactivadas está indicada, en general, a partir de los 6 meses del trasplante, independientemente de la existencia de enfermedad de injerto contra huésped o de estar recibiendo tratamiento inmunosupresor.
c. Las vacunas atenuadas están contraindicadas durante los 24 meses posteriores al trasplante y siempre que exista enfermedad de injerto contra el huésped o el paciente esté recibiendo tratamiento inmunosupresor.
d. Todos los convivientes de la niña deben vacunarse de la gripe.
e. Dentro de 1 mes, a los 3 meses del trasplante, se debe administrar la vacuna antineumocócica conjugada 13v.

60. ¿En qué MOMENTO después del trasplante, se puede administrar la vacuna frente al virus del papiloma humano?

a. 3 meses.
b. 6 meses.
c. 9 meses.
d. 12 meses.
e. 24 meses.

61. ¿Cuál de las siguientes vacunas NO está indicada en esta paciente?

a. Hexavalente.
b. Antineumocócica no conjugada 23v.
c. Antimeningocócica tetravalente conjugada.
d. Antimeningocócica B.
e. Todas las vacunas anteriores están incluidas en el calendario vacunal de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Características generales de las vacunas

S. Bernárdez Carracedo

Enfermera de Atención Primaria. CS CAP el Masnou (Barcelona).
Miembro de: grupos de trabajo en vacunas ANENVAC, VACAP, grupo de trabajo en tecnologías diagnósticas TECDIAP y grupo de trabajo de enfermería ENFPEDAP de la SEPEAP

Resumen

El método más eficaz para disminuir la morbi-mortalidad de las enfermedades infecciosas, mejorar la salud de las personas y aumentar la esperanza de vida de las mismas, es la vacunación. Se describen las características primordiales de las bases inmunitarias para entender la acción de las vacunas, así como: composición, clasificación, conservación, seguridad, contraindicaciones, vías de administración e intervalos de separación entre dosis de la misma vacuna, entre distintas vacunas y entre vacunas e inmunoglobulinas.

Abstract

The most effective way to reduce morbidity and mortality of infectious diseases, improve people`s health and increase their life expectancy is vaccination. This paper describes the main features of the immune mechanisms to understand the action of vaccines. It also describes the composition, classification, conservation, safety, contraindications, administration routes and intervals of spacing doses of the same vaccine, among different vaccines and between vaccines and immunoglobulins.

Palabras clave: Vacunas; Inmunidad; Características generales; Intervalos.

Key words: *Vaccines; Immunity; General features; Intervals.*

Pediatr Integral 2020; XXIV (8): 491.e1 – 491.e9

Introducción

El método más eficaz para disminuir la morbi-mortalidad de las enfermedades infecciosas son: vacunaciones, junto con la potabilización del agua y antibióticos. Las vacunas mejoran la salud de las personas y aumentan la esperanza de vida, tal y como se ha demostrado con la erradicación de la viruela en 1979, que permitió abandonar la administración de la vacuna en 1980. A pesar de conocer los beneficios de la vacunación, recientemente, la aparición de un caso de difteria en Cataluña en un niño no vacunado, tras 28 años sin casos en España, demuestra que mientras no se erradique una enfermedad, es imprescindible seguir vacunando y conseguir altos porcentajes de cobertura vacunal.

La OMS se marcó como objetivos para el año 2020, eliminar: sarampión, polio, difteria, tétanos neonatal y rubeola congénita. Aunque se han logrado grandes avances sufrimos, en la actualidad, un repunte, incluso en países desarrollados, de enfermedades que parecían controladas, como la tosferina o el sarampión. La OMS pretendía reducir la mortalidad en menores de 5 años en 2/3 partes con respecto el año 1990. En el año 2012, tan solo se había logrado una disminución del 47%, por lo que no se va a conseguir el objetivo. La organización, por tanto, insiste en el papel primordial de las vacunas a

Tabla I. Clasificación microbiológica de las vacunas

	Bacterianas	*Víricas*
Atenuadas	BCG Tifoidea oral	Sarampión Rubeola Parotiditis Varicela Rotavirus Fiebre amarilla Gripe
Inactivadas		
- Células enteras	Tifoidea parenteral Cólera oral	*Polio parenteral* Hepatitis A Rabia *Encefalitis centroeuropea* Encefalitis japonesa
- Polisacáridos	Neumococo de 23 serotipos Meningococo A, C, Y y W135	
- Proteínas purificadas	Difteria Tétanos Tosferina acelular	Hepatitis B recombinante Gripe fraccionada y subunidades Papilomavirus humano
- Conjugadas	*Haemofilus influenzae* tipo b Meningococo C Neumococo de 10 y 13 serotipos Meningococo A, C, Y y W135	
- Proteínas de superficie	Meningococo B	

En cursiva, las vacunas que se obtienen como medicamento extranjero.

través de su Programa Ampliado de Inmunización (PAI) iniciado en 1974 y ampliado posteriormente[1-2].

Las vacunas están constituidas por gérmenes enteros, vivos o muertos, o por fracciones de los mismos, pero sin su capacidad patógena o con la misma de forma amortiguada. El objetivo es estimular los mecanismos defensivos de cada individuo, en caso de infectarse por un germen salvaje. Más adelante, en la tabla I, se describe si una vacuna es viva o inactivada.

Bases inmunológicas[3-5]

Para comprender cómo actúan las vacunas, describimos los tipos de inmunidad existentes en la defensa del organismo frente a las infecciones. La inmunidad puede ser: natural o artificial, activa o innata, o adquirida.

La inmunidad activa natural es aquella que se desarrolla fisiológicamente tras una infección.

La inmunidad activa artificial es la que se consigue mediante la vacunación.

La inmunidad pasiva natural es la producida mediante la transferencia fisiológica de elementos del sistema inmune como, por ejemplo, el paso de las inmunoglobulinas (Ig) G maternas al feto por vía transplacentaria.

Finalmente, la inmunidad pasiva artificial es la conseguida tras la administración de elementos del sistema inmunológico de personas inmunes a otras no inmunes; por ejemplo, el uso de sueros de pacientes que han superado la COVID19 en un intento de reducir la gravedad de la enfermedad.

La inmunidad innata actúa contra todos los antígenos (Ag) o sustancias extrañas al organismo, y para ello utiliza: piel, flora bacteriana intestinal, complemento, interferón, fagocitosis de los macrófagos, pH gástrico, tos, lisozima salival, polimorfonucleares, etc.

La inmunidad adaptativa actúa de manera muy específica y se basa en las células llamadas presentadoras de antígenos, entre las que se encuentran: macrófagos y células dendríticas. Estos fagocitan a los gérmenes y, además de destruirlos, dan información a los linfocitos T.

Hay 2 tipos de linfocitos T: los CD4+ y los CD8+.

Los CD4+ se dividen, a su vez, en:

- CD4+ Th1, que intervienen en la activación de los macrófagos y de la actividad inflamatoria y en la defensa de antígenos intracelulares.
- CD4+ Th2, que intervienen en la estimulación de los linfocitos B productores de inmunoglobulinas o anticuerpos.
- CD4+ Th17, que intervienen en la eliminación de antígenos extracelulares.

Una parte de los mismos, ayudará a la eliminación del germen y, otra parte, se trasformará en células de memoria.

Los CD8+ se convierten en células citotóxicas con poder para destruir los gérmenes. También pueden transformarse en células de memoria.

Los linfocitos B una vez informados por los linfocitos T CD4+ Th2, se trasforman en plasmocitos, que producen Ig específicas que inactivan a los agentes infecciosos o a sus toxinas y favorecen la fagocitosis o la destrucción por lisis de los microorganismos al activar el sistema del complemento sérico. Parte de estos linfocitos B, también se transforman en linfocitos de memoria. Las células de memoria consiguen, en un segundo contacto, que toda la reacción del sistema inmunológico sea más rápida, más intensa y más específica. Estas células constituyen la base para entender el funcionamiento de las vacunas, porque cuando el germen salvaje entre en contacto con el organismo, este ya habrá desarrollado todas estas células de memoria gracias a la vacunación y conseguirán frenarlo antes de que produzca la enfermedad.

Eliminación y erradicación de una enfermedad. Inmunidad colectiva o de grupo[6]

Para la eliminación o erradicación de las enfermedades de transmisión inter-

humana es muy importante la inmunidad indirecta o de grupo.

En las enfermedades inmunoprevenibles de reservorio humano y transmisión interhumana, se puede conseguir una proporción suficiente de inmunes en una población, permitiendo así que cese la circulación del germen salvaje y que desaparezcan por completo los casos. Cuando esta situación se consigue en una zona determinada (un país, una región) se habla de *eliminación* de la enfermedad en esa zona. El término *erradicación* se reserva para indicar que la eliminación de una enfermedad se ha realizado en todo el planeta, hecho que hasta la actualidad, solo se ha conseguido con la viruela en 1979.

La diferencia tangible fundamental entre las dos es que, aunque se consiga eliminar una enfermedad inmunoprevenible en una zona, siempre será necesario seguir vacunando a la población para evitar nuevos casos secundarios y/o brotes a partir de casos importados (procedentes de zonas donde no se ha eliminado la enfermedad). Mientras que si se consigue la erradicación, ya no es necesario continuar vacunando, ya que se han conseguido eliminar todos los reservorios del agente y el germen solo persiste en muestras de laboratorio (como en el caso de la viruela).

Para conseguir la eliminación o la erradicación de una enfermedad inmunoprevenible, deben darse una serie de condiciones imprescindibles:

- El reservorio debe ser exclusivamente humano; no debe haber reservorio animal o ambiental.
- La enfermedad debe ser aguda, solo transmisible en un tiempo limitado.
- Se debe disponer de una prueba diagnóstica sensible y específica de la enfermedad (y de la infección, cuando haya casos asintomáticos).
- Se debe disponer de una vacuna lo suficientemente eficaz para interrumpir la transmisión del agente.

Para interrumpir la transmisión del agente en una población, es necesario conseguir una proporción de inmunes en esa población lo suficientemente elevada (se ha consensuado en un 75% o más) como para que la práctica totalidad de los contactos de un posible caso sean inmunes y la enfermedad no pueda transmitirse más allá del caso origen. Esto se consigue no solo por la protección directa debida a la vacunación, sino también por la protección colectiva o de grupo, que se alcanza cuando la proporción de vacunados es tal que, los pocos susceptibles que quedan, están rodeados por una mayoría de inmunes (inmunidad de grupo o rebaño).

Aparte de la viruela, declarada erradicada en 1979, hay en marcha actualmente planes de eliminación frente a 2 enfermedades en España:

- Poliomielitis: dentro de las iniciativas de la OMS para la erradicación mundial de la poliomielitis, se ha establecido un programa de control, dentro de la Región Europea, que ha llevado a la declaración de interrupción de la transmisión del poliovirus salvaje en esta Región en 2002. También, ha sido eliminada de: las Américas (1994), Pacífico Oeste (2000) y Asia Sudeste, que lo ha conseguido el 27 de marzo de 2014. Una de sus consecuencias ha sido el cambio de vacuna antipoliomielítica de los calendarios de vacunación en España (2004), dejando la vacuna oral viva y pasando a usar la vacuna inyectable inactivada. Dado que aún persisten algunas zonas endémicas en el mundo (Afganistán, Nigeria y Pakistán), es necesario seguir manteniendo los programas de control, incluida la vacunación. El objetivo actual para su erradicación es el año 2018 y, en julio de 2015: no había casos en Nigeria, 4 en Afganistán y 25 en Pakistán[7].
- Sarampión: como una iniciativa de la Región Europea de la OMS, se estableció el objetivo de eliminación del sarampión autóctono (junto con el control de la rubeola) en esta Región para 2010, que se modificó para 2015, dados los casos que habían ocurrido en toda Europa, sobre todo en 2010 y 2011. De todas formas, este objetivo no va a poder ser cumplido porque, aunque han disminuido los casos, en junio de 2015, todavía se habían declarado más de 2.000 casos, sobre todo en Alemania[8]. En nuestro país, se ha puesto en marcha un plan de eliminación, con cambios en el calendario de vacunación y medidas especiales de vigilancia, y control de casos. Solo las Regiones OMS de las Américas, Europa y Mediterráneo Oriental, han tomado iniciativas de eliminación, por lo que deben mantenerse los programas de control, incluida la vacunación.

Composición de las vacunas[9-12]

Las vacunas contienen distintos componentes.

Las vacunas, además del germen o fracción del mismo, llevan en su composición una serie de elementos que hacen que su eficacia sea mayor. Además de su importancia para que se puedan administrar por la vía adecuada y con una caducidad correcta.

- Disolventes: en las liofilizadas, se necesita líquido para disolverlas, que puede ser: agua, solución salina o líquidos complejos.
- Conservantes, como: fenol, 2-fenoxietanol, tiomersal..., para aumentar el tiempo de validez de la vacuna. Actualmente, no existe ninguna vacuna del calendario infantil en España que lleve tiomersal en su composición. Este conservante ha quedado reservado para los envases multidosis, como fue el caso de la vacuna frente a la gripe pandémica 2009 H1N1.
- Estabilizadores, como la gelatina, para mantener la estabilidad de los distintos componentes de la vacuna frente a la temperatura, luz, etc., y así mantener su eficacia.
- Antibióticos: el más utilizado es la neomicina y se utilizan en algunas vacunas (triple vírica, gripe) para prevenir la contaminación del producto.
- Residuos: son productos que se utilizan en la fabricación y de los que pueden quedar trazas en la composición final. Se pueden destacar: agentes inactivantes (formaldehído, glutaraldehído y propiolactona) y residuos celulares, como: proteínas de huevo, levaduras y antibióticos.
- Adyuvantes: son sustancias que aumentan la respuesta inmunitaria de los antígenos, siendo los más conocidos los derivados del aluminio, como: hidróxido y fosfato de aluminio. Se han desarrollado nuevos adyuvantes, como: virosomas, MF59, AS03 o AS04. Se ha especulado con

la posible relación entre estos nuevos adyuvantes con las enfermedades autoinmunes, pero todos los estudios realizados hasta ahora, han descartado esta relación[13-14].

Clasificación de las vacunas[9-11]

Las vacunas se clasifican principalmente en dos grupos: vivas o atenuadas e inactivadas.

Las vacunas se pueden clasificar de muchas maneras: microbiológica, sanitaria, según la vía de administración, etc. En la tabla I, se expone la clasificación microbiológica de las vacunas comercializadas en España, dividiéndolas en víricas y bacterianas, con una subdivisión, a su vez, en atenuadas o vivas, y en inactivadas.

Conservación / manipulación de las vacunas[15-17]

Para mantener la efectividad de las vacunas, la cadena de frío es básica. Se debe mantener desde que la vacuna se fabrica en el laboratorio hasta que se administra. El mantenimiento de la cadena de frío dura todo el proceso, que consta de: transporte, conservación, manipulación y almacenamiento. Todos ellos partes fundamentales para obtener el éxito de la vacunación. Las vacunas son medicamentos: biológicos, termosensibles y fotolábiles, que pueden verse degradados por el frío, el calor y la luz, lo que puede ocasionar una pérdida en su capacidad inmunizante. Esta pérdida es acumulativa, irreversible y se incrementa con el tiempo de exposición. La temperatura ideal de conservación de las vacunas está entre +2ºC y +8ºC. Debe existir en cada centro sanitario la figura de un coordinador o referente que sea responsable de: conservación, manipulación y almacenamiento de las vacunas. El protocolo de actuación sobre la cadena de frío debe ser consensuado y actualizado por todo el equipo integrante del programa y dado a conocer a todo el personal sustituto. Ante la sospecha de la rotura de la cadena de frío, en cualquiera de sus eslabones, se deberá comunicar de forma inmediata a los responsables del Área o Distrito Sanitario (deben colocarse en lugar visible, los teléfonos, fax y correo electrónico de estos responsables) y dichas vacunas quedarán inmovilizadas hasta que se determine su idoneidad. Los controladores de temperatura tienen la propiedad de comprobar el funcionamiento correcto de la cadena fija y móvil del trasporte de vacunas. El frigorífico debe permanecer conectado directamente a la red general y disponer de un termostato y de un sistema de alarma (idealmente). Los termómetros utilizados para la medición de las temperaturas máximas y mínimas son digitales. La temperatura del frigorífico debe leerse dos veces al día y anotarse posteriormente en sus gráficas correspondientes. Para mantener la temperatura interior del frigorífico, se colocarán acumuladores de frío *(ice-pack®)* en el congelador y botellas de agua y/o suero fisiológico en la parte inferior y en la puerta. Se procederá a la limpieza del frigorífico cuando se produzca en el congelador una escarcha de hielo mayor a 1 cm; si no tuviera congelador, se hará una limpieza una vez al mes. Almacenaremos las vacunas más sensibles al calor (termolábiles) en la zona más fría (vacunas vivas) y en la zona menos fría, aquellas que pierden su actividad si se congelan (vacunas adsorbidas). Las vacunas se almacenarán, según su frecuencia de uso y su fecha de caducidad. Los fallos en el transporte, conservación y almacenamiento de las vacunas constituyen un riesgo real y son más habituales de lo deseable. Igualmente, debemos de ser cuidadosos en el manejo de todos los elementos utilizados en la vacunación, desechándolos en contenedores rígidos y en bolsas especiales para su posterior eliminación. En el siguiente enlace, podemos consultar la tabla de termoestabilidad del Manual de Vacunas en línea de la AEP, que se ha elaborado con distintos datos de páginas independientes y con los suministrados por los fabricantes de vacunas: http://vacunasaep.org/documentos/ manual/cap-6#4 [15].

Seguridad de las vacunas[9,18,19]

Las vacunas son productos sanitarios seguros, aunque pueden causar efectos adversos, los cuales en general son: leves, limitados en el tiempo y preferibles a la enfermedad. Las vacunas, como cualquier medicamento, pueden causar reacciones adversas leves, moderadas o graves; además, a diferencia de otros medicamentos, se administran a personas sanas con una finalidad preventiva y, por ello, es necesario que su perfil de seguridad sea máximo. La síntesis de vacunas es cada día más eficaz y segura. El desarrollo de la tecnología en los procesos de fabricación de las últimas décadas, ha alcanzado un nivel excelente gracias a la calidad de los ensayos clínicos en los que se estudian las vacunas y el mejor conocimiento de la acción inmunobiológica de las mismas. La seguridad de una vacuna se estudia durante todo su desarrollo, desde su evaluación *in vitro* en el laboratorio hasta que, una vez finalizados los ensayos clínicos, se autorice su comercialización y sirvan sus resultados para elaborar su ficha técnica. Y, por supuesto, se realiza un seguimiento postcomercialización para conocer si aparecen reacciones adversas raras que no se hayan encontrado en los ensayos clínicos previos. Las más frecuentes son las reacciones locales leves (dolor, enrojecimiento, induración o nódulos) y las reacciones generales leves (fiebre, irritabilidad, malestar general o cefalea). Son muy infrecuentes las reacciones moderadas o graves, como: urticaria, reacción tipo ARTHUS, enfermedad producida por el germen vacunal si es atenuado, reacción anafiláctica...

Se han achacado a las vacunas la producción de múltiples enfermedades, como: autismo, esclerosis múltiple..., pero tras múltiples estudios, no se ha demostrado esta relación[19,20]. Debemos ponderar desde nuestras consultas la seguridad de las vacunas, porque es en este aspecto donde se centran los colectivos antivacunas y podemos rebatir estas teorías delante de los padres facilitándoles información contrastada sobre la seguridad de las mismas.

Contraindicaciones de las vacunas[18,19,21,22]

Las vacunas tienen pocas contraindicaciones verdaderas. Será oportuno conocer las falsas contraindicaciones para no desaprovechar cualquier oportunidad de vacunación.

Para que una vacuna sea efectiva y segura, es preciso administrarla al

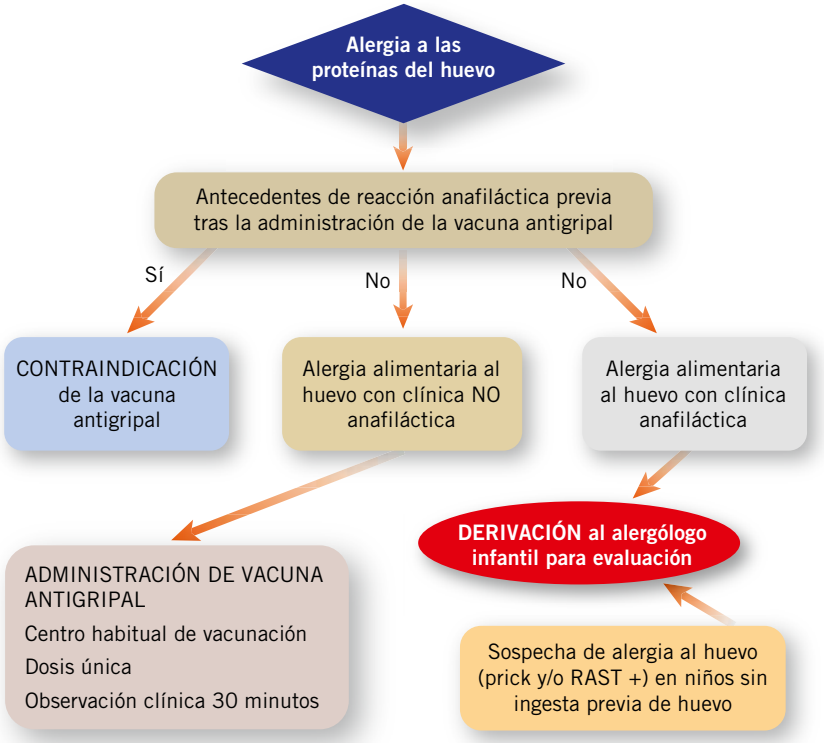


Figura 1. Protocolo de vacunación antigripal en niños alérgicos a las proteínas del huevo. *Tomado de Echeverría Zudaire L, et al. Consensus position document on the child with an allergic reaction after vaccination or an allergy to vaccine components*[12].

paciente en ausencia de contraindicaciones. Las únicas permanentes son: reacción adversa grave (anafiláctica) a una dosis previa de la vacuna o a algún componente de la misma y encefalopatía aguda en la semana siguiente a la administración de la vacuna frente a la tosferina.

También existen contraindicaciones temporales, como: enfermedades agudas (mientras duren), inmunodeficiencias, embarazo (para algunas vacunas, sobre todo, atenuadas) y edad (p. ej., la antigripal en menores de 6 meses).

Algunas vacunas pueden tener advertencia de precauciones; es decir, se puede administrar la vacuna, pero con una vigilancia especial. Son ejemplos: convulsiones, llanto con grito de más de tres horas de duración, síndrome de hipotonía e hiporrespuesta, fiebre superior a 40,5ºC o enfermedades neurológicas inestables, mientras dure la inestabilidad, para el componente de la tosferina de las vacunas combinadas.

Mención especial merece la alergia al huevo y las vacunas. La vacuna triple vírica se puede administrar con tranquilidad en el Centro de Salud, aunque haya alergia al huevo y aunque la reacción haya sido anafiláctica[12]. Respecto a la vacuna frente a la gripe, si la reacción al huevo es anafiláctica, habrá que considerar la situación y valorar junto al pediatra si se administra en el centro de salud o en el hospital con el control de un alergólogo y de modo fraccionado. Si la reacción no es anafiláctica, se puede administrar, como la triple vírica, en el Centro de Salud. Se puede consultar la figura 1[12].

Es importante luchar contra las falsas contraindicaciones (catarros, alergias no anafilácticas, historia familiar de efectos secundarios con las vacunas, embarazo o lactancia de la madre, extractos desensibilizantes, toma de antibióticos...), para no perder oportunidades de vacunación[19].

Vías de administración de las vacunas[23]

Las vacunas deben aplicarse por la vía con la que se desarrollaron en los ensayos clínicos. Explicamos el procedimiento a seguir en cada vía de administración. Las hay de administración: parenteral (subcutánea, intramuscular e intradérmica), orales e intranasales.

En la tabla II, se muestran las distintas vías de administración de las vacunas comercializadas en España.

En las vacunas orales, es especialmente importante seguir las instrucciones de la ficha técnica. Actualmente en España, las únicas vacunas utilizadas por esta vía son: antirrotavirus y, en menor medida, antitifoidea viva.

En las parenterales, debemos cumplir las siguientes normas resumidas:

- Utilizar jeringa y aguja adecuadas.
- Reconstituir las vacunas como figura en la ficha técnica.
- No se deben mezclar en la misma jeringuilla vacunas diferentes, a menos que esté específicamente autorizado.
- Se puede utilizar la aplicación rápida de la vacuna, sin aspirar, que es menos dolorosa y la preferida en el momento actual, o la técnica convencional de aspiración previa a la inoculación.
- Cuando haga falta poner más de una dosis, se debe procurar administrar una sola dosis en cada miembro, pero si se necesita aplicar dos, se escogerán las menos reactógenas y se separarán un mínimo de 2,5 cm, en las zonas en que no haya signos locales de inflamación.
- Desecharemos adecuadamente el material utilizado en biocontenedores de seguridad.
- Mantendremos en observación al niño los 30 minutos posteriores a la administración de la vacuna.

Intervalos de separación[9,11,18,24-26]

Los intervalos de separación entre dosis de la misma vacuna, entre distintas vacunas y entre vacunas e inmunoglobulinas, deben ser aplicados correctamente para aumentar la efectividad y la seguridad de las vacunaciones.

Para conseguir una correcta protección es necesario vacunar respetando:

- Las edades mínima y máxima de administración de cada vacuna.
- El número total de dosis recomendadas.
- Los intervalos mínimos entre dosis de una misma vacuna.
- Los intervalos entre dosis de distintas vacunas.

Tabla II. Vías recomendadas para la administración de las vacunas

Vacuna	*Vía**
BCG	ID
Cólera	Oral
DTPa, Tdpa, Td y todas las combinaciones de las mismas (pentavalentes, hexavalentes)	IM
Encefalitis centroeuropea	IM o SC
Encefalitis japonesa	IM
Fiebre amarilla	SC
Fiebre tifoidea oral	Oral
Fiebre tifoidea inyectable	IM o SC
Gripe inactivada	IM
Gripe de virus vivos atenuados adaptados al frío	Intranasal
Hepatitis A	IM
Hepatitis B	IM
Haemophilus influenzae tipo b	IM
Meningococo A + C + W135 + Y	IM
Meningococo B	IM
Meningococo C	IM
Neumococo 23	IM o SC
Neumococo 10 y 13	IM
Papilomavirus humano	IM
Parotiditis	SC o IM
Polio inyectable monocomponente	SC
Rabia	IM
Rotavirus	Oral
Rubeola	SC o IM
Sarampión	SC o IM
Triple vírica	SC o IM
Varicela	SC o IM
Vacunas combinadas DTPa o Tdpa, VPI, *Haemophilus* y/o Hepatitis B	IM

**ID: intradérmica; IM: intramuscular; SC: subcutánea.*
En negrita, las vacunas que se solicitan por medicamentos extranjeros.

Tabla III. Intervalos de administración entre las dosis de diferentes vacunas

Tipo de vacuna	*Intervalo recomendado*
Dos o más vacunas de *antígenos inactivados*	Ninguno, pueden administrarse simultáneamente o por separado, sin respetar ningún intervalo entre las dosis
Vacuna de *antígenos inactivados* y vacuna de *antígenos vivos*	Ninguno, pueden administrarse simultáneamente o por separado sin respetar ningún intervalo entre las dosis
Dos o más vacunas de *antígenos vivos parenterales*	Intervalo mínimo de 4 semanas, si no se administran simultáneamente*

**Las vacunas de antígenos vivos de administración oral pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo con las de antígenos inactivados o vivos de administración parenteral. Otra excepción es la administración de las vacunas de la fiebre amarilla y triple vírica que siempre se separarán por 4 semanas y no se administrarán simultáneamente.*

Los datos de intervalos de administración se derivan de los resultados de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con la vacuna.

Entre las distintas dosis de una misma vacuna, debemos respetar estrictamente el intervalo mínimo (en general, 28 días) y ser muy laxos en los intervalos máximos, completando el número de dosis de la serie de vacunación, de tal forma que se cumpla el axioma: "Dosis puesta, dosis que cuenta".

Los intervalos que debemos respetar entre dosis de diferentes vacunas, se recogen en la tabla III.

Por último, todos los productos que contienen inmunoglobulinas pueden producir interferencias en la efectividad de las vacunas vivas parenterales; sin embargo, pueden aplicarse a la vez, antes o después con las vacunas inactivadas o muertas. En el primer caso, si aplicamos una vacuna viva, debemos esperar para aplicar inmunoglobulinas, al menos, 2 semanas e, idealmente, 4 semanas, para que no haya problemas de inmunogenicidad. Aún así, se recomienda posteriormente comprobar que ha habido una seroconversión adecuada. Si lo que aplicamos primero son las inmunoglobulinas, debemos esperar para aplicar vacunas vivas parenterales (solo las vacunas que contengan los virus del sarampión o de la varicela) un tiempo variable que podemos comprobar en la tabla IV. No se influyen por estas recomendaciones las vacunas vivas frente al rotavirus, gripe, fiebre tifoidea y fiebre amarilla. En cuanto al intercambio de preparados comerciales de una misma vacuna, en términos generales y cuando sea posible, se aconseja utilizar el mismo preparado comercial para completar la serie primaria de vacunación. Y, cuando esto no sea posible, para continuar o completar la serie, se considerará adecuado utilizar vacunas similares aprobadas y producidas por otros fabricantes o producidas en diferentes países por el mismo fabricante del primer compuesto[11].

Función del pediatra/enfermera de Atención Primaria

Como profesionales sanitarios, tanto el pediatra como la enfermera de Atención primaria, deberán conocer al

Tabla IV. Vacunas vivas parenterales (solo las vacunas que contienen los virus del sarampión o de la varicela).
***Tomada de: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-2#7*[25]**

Vacunas a administrar tras la recepción de inmunoglobulinas u otros hemoderivados	*Producto y situaciones que han requerido administración parenteral (IM / IV)*	*Intervalo recomendado hasta la vacunación (meses)*
Vacunas inactivadas	Ig polivalente sustitutiva de forma periódica (inmunodeprimidos)	No es necesario ningún intervalo, aunque algunos autores aconsejan administrar las vacunas 4-5 días antes de la Ig
	Ig en situaciones diferentes a la anterior	Ninguno
Triple vírica y varicela	Ig polivalente IV 300 a 400 mg de IgG/kg (Inmunodeficiencias graves)	8
	Ig polivalente IV a 400 mg de IgG/kg (varias dosis) (Inmunodeficiencias graves)	8
	Ig polivalente IV, profilaxis sarampión en contacto con inmunodeprimidos, 400 mg de IgG/kg[e]	8
	Ig polivalente IV para tratamiento de PTI: - 400 mg de IgG/kg - 800-1.000 mg de IgG/kg	 8 10
	Ig polivalente IV a 1.600-2.000 mg de IgG/kg (síndrome de Kawasaki)	11
	Ig hiperinmune IV anti-citomegalovirus (máximo 150 mg de IgG/kg)[e]	6
	Ig hiperinmune IV antivaricela posexposición, 400 mg IgG/kg[e]	8
	Ig hiperinmune IV antihepatitis B, 30-100 UI/kg (recién nacido) / >500 UI (niños)	3
	Ig polivalente IM para la profilaxis de contacto de la hepatitis A, 0,1 ml/kg	3
	Ig polivalente IM para la profilaxis de la hepatitis A en viajes internacionales, 0,1 o 0,2 ml/kg	3
	Ig polivalente IM para la profilaxis del sarampión, 0,50 ml/kg (máximo 15 ml) (80 mg/kg)	6
	Ig polivalente IM para la profilaxis de la varicela, 100-200 mg/kg (0,6-1,2 ml/kg)	5
	Ig hiperinmune IM para profilaxis de la varicela 125 U/10 kg, máximo 625 U[e]	5
	Ig hiperinmune IM antihepatitis B (IGHB), 0,06 ml/kg	3
	Ig hiperinmune IM para profilaxis del tétanos, 250 UI	3
	Ig hiperinmune IM de la rabia, 20 UI/kg	4
	Ig humana IV antibotulínica, 1 ml/kg[e]	6
	IgG anti-D IM, 300 mcg (isoinmunización Rh)	3[1]
	Anticuerpo monoclonal antiVRS IM (palivizumab), 15 mg/kg	Ninguno
	Hematíes lavados IV, 10 ml/kg (prácticamente sin IgG)	Ninguno
	Hematíes lavados con adenina-salina IV, 10 ml/kg	3
	Concentrado de hematíes IV, 10 ml/kg	6
	Sangre completa IV, 10 ml/kg	6
	Plasma o plaquetas IV, 10 ml/kg	7
BCG, gripe intranasal, fiebre amarilla, fiebre tifoidea oral, polio oral y rotavirus	Cualquier situación	Ninguno

**Adaptada de las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. y de la guía de inmunización canadiense.*

[e]Medicamento extranjero.

[1]Las madres susceptibles que corran un alto riesgo de exposición a la rubeola o a la varicela, o con probabilidades de un nuevo embarazo durante los 3 meses siguientes, deberían recibir ya las vacunas en el puerperio precoz; en este caso, deberá administrarse una 2ª dosis a partir de las 4 semanas posteriores o, si la vacunación comprende una dosis única, realizar un examen serológico a partir de los 3 meses siguientes, para asegurar la presencia de seroprotección específica.

máximo y con la mayor actualización científica, todo lo referente a las vacunaciones, puesto que es el ámbito donde se procede al mayor número de administración de vacunas, por ser nuestro papel fundamental en relación a la prevención de enfermedades.

Aprovecharemos todas las oportunidades para la vacunación, conociendo adecuadamente las falsas contraindicaciones para evitarlas. Para que una vacuna sea efectiva, será básico conocer: sus contraindicaciones para respetarlas, su vía de administración, la edad adecuada tanto mínima como máxima para su aplicación, las dosis correspondientes a cada edad y los intervalos adecuados que se resumen en respetar los mínimos y no reiniciar la serie de vacunación si se ha superado el tiempo máximo. Además de realizar una adecuada anamnesis del paciente de forma individual, para poder informar y ofrecer todas aquellas terapias preventivas de vacunación, según la situación de salud o enfermedad.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de la autora.

1.** Objetivos de desarrollo del milenio. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: https://www.who.int/topics/millennium_development_goals/about/es/#:~:text=reducir%20la%20mortalidad%20infantil%3B,sostenibilidad%20del%20medio%20ambiente%3B%20y.

2.** Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización. De la decisión a la implementación y el monitoreo. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136849/1/9789243506890_spa.pdf?ua=1&ua=1.

3.** Fontan Casariego G. Fundamentos inmunológicos de las vacunas. En: Arístegui Fernández J, ed. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Sevilla: Ed. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2006. p. 35-45.

4.*** Blanco Quirós A. Bases de la respuesta inmunitaria de las vacunas. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, eds. Manual de vacunas en pediatría 2008. Madrid: Ed. Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 51-64.

5.*** Ruiz Contreras J, Hernández Merino A. Fundamentos inmunológicos de las vacunas. En: Hidalgo Vicario I, Montón Álvarez JL, eds. Vacunas. Algo más que el calendario vacunal. Cuestiones y respuestas. Madrid: Ed. Undergraf; 2014. p. 19-28.

6.** Salleras L, Domínguez A, Cueto A, Domínguez V. Eliminación-erradicación de enfermedades transmisibles prevenibles por vacunas. En: Salleras L, ed. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Ed. Masson; 2003. p. 965-76.

7.*** The Global Polio Eradication Initiative. Data and monitoring. Disponible en: http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek. aspx.

8.*** ECDC. Summary of public Health threats, Communicable Diseases Threats Report (CDTR) week 26/2015, 21-27 June 2015. Disponible en: http://ecdc.europa. eu/en/publications/Publications/communicable-disease-threats-report-27-june-2015.pdf.

9.** Merino Moína M, Bravo Acuña J. Características generales de las vacunas. En: Hidalgo Vicario I, Montón Álvarez JL, eds. Vacunas. Algo más que el calendario vacunal. Cuestiones y respuestas. Madrid: Ed. Undergraf; 2014. p. 51-64.

10.** Salleras L. Concepto, clasificación y características generales de las vacunas. En: Salleras L, ed. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Ed. Masson; 2003. p. 17-37.

11.*** Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Generalidades de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1.

12.*** Echeverría Zudaire L, Ortigosa Del Castillo L, Alonso Lebrero E, Álvarez García FJ, Cortés Álvarez N, García Sánchez N, et al. Consensus position document on the child with an allergic reaction after vaccination or an allergy to vaccine components. An Pediatr (Barc). 2015; 83: 63.e1-10.

13.** Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. Vaccine. 2008; 26: 6630-8.

14.** Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013; 347: f5906.

15.*** Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Transporte y conservación de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6.

16.** Región de Murcia. Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Logística vacunal. Cadena de frío. Murcia, 2013.

17.*** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Storage & Handling TOOLKIT. Nov 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf.

18.*** General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011; 60: 1-64. Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf.

19.*** Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Seguridad de las vacunas. Contraindicaciones y precauciones. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-3.

20.** Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield fs article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. BMJ. 2011; 342: c7452. doi: 10.1136/bmj.c7452.

21.*** Álvarez García FJ, Van Esso Arbolave D. Seguridad de las vacunas. Contraindicaciones de las vacunas. Disponible en: http://vacunasaep.org/profesionales/contraindicaciones-de-las-vacunas.

22.*** Chart of Contraindications and Precautions to Commonly Used Vaccines. For Childhood Vaccines. July 7, 2014. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac- admin/contraindications-vacc.htm.

23.*** Comité Asesor de Vacunas de la AEP. El acto de la vacunación: antes, durante y después. Manual de vacunas en linea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-5#4.

24.*** Álvarez García FJ, Van Esso Arbolave D. Seguridad de las vacunas. Intervalos y compatibilidad entre las vacunas. Disponible en: http://vacunasaep.org/profesionales/intervalos-y-compatibilidad-entre-vacunas.

25.*** Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Coadministración de las vacunas entre sí y con otros productos biológicos. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-2.

26.*** Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendarios acelerados. Inmunización de rescate en niños y adolescentes con vacunación inadecuada. Manual de vacunas

en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-11.

27. Álvarez García F. Características generales de las vacunas. Bases inmunológicas. Inmunidad colectiva y de grupo. Composición, clasificación, conservación / manipulación, seguridad, contraindicaciones, vías de administración, intervalos de separación. Pediatr Integral. 2015; XIX(10): 666-74.

Bibliografía recomendada

– General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011; 60: 1-64. Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf.

Es la guía madre sobre las características generales de las vacunas en cuanto a: conservación, contraindicaciones, efectos adversos e intervalos, imprescindible para estar al día en la vacunología. Se ha comunicado recientemente una actualización de la misma en el *Pink Book* de los CDC, a la que se puede acceder en este enlace: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html. Ruiz Contreras J, Hernández Merino A.

– Fundamentos inmunológicos de las vacunas. En: Hidalgo Vicario I, Montón Álvarez JL, eds. Vacunas.

Algo más que el calendario vacunal. Cuestiones y respuestas. Madrid: Ed. Undergraf; 2014. p. 19-28. Es un resumen del funcionamiento de la inmunidad con respecto a las vacunaciones, que permite darse cuenta de la complejidad que representa este proceso y, además, contiene preguntas clave para conocer la inmunidad con respuestas sencillas y fácilmente entendibles. Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

– Transporte y conservación de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6.

Dentro de este capítulo, se encuentra una tabla de termoestabilidad actualizada que supone una gran ayuda para aquellas dudas que surgen sobre este aspecto primordial para que las vacunas sean efectivas. Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

– Calendarios acelerados. Inmunización de rescate en niños y adolescentes con vacunación inadecuada. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-11.

En la página web vacunasaep.org, se exponen todos los temas de interés sobre vacunas que puedan interesar a los profesionales y las familias, pudiendo incluso realizar preguntas tanto unos como otros, sobre las dudas que surgen en la aplicación de las vacunas. Además, desde junio de 2014, se ha incorporado el Manual de Vacunas en línea de la AEP que es de acceso libre. Recomendamos este capítulo del Manual para manejar adecuadamente los intervalos de separación entre dosis de la misma vacuna y entre vacunas distintas a la hora de implantar calendarios de vacunación de rescate en: niños mal vacunados, inmigrantes o adoptados.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Coordinadores: S. Criado Camargo*, R. Vila de Frutos**, L. García Espinosa*, M. García Boyano*
**Residentes de Pediatría del Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.*
***Residente de Pediatría del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.*

*El **Rincón del Residente** es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org*

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

imagen clínica interactiva
www.pediatriaintegral.es

Masa abdominal en adolescente: otros diagnósticos menos frecuentes

S. Torrejón Almeida*, S. Buendía López**

***Médico interno residente de Pediatría y sus áreas específicas. Hospital Regional Universitario de Málaga. / **Facultativo Especialista de Área de Pediatría y sus áreas específicas. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.**

¿Cuál es el diagnóstico?
a. Quiste simple ovárico.
b. Teratoma ovárico.
c. Cistoadenoma mucinoso.
d. Endometrioma.
e. Torsión ovárica.

Historia clínica

Adolescente de 14 años, sin antecedentes de interés, que consulta por distensión abdominal de 2 meses de evolución asociada a pérdida ponderal de 2 kg, sin dolor ni síntomas gastrointestinales. Menarquia con 12 años y ciclos regulares. En la ecografía de abdomen, se visualiza una lesión quística abdominopélvica anexial derecha de 12 x 21 x 23 cm. Se decide ingreso para completar estudio. Se realiza resonancia magnética (RMN), que muestra una tumoración multiquística abdómino-pélvica de probable origen anexial derecho (Figs. 1A y B), y determinación de marcadores tumorales y hormonales: alfa-fetoproteína (AFP), fracción beta de la gonadotropina coriónica (beta-HCG), inhibina A y B, antígeno del cáncer 125 (CA125), antígeno carbohidratado 19-9 (CA19-9), antígeno carcinoembrionario (CEA), enolasa neuroespecífica (EN), FSH, LH, estradiol y testosterona, que fueron normales, salvo una elevación discreta de CA125.

Figura 1.A

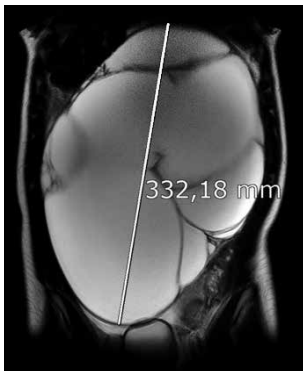


Figura 1.B

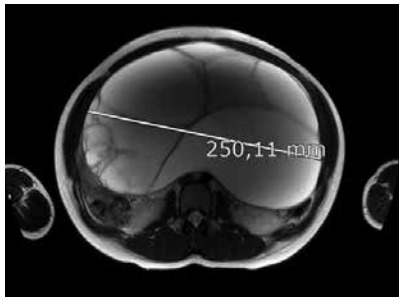


Figura 1. A. Corte coronal de RMN (secuencia T1). **B.** Corte axial de RMN (secuencia T1). Masa abdómino-pélvica multiquística, con múltiples septos y tabiques finos en su interior, sin aparentes polos sólidos, de aproximadamente 17,5 x 25 x 33 cm (ejes anteroposterior x transversal x craneocaudal). La lesión es heterogénea en T1, con componentes quísticos hiperintensos, otros hipointensos y otros con señal intermedia, lo que traduce fluidos con diferentes viscosidades que dan lugar a la "apariencia en vidriera". No se detectan componentes grasos ni imágenes que sugieran calcificación.

Pediatr Integral 2020; XXIV (8): 492.e1 – 492.e7

Respuesta correcta

c. Cistoadenoma mucinoso.

Comentario

Los tumores ováricos son una entidad rara en Pediatría, constituyendo aproximadamente el 1% de los tumores sólidos[1]. Los de origen epitelial representan el 16-26%, según las series, incrementándose este porcentaje con la edad, sobre todo, tras la menarquia[2-4]. El cistoadenoma es el tumor epitelial benigno más frecuente, con predominio del tipo seroso sobre el mucinoso[2,4]. Sus manifestaciones clínicas son similares al resto de las masas ováricas, siendo las más frecuentes: distensión y dolor abdominal, agudo o crónico[5].

En el estudio inicial de una masa de origen ovárico, deben solicitarse marcadores tumorales como: AFP, beta-HCG (útiles en el diagnóstico de tumores germinales), CA125, CA19-9 y CEA (diferenciación epitelial), y marcadores hormonales como: FSH y estradiol (útiles en diagnóstico de quistes funcionales), aunque estas determinaciones pueden ser normales[6,7]. La ecografía es la prueba de elección inicial para establecer la localización y tamaño del tumor, completándose el estudio, si es necesario, con tomografía axial o resonancia magnética[5]. El diagnóstico definitivo se confirma mediante el estudio anatomopatológico[6].

Ante una masa ovárica, debemos plantearnos un amplio diagnóstico diferencial, que incluye entidades de variada etiología, siendo fundamental inicialmente establecer el riesgo de malignidad, ya que en función del mismo, el abordaje será diferente. Para determinar el riesgo de malignidad de una lesión ovárica, nos apoyaremos en: forma de presentación, características radiológicas y datos analíticos. La sensación de masa abdominal, masas grandes con componentes sólidos y marcadores tumorales positivos son los hallazgos descritos como indicadores de malignidad a nivel: clínico, radiológico y analítico, respectivamente. Ante masas de bajo riesgo, se recomienda cirugía conservadora, mientras que en pacientes de alto riesgo, es de elección la ooforectomía más estadificación tumoral. Siempre que sea posible, la cirugía se realizará de forma programada, salvo en contextos clínicos urgentes, como abdomen agudo, por torsión o ruptura de la lesión[2,4,8,9].

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento del cistoadenoma mucinoso es quirúrgico con resección completa; si no es posible, se recomienda seguimiento a largo plazo para diagnosticar precozmente recurrencias, que son poco frecuentes, mediante pruebas de imagen y marcadores tumorales. El pronóstico es favorable y la transformación maligna ocurre solo en el 5-10%[6,11,12].

En nuestra paciente, dados los hallazgos analíticos y de imagen se realizó intervención quirúrgica, con resección completa de la masa, compatible histológicamente con cistoadenoma mucinoso. Actualmente, se encuentra asintomática, en seguimiento con pruebas de imagen y marcadores tumorales periódicos.

Palabras clave

Cistoadenoma mucinoso; Oncología médica; Pediatría; *Cystadenoma Mucinous; Medical Oncology; Pediatrics.*

Bibliografía

1. Acosta A, Kaplan AL, Kaufman RH. Gynecologic cancer in children. Am J Obstet Gynecol. 1972; 112: 944-52.
2. Morowitz M, Huff D, von Allmen D. Epithelial ovarian tumors in children: A retrospective analysis. J Pediatr Surg. 2003; 38: 331-5.
3. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. Cancer. 1972; 30: 713-9.
4. Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, Kleanthis C, Dastamani C, Fillipidou A, Kondi-Pafiti A. Epithelial ovarian tumors in adolescents: A retrospective pathologic study and a critical review of the literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011; 24: 386-8.
5. Sri Paran T, Mortell A, Devaney D, Pinter A, Puri P. Mucinous cystadenoma of the ovary in perimenarchal girls. Pediatr Surg Int. 2006; 22: 224-7.
6. Cevik M, Guldur M. An extra-large ovarian mucinous cystadenoma in a premenarchal girl and a review of the literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013; 26: 22-6.
7. Kelleher CM, Goldstein AM. Adnexal masses in children and adolescents. Clin Obstet Gynecol. 2015; 58: 76-92.
8. Cabrera CC, Caicedo CA, Portillo EA, Pantoja FI, Villamil CE, Chávez G, et al. Diagnosis and management in pediatric patients with ovarian masses. Cir Pediatr. 2018; 31: 134-9.
9. Papic JC, Finnell SM, Slaven JE, Billmire DF, Rescorla FJ, Leys CM. Predictors of ovarian malignancy in children: Overcoming clinical barriers of ovarian preservation. J Pediatr Surg. 2014; 49: 144-8.
10. Virgone C, Alaggio R, Dall'Igna P, Buffa P, Tonegatti L, Ferrari A, et al. Epithelial tumors of the ovary in children and teenagers: A prospective study from the Italian TREP Project. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015; 28: 441-6.
11. Vizza E, Galati GM, Corrado G, Atlante M, Infante C, Sbiroli C. Voluminous mucinous cystadenoma of the ovary in a 13-year-old girl. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2005; 18: 419-22.
12. Hazard FK, Longacre TA. Ovarian surface epithelial neoplasms in the pediatric population: incidence, histologic subtype, and natural history. Am J Surg Pathol. 2013; 37: 548-53.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

imagen clínica interactiva
www.pediatriaintegral.es

Más allá de la piel

C. Barbas Rebollo*, A. Navarro Albert*, M. Porcar Almela**

*Residente de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.
**Adjunto de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Historia clínica

Recién nacida que presenta al nacimiento: desviación de línea interglútea y tumoración sacra.

Embarazo bien controlado, con ecografías prenatales normales y cultivo materno de estreptococo grupo B negativo. Durante la gestación, recibió tratamiento con hierro oral y ácido fólico. Como antecedente gestacional, destaca que: era fumadora de aproximadamente 10 cigarrillos diarios y que fue tratada con amoxicilina-clavulánico por rotura prematura de membranas. Respecto a los antecedentes familiares, es importante reseñar existen antecedentes de atrofia medular espinal por rama paterna y que la madre es portadora asintomática de dicha mutación. No existía consanguinidad entre los progenitores.

Procede de un parto eutócico con expulsivo espontáneo a las 37 + 6 semanas de gestación, con líquido amniótico claro. La puntuación del test de Apgar fue de 9/10, sin precisar reanimación. El peso al nacimiento fue de: 2.780 g (percentil 50-75), longitud de 44 cm (percentil 3-10) y un perímetro cefálico de 32 cm (percentil 10-25), clasificando a la recién nacida como adecuada para la edad gestacional.

A la exploración física, presenta una desviación de la línea interglútea hacia la derecha por una tumoración no delimitada y no indurada en región sacra izquierda. Además, presenta un angioma de 3 mm en superficie (Fig. 1). Ausencia de mechón sacro. Sin trayecto fistulizado, sin eritema cutáneo ni hoyuelo sacro. Sin crepitación. Sin afectación craneal. Genitales normoconformados de mujer. Exploración neurológica normal con adecuada movilidad de miembros, fuerza y sensibilidad. Resto de exploración por aparatos, normal.

Figura 1.

¿Cuál es el diagnóstico?

a. Es una variante de la normalidad.
b. Espina bífida quística.
c. Disrafismo espinal oculto.
d. Síndrome de *fillum terminale*.
e. Diastematomielia.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

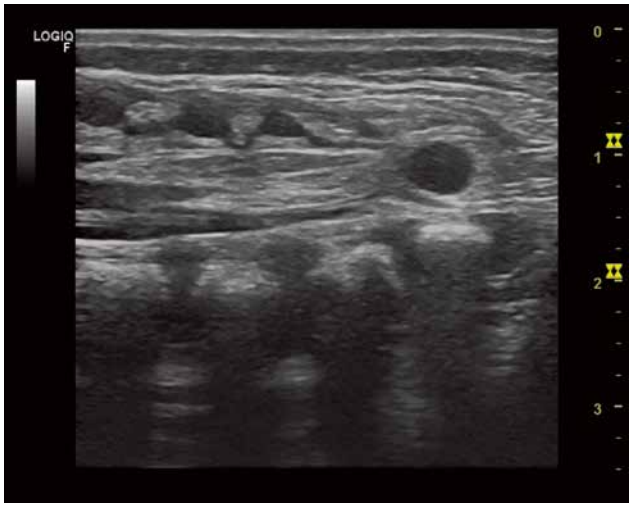


Figura 2 (ecografía). Tumoración quística en región glútea izquierda que se comunica con el saco tecal y cono medular

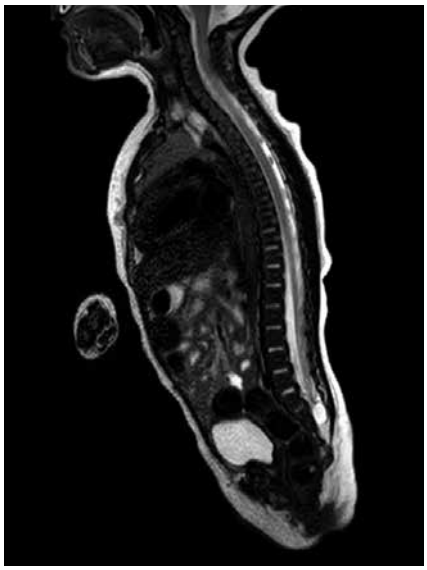


Figura 3 (RM). Cono medular descendido, raíces emergentes rodeadas por tejido graso que se comunican caudalmente con un pequeño quiste de 1 cm y grasa que protruye hacia el tejido celular subcutáneo.

Respuesta correcta

c. Disrafismo espinal oculto.

Comentario

El término disrafismo espinal oculto (DEO) integra a todos aquellos defectos del cierre del tubo neural que mantienen la cobertura cutánea y, por tanto, evitan la exposición de las estructuras neurales. A su vez, cabe distinguirlo del disrafismo espinal quístico o espina bífida quística, en las cuales no existe revestimiento cutáneo que cubra a las estructuras neurales[2]. Tanto el seno dérmico como la diastematomielia, son entidades asociadas al DEO que no pueden diagnosticarse sin prueba de imagen compatible, puesto que son malformaciones de la médula espinal. Asimismo, el diagnóstico de variante de la normalidad es un diagnóstico de exclusión.

A pesar de que su incidencia real es desconocida, se estima que podrían diagnosticarse entre 0,5 y 5 casos de disrafismo espinal por cada 1.000 nacidos vivos[3,5].

Es importante descartar el hecho de que, en aproximadamente un 70% de los casos, la malformación de la médula espinal se asocia con la aparición de estigmas cutáneos (Fig. 1)[1]. Por consiguiente, sería necesario detectarlos de forma precoz durante la exploración del recién nacido, para no demorar el diagnóstico y evitar la aparición de sintomatología y daño neurológico irreversible[1-3,5,6].

Respecto a las manifestaciones clínicas, es necesario remarcar que, al nacimiento, la mayoría están asintomáticos, apareciendo la clínica en las dos primeras décadas de la vida, sobre todo en la adolescencia[1,3,5]. Las manifestaciones clínicas son las producidas por el anclaje del cono medular, es decir, un deterioro neurológico progresivo, llegando a afectar a la capacidad sensorial y motora de los miembros inferiores, derivando en deformidades ortopédicas. También, desarrollan patología urinaria por pérdida de control de esfínteres[1,3,5].

En relación al diagnóstico, cabe destacar que supone una responsabilidad del pediatra detectar las lesiones cutáneas asociadas al DEO. En los lactantes menores de 3 meses, es de utilidad la realización de una ecografía como prueba de cribado, el diagnóstico definitivo lo determinaría la resonancia magnética (RM)[1-3,5,6]. En nuestro caso, mediante el estudio ecográfico, se detectaron hallazgos compatibles con lipomielomeningocele y médula anclada, que posteriormente fueron confirmados en la RM (Figs. 2 y 3).

Por último, es fundamental incidir tanto en el manejo multidisciplinar, como en la individualización de los casos. El principal objetivo es evitar la aparición de secuelas neurológicas irreversibles. Actualmente, se aboga por intervenir quirúrgicamente a aquellos pacientes que hayan desarrollado clínica, reservándose el estrecho seguimiento para pacientes asintomáticos, ya que se ha visto que el tratamiento quirúrgico profiláctico no evita el desarrollo de sintomatología.

Palabras clave

Disrafismo espinal oculto; Estigmas cutáneos; Médula anclada; *Hidden spinal dysraphism; Skin stigmata; Anchored medulla*.

Bibliografía

1. Budke Neukamp M. El disrafismo espinal oculto. Pediatr Integral. 2014; XVIII(10): 729-38.
2. Guggisberg D, Smaïl Hadj-Rabia S, Caroline Viney C, Bodemer C, Brunelle F, Zerah M, et al. Skin Markers of Occult Spinal Dysraphism in Children. A Review of 54 Cases. Arch Dermatol. 2004; 140:1109-15.
3. Recio Pascual V, Vereas Martínez A, López Villanueva L. Anomalía cutánea lumbar en un lactante: ¿siempre una lesión banal? Rev Pediatr Aten Primaria. 2018; 20: e69-e73.
4. Hyun Jung S, Hyun-Seung L. Dorsal midline cutaneous stigmata associated with occult spinal dysraphism in pediatric patients. Korean J Pediatr. 2019; 62: 68-74.
5. Shields L, Mutchnick I, Peppas D, Rosenberg E. Importance of Physical Examination and Imaging in the Detection of Tethered Cord Syndrome. Global Pediatric Health. 2019; 6: 1-8.
6. Ramos R, Guerreiro R, Couto C, Amorin A, Cabral M, Costa A. Cutaneous markers of occult spinal dysraphism. Pediatr Neonatol. 2019; 60: 689-69.

10 Cosas que deberías saber sobre... ...poliuria

R. Vila de Frutos, S. Criado Camargo, L García Espinosa, M. García Boyano

1. La poliuria se define como una excesiva producción de orina, cuantificada mediante recogida de orina o pesada de pañales durante 24-48 horas

2. Se define como cualquier situación en la que la eliminación de orina es inapropiadamente elevada respecto al volumen circulante efectivo y la concentración de sodio en plasma. A efectos prácticos, en niños menores de un año, se considera poliuria, una eliminación de orina superior a 2 ml/kg/hora y, en mayores de un año, superior a 3 ml/kg/hora

3. Puede estar causada por una alteración en la reabsorción de agua en el túbulo, bien por exceso de llegada de esta al túbulo (polidipsia primaria) o bien por defecto en su reabsorción (diabetes insípida central o nefrogénica)

4. O puede estar causada por una imposibilidad en la capacidad de reabsorción de solutos en el túbulo, bien por exceso de estos (glucosa en la diabetes mellitus o urea en la insuficiencia renal), o bien, por tubulopatías o uso de diuréticos

5. Es necesario diferenciarla de otras entidades como: polaquiuria, nicturia o enuresis

6. Es importante una adecuada historia clínica, detallando: cantidad de agua diaria que se consume, frecuencia y volumen urinario, si existen otros síntomas asociados, así como antecedentes de ingesta de fármacos o antecedentes familiares de patología renal

7. Con una adecuada historia y exploración física, hay que descartar la presencia de síntomas y signos de alarma como: sed excesiva, signos de deshidratación, fallo de medro o alteraciones neurológicas, como: alteraciones en el campo visual, cefalea, irritabilidad o alteración del nivel de conciencia

8. Una vez comprobado que existe una verdadera poliuria y se ha realizado la historia clínica y una exploración detallada, es importante realizar un estudio básico inicial para identificar la patología subyacente. En una primera aproximación, es imprescindible determinar la glucemia capilar y realizar una tira rápida de orina

9. Dentro del estudio inicial, se recomienda realizar un análisis de sangre con: gasometría, función renal, osmolaridad plasmática e iones. Es necesario recoger la primera micción tras ayuno nocturno habitual, para poder valorar la capacidad de concentración de orina, así como la presencia de: glucosuria, proteinuria, cristales u otras alteraciones

10. En función del resultado de estas pruebas, se realizará el diagnóstico diferencial y se valorará la necesidad de realizar pruebas funcionales como el test de restricción hídrica y de administración de hormona antidiurética (ADH). Estos tienen como objetivo, diferenciar: polidipsia primaria, diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica, tanto completa como parcial

Para saber aún más…

- Lumbreras Fernández J, Amil Pérez B. Poliuria y polidipsia. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1: 81-9.
- Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan AL, Roche EF. Fifteen-minute consultation: polidipsia, poliuria or both. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2018; 0: 1-5.
- Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1: 135-53.
- Leung A, Robson WL, Halperin M. Polyuria in Childhood. Clin Pediatr. 1991; 30: 634-40.

Con el fonendo en la mochila

En la era de la globalización, con la facilidad para viajar a otros países, conocer nuevas culturas y distintas situaciones socio-sanitarias, nace esta sección con el objetivo de dar a conocer las experiencias de residentes de Pediatría, que han salido del país para ampliar sus conocimientos médicos en un contexto diferente al nuestro. Una herramienta de ayuda para todos aquellos que se planteen realizar algo similar.

Información del rotante

- Nombre: Dorleta López de Suso.
- Email: dlopezsuso@gmail.com
- Hospital de Origen: Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
- Subespecialidad pediátrica (si aplicable): Cuidados Paliativos Pediátricos.
- Año de residencia en el que se realizó la rotación externa: R4.
- Duración de la rotación externa (meses): 1 mes.

Cuestionario

1. ¿Dónde has realizado tu rotación? ¿Por qué elegiste ese hospital?

Estuve un mes en el *Royal Marsden Hospital* en Sutton, al sur de Londres. Una vez allí, pude rotar varios días en la Unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos del *Evelina London Children's Hospital*. Elegí este hospital por referencias de residentes y adjuntos de mi hospital, que realizaron rotaciones externas en ese centro y que se encuentran trabajando allí en este momento.

2. ¿Cómo conseguiste la rotación? ¿Qué documentos o trámites tuviste que realizar?

Me puse en contacto con la jefa de la Unidad de Cuidados Paliativos del hospital y, tras enviarle una carta de presentación, me puso en contacto con recursos humanos. Para que me aceptaran la rotación, necesité completar: los formularios del centro y adjuntar mi CV, unas serologías actualizadas, así como un documento negativo de antecedentes penales. Posteriormente, tras la aceptación de mi solicitud, tuve que solicitar la rotación externa en la comisión de docencia de mi centro en España.

3. Una vez iniciada la actividad asistencial, ¿cuál fue tu grado de participación?

El equipo me incluyó en todas las visitas que realizaban y, aunque en mi condición de *"observer"* no estaba autorizada a realizar atención médica de forma independiente, me permitieron estar en todas las consultas e intervenciones que realizaron. Por otro lado, fui incluida en todas las sesiones que realizaban.

4. ¿Se fijaron unos objetivos docentes preestablecidos antes de tu llegada? ¿Se realizó una evaluación de tu labor al final de la rotación?

Los objetivos docentes de mi rotación los fijé yo misma al solicitar mi rotación y fueron aprobados por la jefa del servicio en ese momento. Al final de mi rotación, se realizó la evaluación de mi rotación según el formulario del que disponemos en la Comunidad de Madrid. Para que pudiera ser completado, traduje los ítems a evaluar al inglés.

5. Resume brevemente los conocimientos/habilidades adquiridas:

El objetivo principal de mi rotación era conocer los recursos tipo *hospice* de los que se benefician los pacientes en cuidados paliativos pediátricos en Reino Unido. Durante mi estancia, pude conocer en profundidad el manejo de uno de ellos, colaborando en la labor asistencial que allí se realiza un día a la semana.

Por otro lado, aprendí herramientas para la documentación del control de síntomas y de toma de decisiones que realizan en Reino Unido. Debido a la dispersión geográfica que presentan allí, estas herramientas de documentación y comunicación,

entre los diferentes servicios que atienden a estos pacientes, son imprescindibles para una atención integral.

6. ¿Cambiarías algo relacionado con tu rotación? En caso afirmativo, ¿qué cambiarías?

Considero muy positiva esta experiencia y no creo que cambiara nada relacionado con ella.

7. Puntúa del 1 al 10 (equivaliendo 1 a una puntuación muy mala y 10 a una puntuación muy buena):

- Enseñanza: 9.
- Supervisión: 9.
- Grado de aprendizaje: 9.
- Puntuación global: 9.

8. ¿Esta rotación ha cambiado tu práctica médica? ¿Ves posible aplicar dichos conocimientos de regreso en tu hospital o en tu futura práctica profesional?

Aunque actualmente los recursos *hospice* no sean una realidad en España, sería una medida complementaria para la atención de estos pacientes en nuestro país.

Por otro lado, considero que la documentación clínica, en cuanto al control de síntomas y la toma de decisiones, son dos herramientas muy útiles que ya se aplican en la actualidad en algunos recursos de cuidados paliativos pediátricos españoles y que su uso debería extenderse.

9. ¿Pudiste implicarte en alguna actividad más allá de la asistencia (docencia, sesiones clínicas, investigación...)? En caso afirmativo, ¿puedes explicarnos qué tipo de actividad?

Sí. Me incluyeron en todas las reuniones multidisciplinares que se realizaron durante mi estancia y fui invitada a reuniones con otros grupos de trabajo y hospitales. Asimismo, impartí una sesión clínica sobre el funcionamiento de los cuidados paliativos pediátricos en la unidad de mi hospital.

The Corner

M. Sánchez Martín*,
M. Gómez de Pablos Romero**
***Adjunto de Pediatría del Hospital Universitario La Paz**
****Adjunto de Pediatría del Hospital Universitario Infanta Cristina.**

25. Septic shock in the ED

Dr. Mike Ross: Hello, I'm Dr. Ross. What brings you in?

Mother: Hi Dr. Ross. My son Luke started with fever this morning. He hardly ate any breakfast and he's vomited three hours ago. He has been very sleepy. My child is now two years old and has always been healthy, he's just not himself.

Dr. Mike Ross: Alright, let me take a look.

PHYSICAL EXAMINATION

Ill appearance. Capillary refill time: 4 seconds. Normal symmetrical peripheral pulses. No rashes or petechiae. Polypnea, without other signs of respiratory distress. Neurological: arousable to tactile and loud verbal stimuli, occasionally crying without facial asymmetries and moving all extremities. PERRL. Closed anterior fontanelle. No neck stiffness, absent meningeal signs. Cardiac auscultation: tachycardia, systolic heart murmur. Pulmonary auscultation: general good bilateral ventilation, no pathological breath sounds. HEENT: hyperemic oropharynx. Normal tympanic membranes. Normal abdomen, no organomegalies.

Dr. Mike Ross (to the nurse): Jeff, let's place him on the monitor, we need to check his vitals.

Dr. Mike Ross (to the mother): Ms., Luke appears to have a serious infection. I'm going to call my colleague and we will be right back.

Dr. Mike Ross: Hi Dr. Manning, a 2-year-old child has just been brought in with high fever. He is ill – appearing, lethargic, tachycardic, polypneic and his capillary refill is 4 seconds. I think he might be septic. Could you come and take a look at him?

Dr. Manning: Of course, let's go!

Dr. Manning takes a look at the patient.

Jeff: Dr. Manning, his heart rate is 176 bpm, his blood pressure is 85/45 mmHg and he is breathing at 45 bpm. His oxygen saturation is 95%. I've asked his mother and his weight is 15 kg.

Dr. Manning: Thanks Jeff. It seems we have a septic shock here. Mike, start him on a nonrebreathing mask. Jeff, we need to get an IV access as quickly as possible. Once you have it, administer a fluid bolus with 300 ml of normal saline at maximum pump speed.

Dr. Manning (to mother): Ms. Would you mind waiting outside while we take care of Luke? We'll update you as soon as possible.

Mother leaves.

Dr. Mike Ross: Could we get another nurse here, please?

Dr. Manning: Hi Nathalie, this is a 2-year old with a septic shock, we need another IV access for tests and antibiotics.

Dr. Mike Ross: Dr. Manning, I'll order a VBG, CBC, CMP and a blood culture, and I'll calculate the antibiotics. He's two years old, so I'll start him on cefotaxime and vancomycin, OK?

Dr. Manning: Great, thank you Mike. After that, please update the mother, and ask her for any relevant past medical history and allergies.

Jeff: Dr. Manning, his BP is dropping to 78/40 and we're having trouble with the IV access.

Dr. Manning: OK, I'm placing an IO access. Get Mike to call the PICU.

Dr. Mike Ross (to the PICU team): Hi, I'm Dr. Ross, I'm calling from the ED because we have a patient with septic shock. Luke Ferguson is a 2-year-old boy with no past medical history. He started with fever this morning and he now has signs of abnormal perfusion. Right now, he is lethargic, polypneic with a nonrebreathing mask, his heart rate is 180 bpm and his BP is 80/42 after the first fluid bolus. He shows no signs of fluid overload. We have an IO access, and are now on the second fluid bolus. We have already sent a VBG, CBC, CMP and blood culture to the lab and are about to start him on broad – spectrum antibiotics. I think he needs to be transferred to the PICU for a definitive IV access, monitoring and treatment with vasopressors if needed.

PICU team: Alright, bring him in.

KEY WORDS

Septic shock: shock séptico.

Ill appearance: mal aspecto.

Normal symmetrical peripheral pulses: pulsos periféricos normales y simétricos.

Petechiae: petequias.

Arousable to tactile and loud verbal stimuli: Despierta con estímulos táctiles y a la voz fuerte.

PERRL (pupils are equal, round and react to light): isocoria, pupilas redondas y normorreactivas a la luz.

Neck stiffness: rigidez de nuca.

Absent meningeal signs: no signos meníngeos.

Place on the monitor: conectar al monitor.

Check vitals: tomar constantes.

Lethargic: letárgico.

Nonrebreathing mask: mascarilla con reservorio.

IV (intravenous) access: acceso intravenoso.

Fluid bolus: bolo de volumen.

Maximum pump speed: máxima velocidad de la bomba.

VBG (venous blood gas): gasometría venosa.

CBC (complete blood count): hemograma.

CMP (complete metabolic panel): bioquímica completa.

Blood culture: hemocultivo.

BP (blood pressure) is dropping: la presión arterial está cayendo.

IO (intraoseus) access: acceso intraóseo.

PICU (Pediatric Intensive Care Unit): UCIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos).

Abnormal perfusión: perfusión anormal.

Fluid overload: sobrecarga de volumen.

Broad - spectrum antibiotics: antibióticos de amplio espectro.

Vasopressors: drogas vasoactivas.

PLAY AUDIO
se puede escuchar en
www.pediatriaintegral.es

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

De interés especial

Vacunas frente al SARS-CoV-2: actualización práctica

A.I. Dacosta Urbieta*/**, I. Rivero Calle*/**, J. Gómez-Rial**, F. Martinón-Torres*/**

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.
**Grupo de Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GENVIP).
Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Universidad de Santiago

Resumen

El año 2020, el primero de la pandemia COVID-19, ha puesto en marcha un esfuerzo sin precedentes en la búsqueda de una vacuna frente al SARS-CoV-2. Se ha iniciado el desarrollo de más de 250 candidatos vacunales, de los cuales tres ya han sido aprobadas por las agencias reguladoras europeas. Las estrategias para desarrollarlas son variadas, algunas vacunas han optado por un enfoque clásico como las vacunas de: virus vivos atenuados, virus inactivados o de subunidades virales. En otros casos, se han empleado estrategias más novedosas, como las vacunas de ARNm y el uso de vectores virales. Entre las vacunas más destacadas están las de Moderna y Pfizer, ambas de ARNm; las vacunas de Astra Zeneca y del instituto de investigación de Gamelaya de vectores virales; la vacuna de Sinovac, de virus inactivados; y la de Novavax de subunidades. Todas estas vacunas utilizan como antígeno la proteína espicular (*Spike* [S]) del coronavirus. En este artículo se hace una revisión de las principales vacunas frente a la COVID-19 atendiendo a su mecanismo de acción, pauta de administración, perfil de seguridad y eficacia.

Abstract

The year 2020, the first year of the COVID-19 pandemic, has launched an unprecedented effort in the search for a vaccine against SARS-CoV-2. The development of more than 250 vaccine candidates has begun, of which three have already been approved by European regulatory agencies. The strategies to develop them are varied, some vaccines have opted for a classical approach such as live attenuated virus, inactivated virus or viral subunit vaccines. In other cases, newer strategies have been employed, such as mRNA vaccines and the use of viral vectors. Among the most prominent vaccines are Moderna and Pfizer, both mRNA; Astra Zeneca and the Gamelaya Viral Vector Research Institute's vaccines; the Sinovac inactivated virus vaccine and the Novavax subunit vaccine. All these vaccines use as antigen the spicular protein (Spike [S]) of the coronavirus. This article reviews the main vaccines against COVID-19 taking into account their mechanism of action, administration guideline, safety profile and efficacy.

Palabras clave: Vacunas; SARS-CoV-2; COVID-19; Vacunas ARNm; Vacunas vector viral.

Key words: *Vaccines; SARS-CoV-2; COVID-19; MRNA vaccines; Viral vector vaccines.*

Introducción

En octubre de 2019, el mundo recibió la noticia de que una nueva variante de coronavirus, denominada posteriormente SARS-CoV-2[1], era la causante de una serie de casos de síndrome de distrés respiratorio agudo en la ciudad china de Wuhan. Posteriormente, se conocieron otros fenotipos clínicos de la enfermedad, como fenómenos tromboembólicos o autoinmunes y pasó a conocerse como enfermedad causada por el coronavirus 2019 o por sus siglas COVID-19. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación de pandemia. En los meses siguientes, fuimos testigos de cómo esta

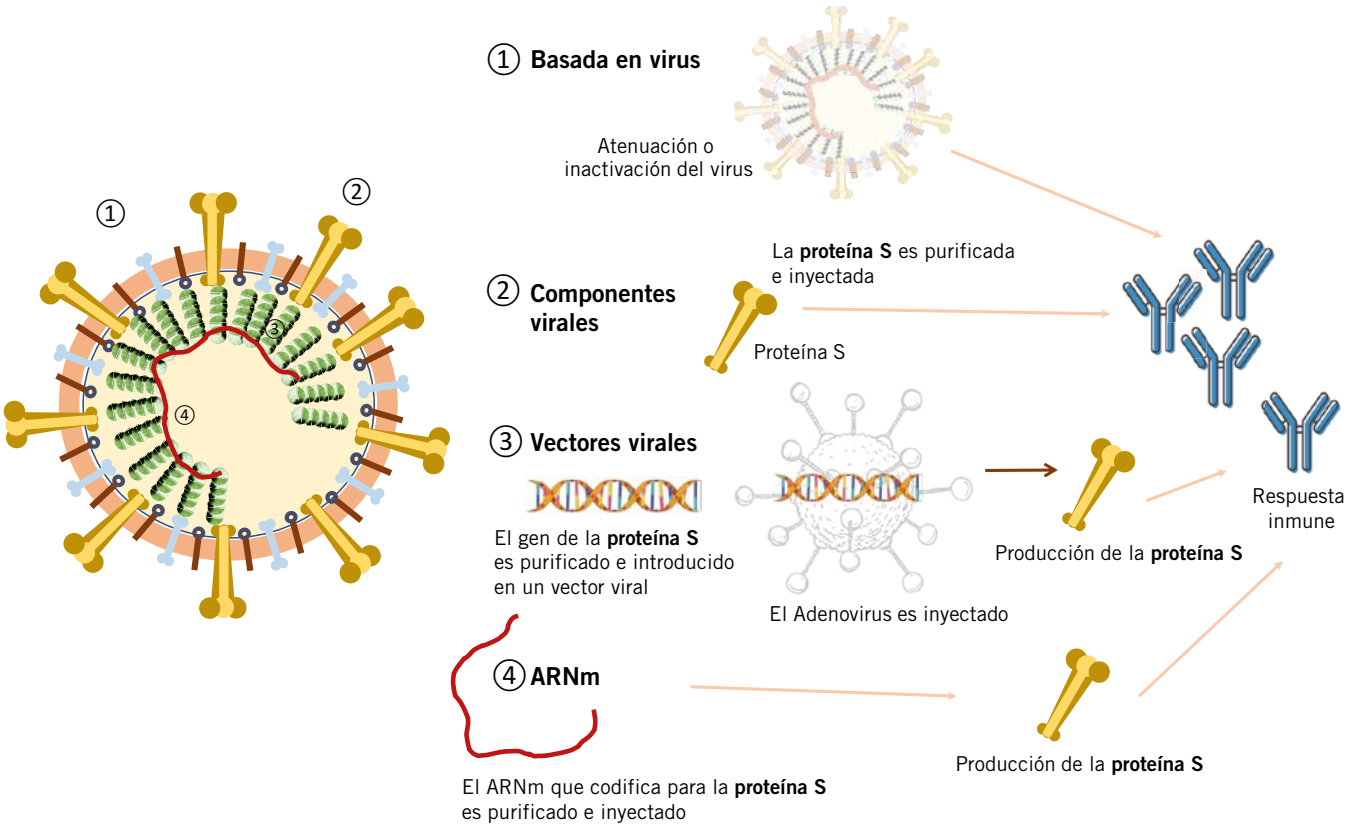


Figura 1. Mecanismos de funcionamiento de los principales tipos de vacunas frente a SARS-CoV-2

enfermedad se extendió rápidamente por el resto del mundo, causando una importante mortalidad, provocando cierres de la actividad económica, poniendo a prueba los sistemas sanitarios y cambiando por completo nuestras costumbres. Durante este tiempo, se han desarrollado diferentes estrategias terapéuticas tanto antivirales, entre los que destaca el remdesivir, como agentes inmunomoduladores, cuyo objetivo es atenuar la hiper-inflamación asociada a la enfermedad. Entre estos últimos, destacan la hidroxicloroquina, los corticoides y el tocilizumab, si bien hasta la fecha, solo el tratamiento con corticoides ha demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad durante los ensayos clínicos realizados[3,4]. Por todo ello, la gran esperanza para hacer frente a esta pandemia está depositada en el desarrollo de una vacuna segura y eficaz.

Desde que el 9 de noviembre de 2020 la farmacéutica Pfizer anunciase[5] que habían desarrollado una vacuna eficaz, el final de esta pandemia parece estar más cerca. Este anuncio marcó un hito en la historia de las vacunas, por la rapidez en la que se desarrollaron estos candidatos vacunales y por ser la primera vez que una vacuna de ARNm supera todas las fases de desarrollo clínico y se va a administrar a gran escala. Al poco de realizarse el anuncio de Pfizer, otras empresas farmacéuticas anunciaron los resultados de sus vacunas. En estos momentos, existen varios candidatos vacunales en diferentes fases de desarrollo. El objeto de este artículo es realizar una revisión de las tecnologías de fabricación de vacunas y de los diferentes candidatos vacunales para COVID-19, atendiendo a: su mecanismo de acción, pauta de administración, eficacia, efectos adversos y fase de desarrollo en la que se encuentran.

Tipos de vacunas frente a SARS-CoV-2

Se han seguido diferentes estrategias en el diseño de vacunas frente a SARS-CoV-2, desde la nueva tecnología de vacunas de ARNm hasta la aproximación clásica de vacunas de virus vivos atenuados y virus inactivados. En esta sección, se presenta un pequeño resumen del funcionamiento de estas estrategias (Fig. 1).

Vacunas de virus vivos atenuadas[6]

Esta es una de las primeras tecnologías de vacunación que se diseñó. Fue, por ejemplo, la que empleó Louis Pasteur en 1885, en la vacuna de la rabia. El proceso para crear una vacuna de virus vivos atenuados es el siguiente. Primero, se aísla el virus causante de la enfermedad que se quiere combatir. Posteriormente, se emplean mecanismos para reducir su virulencia, es decir, su capacidad de infectar y dañar al huésped. Para ello, se pasa repetidamente el virus por diferentes medios de cultivo, lo que va dando lugar a diferentes cepas. De esas cepas, se eligen aquellas que infecten, pero no produzcan enfermedad y generen respuesta inmune. Por ejemplo, en el caso de la polio oral o de Sabin, se aisló la cepa Mahoney de individuos que pasaban la enfermedad de forma asintomática. Posteriormente, realizaron pases del virus a través de cultivos de testes de mono hasta encontrar una cepa que no poseyese capacidad infectiva del sistema nervioso central.

Las vacunas de virus vivos atenuados han ayudado a hacer frente a enfermedades que antaño causaban una impor-

tante morbimortalidad. Y aún, a día de hoy, seguimos utilizándolas de forma habitual, como la del sarampión, parotiditis y rubeola, la de la varicela o la de la fiebre amarilla. Sin embargo, presentan como desventaja que el virus puede causar enfermedad en individuos susceptibles; por lo que están contraindicadas en ciertos pacientes, como embarazadas o inmunodeprimidos.

Las vacunas de virus vivos atenuados son eficaces, pero están contraindicadas en personas inmunodeprimidas.

Vacunas de virus inactivados[7]

Esta tecnología de fabricación de vacunas fue la siguiente en ser desarrollada. En este tipo de vacunas, se inactiva el virus empleando métodos físicos o químicos, como el uso de formaldehído, calor o luz ultravioleta y este deja de ser infeccioso. El problema de estas vacunas es que, si el proceso de inactivación del virus no se realiza correctamente, este puede reactivarse y causar enfermedad o, si el proceso de inactivación es lo suficientemente intenso, se perderá la capacidad de generar respuesta inmune al desnaturalizarse los antígenos.

Estas vacunas presentan, como principal ventaja, frente a las vacunas vivas atenuadas que: no pueden causar enfermedad, son menos reactógenas y más seguras. Como inconveniente, su capacidad de generar respuesta inmune es menor. Ejemplos de vacunas de virus inactivados que empleamos de forma habitual serían: vacuna de polio inyectable (vacuna de Salk) y hepatitis A.

Las vacunas de virus inactivados son más seguras al no poder causar la enfermedad, pero su capacidad de producir respuesta inmune es menor.

Vacunas de subunidades virales[8]

A finales del siglo pasado, se exploraron nuevas formas de diseñar vacunas. En lugar de emplear microorganismos enteros, atenuados o inactivados, se sugirió la posibilidad de usar antígenos específicos del microorganismo. Esto facilitaba la fabricación de las vacunas. Cuando se trabaja con microorganismos enteros, hay que emplear cultivos celulares. Sin embargo, es un proceso caro y existían algunos microorganismos que no podían ser cultivados. Este era el caso del virus de la hepatitis B. Gracias a la aparición de la tecnología recombinante, se empleó una cepa modificada de *S. cerevisae* para generar la proteína de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). Esta proteína era capaz de generar respuesta inmune, desarrollándose así la vacuna frente a la hepatitis B, que seguimos usando en la actualidad. Posteriormente, se desarrollaron otras vacunas empleando esta tecnología, como la del virus del papiloma humano.

El problema de estas vacunas, es que su capacidad de generar respuesta inmune es menor. Cuando se emplean vacunas atenuadas e inactivadas está presente el microorganismo entero, por lo que el paciente se expone a numerosos antígenos y a otras moléculas que activan su respuesta inmune. En el caso de las vacunas atenuadas, al emplear un solo antígeno, es necesario estimular la respuesta inmune con el uso de adyuvantes.

Las vacunas de subunidades virales permiten que la fabricación de vacunas sea más sencilla, pero la respuesta inmune es menor que con las vacunas de virus enteros, precisando la utilización de adyuvantes.

Vacunas de ARN[9,10]

La idea detrás del diseño de las vacunas de ARN era poder superar algunos de los problemas que presentan las vacunas anteriores: no poseer capacidad de producir enfermedad como las vacunas de virus vivos atenuados y producir una respuesta inmune más intensa y duradera que las vacunas inactivadas y de subunidades.

Existen dos tipos de vacunas de ARN, las convencionales y las autorreplicables. En las convencionales, la vacuna contiene ARN mensajero (ARNm) que se traduce en proteínas que codifican el antígeno, empleando los ribosomas celulares. En las autorreplicables, la vacuna contiene un complejo de ARN-polimerasa dependiente de ARN que amplifica el ARNm, creando más copias del mismo para posteriormente traducirlo, con lo que se produce mayor cantidad del antígeno.

Las vacunas de ARNm presentan la ventaja de que pueden estimular al sistema inmune innato sin necesidad de emplear adyuvantes. La presencia de ARNm exógeno en las células de paciente simula una infección viral y se generan citoquinas y quimoquinas que activan el reclutamiento de las células presentadores de antígenos y linfocitos CD8. Sin embargo, la inducción de respuesta inmune innata es a la vez ventaja e inconveniente en estas vacunas. La producción de interferón al detectarse ARNm exógeno en las células, puede dar lugar a una serie de respuestas inmunológicas encaminadas a reducir la transcripción de ARN viral lo que reduciría la efectividad de la vacuna.

Otro de los potenciales problemas de las vacunas de ARNm es su inestabilidad, ya que es una molécula que se degrada rápidamente. Necesitan condiciones de conservación específicas lo que puede complicar su logística y distribución a gran escala. Pero, a diferencia de las vacunas de ADN, no tienen potencial para integrarse en el genoma del huésped.

Las vacunas de ARN mensajero son una tecnología novedosa, que presenta ventajas frente a las vacunas tradicionales pero la inestabilidad de la molécula de ARN mensajero puede complicar su logística y distribución a gran escala.

Vacunas de ADN[11]

Las vacunas de ADN funcionan de forma similar a la anterior. Se inyecta en el paciente un plásmido de ADN que emplea la maquinaria celular del paciente para sintetizar proteínas y péptidos virales que activarán la respuesta inmune. El ADN es mucho más estable y fácil de manejar que el ARN, si bien para lograr que llegue al núcleo celular, la administración de la vacuna requiere de técnicas específicas (p. ej., electroporación).

Entre los potenciales problemas de la vacuna está el temor a que se produzca integración del ADN viral en el huésped. En estudios preliminares, no se ha observado integración del ADN

Tabla I. Características de las vacunas frente a SARS-COV-2 ya aprobadas por alguna agencia reguladora mundial: tipo de vacuna, número de pacientes estudiados, pauta empleada, eficacia demostrada, fase de desarrollo en la que se encuentra y precio estimado

Compañía	*País*	*Tipo*	*Nombre*	*Número de pacientes*	*Pauta*	*Eficacia*	*Fase actual*	*Precio estimativo*[23]
Pfizer/ BioNTech	Alemania	ARNm	Tozinameran Comirnaty®	43.548 (fase 3)	0-21	95% CI95% (90,3-97,6)	4	12 €
Moderna	EE.UU.	ARNm	mRNA-1273	30.400 (fase 3)	0-28	94,5% CI95% (86,5-97,8)	4	15 €
Oxford/Astra Zeneca	Reino Unido	Vectores virales	AZD1222	13.414 (fase 2/3 y 3)	0-28 (teórica)	70,4% CI95% (54,8-80,6)	3	1-2 €
Sinovac	China	Virus inactivados	Coronavac®	600 (fase 2)	0-14 y 0-28	78-91,25%*	3	10 €
Gamaleya	Rusia	Vectores virales	Sputnik V®	76 (fase 1/2)	0-21	91,4%*	3	8-10 €
Bharat Biotech	India	Virus inactivados	Covaxin®	390 (Bharat biotech)	0-28	No disponible	3	0,5 €

**Datos no publicados en revistas por revisión por pares, únicamente comunicados por la compañía en su web o a través de comunicados de prensa.*

en el huésped de forma significativa y, cuando se detecta, es varios órdenes de magnitud inferior a la tasa habitual de mutación. Otra de las preocupaciones es que la vacuna pueda causar fenómenos autoinmunes, pero tampoco se han observado un aumento significativo de los mismos en los ensayos clínicos realizados.

Las vacunas de ADN emplean una tecnología similar a las vacunas de ARN, pero son mucho más estables; a pesar de que existe preocupación por su riesgo potencial de integración en el genoma humano, no se ha visto este fenómeno en los ensayos clínicos realizados.

Vacunas de vectores virales[12]

En este tipo de vacunas, se emplea un virus que infecte a seres humanos, como el adenovirus. El vector viral se altera para reducir su capacidad infectiva y se modifica su genoma, para que al traducirse, se expresen proteínas del virus frente al que se crea la vacuna.

Estas vacunas tienen la ventaja de que los vectores virales simulan una infección provocando una respuesta inmunitaria fuerte, por lo que no necesitarían adyuvantes. Entre sus inconvenientes, la posibilidad de que el ADN se integre en el genoma del paciente o que se produzca una replicación persistente en sujetos inmunodeprimidos. Además, al emplear virus que infectan de forma natural a los seres humanos, la presencia de respuesta inmune previa a ese virus puede comprometer la respuesta inmune vacunal.

Finalmente, desde un punto de vista técnico. La necesidad de emplear cultivos celulares provoca que el proceso de fabricación sea más caro y laborioso.

Las vacunas de vectores virales modifican genéticamente un virus que infecta a humanos para que exprese proteínas del virus frente al que queremos generar la vacuna.

Candidatos vacunales frente a SARS-CoV-2

En esta sección realizaremos un pequeño resumen de los candidatos vacunales frente a SARS-COV-2 más relevantes hasta el momento (Tabla I).

Vacuna de Pfizer y BioNTech BNT162b2 - tozinamerán "Comirnaty®"[14]

Tipo de vacuna: ARNm incluido en nanopartículas liposomales que codifica la proteína *spike* del SARS-CoV-2.

Características del ensayo en fase 2/3: se realizó un ensayo clínico multicéntrico con 43.548 pacientes, de los cuales la mitad recibió la vacuna y la otra mitad placebo. Con respecto a los datos demográficos de los participantes: el 57% tenía entre 16 y 55 años, y el 43% restante eran mayores de 55; el 50% de los participantes eran mujeres y el 30% de los participantes eran obesos. Entre los criterios de exclusión para participar se incluía: haber padecido COVID-19 con anterioridad, empleo de tratamiento inmunosupresor o pacientes inmunodeprimidos. Sí que se incluyeron pacientes con enfermedad crónica estable, como hepatitis C o VIH.

Pauta de administración: 2 dosis separadas entre sí 21 días.

Efectos adversos: a nivel local, el más frecuente fue el dolor en el lugar de la inyección. Y en cuanto a los efectos secundarios a nivel sistémico, los más frecuentes fueron: malestar general, cefalea y fiebre. La tasa de efectos

adversos graves fue del 1,1% en el grupo de vacuna.

Eficacia: a partir de los 7 días de administración de la segunda dosis de la vacuna, se produjeron 9 infecciones por SARS-CoV-2 en el grupo de vacunados frente a los 168 del grupo de placebo. Esto significa que presenta una eficacia del 95% CI95% (90,3-97,6). En el análisis por subgrupos, la efectividad fue similar en todos ellos.

Fase en que se encuentra la vacuna: fase 4 o de comercialización. Primera vacuna aprobada en el mundo frente al SARS-CoV-2, tanto por la FDA americana como por la EMA y por la OMS.

Vacuna de Moderna mRNA-1237[15]

Tipo de vacuna: ARNm incluida en nanopartículas liposomales que codifica la proteína *spike* del SARS-CoV-2.

Características del ensayo en fase 3: ensayo multicéntrico en el que participaron 30.400 pacientes, de los cuales la mitad recibió la vacuna y la otra mitad placebo. Los pacientes se estratificaron en tres grupos: pacientes de 18 a 65 años sin factores de riesgo (59,6%), pacientes de 18 a 65 años con factores de riesgo (15,1%) y pacientes mayores de 65 años (25,3%). El 82% presentaba riesgo ocupacional de contraer SARS-CoV-2, con un 25% de profesionales sanitarios incluidos en el estudio. A diferencia de la vacuna de Pfizer, sí se incluyeron participantes con historia de enfermedad por COVID-19 previa (2,2%).

Pauta de administración: 2 dosis con un intervalo de 28 días.

Efectos adversos: a nivel local, el más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección (91,6%). A nivel sistémico, los más frecuentes fueron: fatiga (68,5%), cefalea (63,0%), dolor muscular (59,6%), dolor articular (44,8%), y escalofríos (43,4%). Se produjeron efectos adversos graves en el 0,2% al 9,7% de los participantes.

Eficacia: a partir de los 14 días de la segunda dosis de la vacuna, se registraron 5 casos en el grupo vacunal frente a 90 del grupo placebo, lo que significa una efectividad de 94,5% CI95% (86,5-97,8). La eficacia fue similar entre los diferentes subgrupos.

Fase en que se encuentra la vacuna: fase 4 o comercialización.

Vacuna de Oxford y Astra Zeneca ChAdOx1 (AZD1222)[16]

Tipo de vacuna: vacuna de vector viral empleando adenovirus que expresa la glucoproteína *spike* de SARS-CoV-2.

Características del estudio en fase 2/3: se realizó simultáneamente un estudio en fase 2/3 en Reino Unido y otro en fase 3 en Brasil. En el de Reino Unido, se reclutaron 10.673 pacientes, de los cuales la mitad recibió vacuna y la otra mitad placebo. En el grupo de vacuna, existían dos subgrupos, el subgrupo SD/SD formado por 2.741 participantes y el subgrupo LD/SD con 4.807. El subgrupo de SD/SD recibió 2 dosis de vacuna a dosis estándar de carga viral, mientras que el LD/SD recibió una primera dosis de vacuna de baja carga viral (mitad de dosis) y otra segunda dosis de vacuna de alta carga viral (dosis completa). El 86,7% de los pacientes tenían entre 18 y 55 años, con la particularidad de que en el grupo LD/SD solo se reclutaron pacientes de este grupo etario. En el estudio de Brasil, se reclutaron 4.088 pacientes y todos ellos recibieron 2 dosis de carga estándar de la vacuna. En este estudio, el 89,9% de los participantes tenía entre 18 y 55 años. Entre los dos estudios, el 60,5% eran mujeres y la mayoría de los participantes eran trabajadores sanitarios. Se incluyeron pacientes que habían padecido COVID-19 anteriormente.

Pauta de administración: en el protocolo se establecían 2 dosis separadas 4 semanas, pero en los ensayos clínicos existió gran variabilidad. El grupo SD/SD recibió la segunda dosis en las primeras 6 semanas tras la primera con una mediana de 36 días. El grupo LD/SD recibió la segunda dosis en las primeras 12 semanas.

Eficacia: a partir de los 14 días después de la segunda dosis de la vacuna, en el grupo de la vacuna se detectaron 30 casos y 101 en el grupo control, lo que supone una eficacia del 70,4% CI95% (54,8-80,6). Si estratificamos los resultados en el grupo SD/SD, la eficacia fue del 62,1% CI95% (41,0-75,7) y en el LD/SD 90,0% (67,4-97). No existían diferencias significativas entre otros subgrupos.

Efectos adversos: se produjeron 175 efectos adversos graves en 168 pacientes, 84 en el grupo de la vacuna y 91 en el control. Debido a que el estudio en fase 3 y 2/3 sigue en curso, no se han terminado de reportar los posibles efectos adversos.

Fase de la vacuna: fase 3, aprobación en el Reino Unido.

Vacuna de Novavax NVX-CoV737[17]

Tipo de vacuna: vacuna de subunidades que emplea la glucoproteína *spike* del SARS-CoV-2 (rSARS-Cov-2) y un adyuvante derivado de la saponina: Matrix-M1.

Características del ensayo en fase 1/2: se reclutaron 131 participantes que se dividieron en grupo placebo, B, C y D. Los pacientes del grupo B recibieron: 25 µg de rSARS-CoV-2; los del grupo C: 5 µg de r-SARS-CoV-2 + adyuvante; y los del grupo D: 25 µg de r-SARS + adyuvante. El 49,6% de los participantes eran mujeres y la edad media era de 30,8 ± 10,2 años.

Pauta de administración: 2 dosis separadas 21 días.

Eficacia: no hay datos disponibles aún de eficacia.

Efectos adversos: los efectos a nivel local o sistémicos estuvieron ausentes, o fueron moderados en la mayoría de los participantes.

Fase de la vacuna: fase 3.

Vacuna de Sinovac "CoronaVac®"[18]

Tipo de vacuna: virus inactivados.

Características del ensayo en fase 2: se reclutaron 600 pacientes. Estos 600 pacientes se dividieron en dos grupos, uno recibiría una pauta vacunal a los 0 y 14 días, y el otro grupo a los 0 y 28 días. Se asignaron en ratio 2:1 al grupo de la vacuna y al grupo placebo. Además, dentro del grupo de la vacuna, se realizaron otros dos subgrupos, uno que recibió 6 µg de producto y otro que recibió 3 µg de producto. La edad de los pacientes estaba comprendida entre los 18 y los 55 años, y un 51% de los mismos eran mujeres.

Pauta de administración: existen dos pautas: 0-14 días y 0-28 días, respectivamente.

Eficacia: no hay datos publicados de eficacia, pero la compañía ha comunicado en prensa una eficacia del 78%[19].

Efectos adversos: la tasa de efectos adversos fue del 33% en el grupo de 3 µg, 35% en el grupo de 6 µg y 22% en

el placebo. No se registraron reacciones adversas graves.

Fase de la vacuna: fase 3.

Vacuna del Instituto de investigación en epidemiología y microbiología de Gamelaya Gam-Covid-Vac "Sputnik V®"[20]

Tipo de vacuna: vacuna de dos vectores virales rAd5-S y rAd26-S, empleando adenovirus que expresa la proteína *spike* de SARS-CoV-2.

Características del ensayo en fase 1/2: se reclutaron 38 pacientes en un estudio con vacuna no liofilizada y otros 38 en un estudio con vacuna liofilizada. De los primeros 38 pacientes, 18 de cada grupo realizaron el estudio en fase 1 y 20 en fase 2. La media de edad era de 26,4 ± 4,4 años para el grupo de vacuna y de 26,7 ± 5,8 años para los de la vacuna liofilizada. En los participantes en la fase dos, había un 30% de mujeres y ninguno había padecido COVID-19 previamente. Parte de los pacientes que participaron en el ensayo eran personal militar contratado.

Pauta de administración: primera dosis con vector rAd26-S y segunda dosis con vector rAd5-S a los 21 días.

Eficacia: no hay datos de eficacia publicados todavía, pero el instituto Gamelaya ha comunicado en nota de prensa datos preliminares de su estudio en fase 3, refiriendo una eficacia del 91,4% tras un estudio realizado en 22.714 pacientes[21].

Efectos adversos: las reacciones adversas más frecuentes fueron: dolor local (58%), hipertermia (50%), dolor de cabeza (42%), astenia (28%), artralgias, y mialgias (24%). No se detectaron efectos adversos graves.

Fase de la vacuna: licencia de emergencia para su uso, fase 3.

Vacuna de Bharat Biotech BBV152 "Covaxin®"[22]

Tipo de vacuna: vacuna de virus inactivado.

Características del ensayo en fase 2: se reclutaron 380 pacientes mayores de 12 años en 11 hospitales de la India. El 3,7% tenían entre 12 y 18 años; el 91,8% entre 18 y 55 años; y 4,4% entre 55 y 65 años. El 50% recibió una dosis de 3 µg y el 50% restante una dosis de 6 µg. Menos de un 30% de los participantes eran mujeres.

Pauta de administración: 2 dosis separadas 28 días.

Eficacia: dado que se trata de un ensayo en fase 2, no se pueden extraer datos de eficacia.

Efectos adversos: las reacciones adversas locales aparecieron en un 9,7% CI95% (6,9-13,2) y los efectos adversos sistémicos en 10,3% CI 95% (7,4-13,8). No se detectaron efectos adversos graves.

Fase de la vacuna: fase 3, aprobada en India.

Limitaciones

Todas estas vacunas tienen como limitación principal que su aprobación está basada en períodos de seguimiento relativamente cortos, antes de concluirse los estudios en fase 3, cuya duración oscila entre 1 y 2 años dependiendo del candidato. Aun así, el importante tamaño muestral compensa esta limitación, lo que unido a los datos de eficacia y el contexto pandémico, han permitido su aprobación condicionada (EMA) o autorización de uso de emergencia (FDA). Estas aprobaciones están sujetas a completar los estudios, un seguimiento exhaustivo con aporte de información en tiempo real, y mantener la farmacovigilancia incluso después de concluidos los ensayos, tal como se realiza habitualmente con las vacunas. A 12 de enero de 2021, se han administrado ya más de 30 millones de dosis vacunales en todo el mundo, sin incidencias reseñables en términos de seguridad.

Tampoco disponemos de información en embarazadas y niños, si bien se acordó con las autoridades reguladoras, la realización de estudios específicos en estas poblaciones una vez se dispusiese de datos de seguridad y eficacia en la población adulta. En estos momentos, se están poniendo en marcha los estudios de mujeres embarazadas y adolescentes, y los pediátricos previsiblemente se inicien en la primavera de 2021.

Función del pediatra de Atención Primaria

Dado que en estos momentos aún no se han realizado ensayos clínicos en población pediátrica de las vacunas frente a SARS-CoV-2 y que los pacientes pediátricos sanos no presentan complicaciones graves por COVID-19 con tanta frecuencia como los adultos, la población pediátrica no es un grupo prioritario de vacunación. Por lo que en los próximos meses, no parece probable que los profesionales de Pediatría y Enfermería pediátrica de Atención Primaria deban ocuparse de la vacunación pediátrica frente a COVID-19. Sin embargo, sí que pueden aportar su gran experiencia y su papel como expertos vacunales para animar a las familias de sus pacientes a recibir la vacuna y resolver las dudas de sus compañeros de Atención Primaria y de la población general[24]. La situación privilegiada de España con altas tasas de vacunación y familias que demandan vacunas frente a otros países del entorno, se ha logrado en gran medida gracias al trabajo de los pediatras de Atención Primaria y es importante que siga manteniéndose.

Discusión y conclusiones

La pandemia de SARS-CoV-2 supone un reto para la humanidad, y la esperanza en este momento se encuentra en lograr vacunas que sean seguras y efectivas, y en cantidad suficiente. Ante este reto, varias empresas han presentado sus candidatos vacunales que, aunque emplean estrategias muy diferentes, todas las que se encuentran en fases más avanzadas se basan en la proteína espicular o proteína S *(spike)*, a excepción de las vacunas de virus inactivados de Sinovac y Bharat Biotech, que incluyen otros antígenos. Esta aproximación tiene la limitación que podría suponer la aparición de nuevas variantes de coronavirus en donde la proteína S acumule mutaciones que le permitan evadir la respuesta vacunal. Hasta la fecha, hemos identificado decenas de miles de variantes genéticas del SARS-CoV-2 sin ventajas o desventajas biológicas demostradas, a pesar del sensacionalismo de algunas de las noticias que circulan en los medios, especialmente en relación a la denominada "variante inglesa"[25-27]. Pero incluso, aunque acaben apareciendo variantes con ventajas genéticas, la tecnología nos permitirá adaptar las vacunas a estos cambios, y en el caso de las vacunas de ácidos nucleicos, muy rápidamente.

Otro aspecto importante es el impacto que estas vacunas puedan tener sobre la transmisión de la infección por SARS-CoV-2. Las primeras vacunas licenciadas sabemos que protegen frente a la enfermedad clínica, pero desconocemos su impacto en la cadena de transmisión. Esta característica no hace "peores" a las vacunas, sino que condiciona las estrategias de aplicación de las mismas y la necesidad de otras medidas concomitantes. Todas las vacunas aprobadas se administran por vía intramuscular, y no sabemos el grado de inmunidad que se genera en la mucosa del tracto respiratorio superior a través del cual penetra el virus[28]. Hay estudios preclínicos con resultados muy esperanzadores, si bien será necesario mantener las medidas de distanciamiento e higiene mientras: se desconozca esta información en humanos, dure la fase pandémica y no se alcancen coberturas vacunales elevadas.

El inicio de la vacunación frente a la COVID-19 marca un punto de inflexión en esta pandemia, sin embargo, no la venceremos hasta que se vacune la última persona en la que esté indicada. Para inmunizar a toda la población mundial harán falta miles de millones de dosis de vacunas, por lo que habrá que esperar para saber si las compañías farmacéuticas poseen la capacidad industrial para fabricar ese gran número de vacunas al ritmo de la demanda. El hecho de que existan múltiples candidatos vacunales es algo muy positivo, ya que además de fomentar la competitividad y evitar el monopolio, será más fácil hacer frente a los problemas de desabastecimiento, fabricación y distribución.

La mayoría de las vacunas aún no han publicado los resultados de la fase 3 de los ensayos; en este momento, solo han obtenido autorización para su uso y se ha empezado a vacunar en el contexto europeo con las vacunas de ARNm (Pfizer-BioNTech y Moderna) y la vacuna de vector viral de Astra-Zeneca (solo en el Reino Unido), y todavía no se han realizado ensayos clínicos en ciertos subgrupos poblacionales, como los pacientes pediátricos y embarazadas. Es pronto para saber cuál será la efectividad de las vacunas en el mundo real. Sin embargo, el desarrollo, autorización e inicio de uso de las vacunas frente a la COVID-19 constituye un hito histórico, ha puesto en valor la investigación, y es la mejor noticia desde que comenzó la pandemia, el verdadero principio del fin.

Potencial conflicto de intereses

FM-T ha recibido honorarios de GSK, Pfizer Inc, Sanofi Pasteur, MSD, Seqirus, Novavax y Janssen como: asesor, consultor, o ponente fuera del objetivo del presente trabajo. FMT ha trabajado como investigador principal en ensayos clínicos promovidos por las compañías farmacéuticas arriba mencionadas y, además: Ablynx, Regeneron, Roche, Abbott and MedImmune, siendo todos los honorarios pagados a la institución. IRC ha recibido honorarios por ponencias de: MSD, GSK, Sanofi y Pfizer; ha recibido becas/ayudas de investigación de: Sanofi Pasteur, MSD, Novartis y Pfizer; ha recibido honorarios por consultorías para: Pfizer, MSD y Sanofi; y ha participado como subinvestigador en ensayos clínicos de vacunas de: Ablynx, Abbot, Seqirus, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Cubist, Wyeth, Merck, Pfizer, Roche, Regeneron, Jansen, Medimmune, Novavax, Novartis y GSK, siendo todos los honorarios pagados a la institución. AIDU ha participado como subinvestigador en ensayos clínicos de vacunas de: Ablynx, Abbot, Seqirus, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Wyeth, Merck, Pfizer, Roche, Jansen, Medimmune, Novavax, Novartis y GSK, siendo todos los honorarios pagados a la institución. JGR ha recibido honorarios por ponencias de MSD, GSK y Pfizer y honorarios por consultorías de MSD.

Financiación

FM-T recibe soporte para la realización de sus actividades de investigación del Instituto de Salud Carlos III (Proyecto de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud): Fondo de Investigación Sanitaria (FIS; PI070069/PI1000540/PI1601569/PI1901090) del plan nacional de I+D+I y "fondos FEDER" y Proyectos GaIN RescataCovid_IN845D 2020/23 (GAIN, Xunta de Galicia).

Bibliografía

1. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med. 2020; 382: 692-4.
2. OMS. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 (Internet). Consultado el 14 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.
3. Stone JH. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383: 2333-44.
4. Siemieniuk R, Rochwerg B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo Y-S, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020; 370: m3379.
5. Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study (Internet). Consultado el 14 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against.
6. Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. Virology. 2015; 479-80: 379-92.
7. Nunnally BK. Inactivated Viral Vaccines. Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control; 2014. p. 45-80.
8. Karch CP, Burkhard P. Vaccine technologies: From whole organisms to rationally designed protein assemblies. Biochem Pharmacol. 2016; 120: 1-14.
9. Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. Expert Rev Vaccines. 2017; 16: 871-81.
10. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. Front Immunol. 2019; 10: 594.
11. Kutzler MA, Weiner DB. DNA vaccines: ready for prime time? Nature Reviews Genetics. 2008; 9: 776-88.
12. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. Front Immunol. 2018; 9: 1963.
13. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. Consultado el 17 de diciembre de 2020. N Engl J Med. 2020; 383: 2439-50.
14. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020.

15. FDA Briefing document. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. Moderna COVID-19 Vaccine (Internet). Consultado el 21 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.fda.gov/media/144434/download.
16. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2020; S0140-6736: 32661-1.
17. Keeck C, Gary Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med. 2020; 383: 2320-32.
18. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li Ch, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial.
19. Sui-Lee W, Londoño E. A Second Chinese Coronavirus Vaccine Is Said to Be Effective. New York Times. 7 de diciembre de 2021 (Internet). Consultado el 8 de diciembre de 2021. Disponible en: https://www.nytimes.com/2021/01/07/business/china-coronavirus-vaccine-sinovac.html.
20. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020; 396: 887-97.
21. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology. The Sputnik V vaccine's efficacy is confirmed at 91.4% based on data analysis of the final control point of clinical trials. 14 de diciembre de 2020 (internet). Consultado el 8 de enero de 2021. Disponible en: https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-sputnik-v-vaccine-s-efficacy-is-confirmed-at-91-4-based-on-data-analysis-of-the-final-control-po/.
22. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity clinical trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 (a phase 2, double-blind, randomised controlled trial) and the persistence of immune responses from a phase 1 follow-up report. 22 de diciembre de 2020 (internet). Consultado el 8 de enero de 2021. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.21.20248643v1.
23. Boseley S. Belgian minister tweets EU's Covid vaccine price list to anger of manufacturers. The Guardian. 18 de diciembre de 2020 (Internet). Consultado el 8 de enero de 2021. Disponible en: https://www.theguardian.com/world/2020/dec/18/belgian-minister-accidentally-tweets-eus-covid-vaccine-price-list.
24. de la Flor i Bru. La Pediatría de Atención Primaria como promotora de la vacunación en el adulto. Pediatría Integral. 2016. Pediatr Integral. 2016; XX(6): 357-358.
25. ECDC. Threat Assessment: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. Internet. Consultado el 21 de Diciembre de 2020. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf.
26. Gómez-Carballa A, Bello X, Pardo-Seco J, Pérez Del Molino ML, Martinón-Torres F, Salas A. Phylogeography of SARS-CoV-2 pandemic in Spain: a story of multiple introductions, micro-geographic stratification, founder effects, and super-spreaders. Zool Res. 2020; 41: 605-20. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.217. PMID: 32935498; PMCID: PMC7671907.
27. Gómez-Carballa A, Bello X, Pardo-Seco J, Martinón-Torres F, Salas A. Mapping genome variation of SARS-CoV-2 worldwide highlights the impact of COVID-19 super-spreaders. Genome Res. 2020; 30: 1434-48. doi: 10.1101/gr.266221.120. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32878977; PMCID: PMC7605265.
28. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020; 586: 516-27.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Representación del niño en la pintura española

Berruguete, entre el Gótico y Renacimiento

J. Fleta Zaragozano

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

Pediatr Integral 2020; XXIV (8): 502.e1 – 502.e4

Berruguete, formado en Italia y conocedor de la escuela flamenca, presenta en su obra una gran riqueza decorativa y dominio de la perspectiva. Combinó con acierto las arquitecturas de aspecto renacentista y modeló las formas con una rigidez característica de la escuela castellana. Con este autor alcanza la perfección el dominio del oro y la plata para los fondos ornamentales. El niño se encuentra representado en su obra, casi siempre, por motivos religiosos.

Vida, obra y estilo

Pedro Berruguete nació en Paredes de Nava (Palencia) en 1450 y murió, probablemente, en 1503; fue un pintor situado en la transición del estilo gótico a la pintura renacentista. Es una de las personalidades más sobresalientes de la pintura española de la segunda mitad del siglo XV y muchos de sus datos biográficos son desconocidos o controvertidos. Sus comienzos artísticos se desarrollaron bajo el influjo de la pintura flamenca, uno de los componentes básicos de su estilo. Se formó en Castilla y después en Flandes y Nápoles. Trabajó en uno de los centros más brillantes de la cultura renacentista del Cuatrocientos: el palacio de Urbino, a donde el duque Federico de Montefeltro había atraído, entre otros artistas, a Piero della Francesca y Bramante.

Berruguete pintó para el duque 28 retratos imaginarios de hombres ilustres de la antigüedad y de la Edad Media, hoy propiedad del palacio de Urbino y del Museo del Louvre. De su época italiana son también: *Retrato de Federico de Montefeltro con su hijo*, cuatro *Alegorías de las artes liberales*, dos de ellas en la Galería Nacional de Londres, y algunas otras obras. En este grupo de pinturas, el artista conjuga de manera muy personal la técnica y la municiosidad descriptiva propia del estilo flamenco con una monumentalidad, una construcción plástica y un sentido de la perspectiva, del espacio y de la luz, de carácter estrictamente italiano.

Después de su estancia italiana, el pintor regresó a Castilla, hacia 1483, donde encontró una buena clientela en el estamento eclesiástico, centrando su producción en pinturas para retablos. Ya en Castilla, introduce las novedades del renacimiento del Cuatrocientos. Parte de sus obras realizadas a partir de esta época han desaparecido, pero se conservan otras muchas, especialmente en Ávila, en donde pintó, por lo menos, cuatro retablos, el mayor para la catedral y tres para el Convento de Santo Tomás: el retablo mayor de la iglesia y los dedicados a Santo Domingo y a San Pedro Mártir, ambos actualmente en el Museo del Prado. Este conjunto de retablos acredita el talento del maestro y muestra el gusto por los fondos de oro y la suntuosidad decorativa.

Según Ceán Bermúdez, Berruguete, también aparece documentado en Toledo en 1483, donde decora los muros de la Capilla del sagrario viejo de la Catedral primada. Tras esta estancia toledana, vuelve a su pueblo natal y ejecuta el retablo de *Santa Ana y la Virgen*. Tras un periodo de silencio documental, al parecer, vuelve a Toledo. Existe la posibilidad de que el pintor trabajase al servicio de Isabel la Católica; uno de los encargos reales sería el *San Juan Evangelista en Patmos*, que Berruguete entregó en 1499 en el antiguo Alcázar de Madrid y que hoy se conserva en la Capilla Real de Granada.

Hacia 1500, trabajó para el desaparecido Hospital de la Latina de Madrid, a petición de Beatriz Galindo, fundadora de esta institución y preceptora de la reina Isabel. Una de sus obras más logradas, *La Virgen con el Niño en un trono*, presidió la capilla del citado hospital hasta su demolición en 1906, para después ser trasladada al Museo de Historia de Madrid; en la actualidad, se encuentra depositada en el Museo del Prado.

Mención especial merecen, también, los dos retablos que se conservan en Paredes de Nava, en cuya serie de *Evangelistas* se manifiesta el vigor prevelazqueño de Berruguete como retratista: *La decapitación de San Juan Bautista* de Santa María del Campo (Burgos) y *La Anunciación* de la cartuja de Miraflores, dos de sus pinturas más logradas como estudios espaciales y lumínicos de interior.

En su pintura destaca la influencia del Renacimiento italiano, en el hecho de querer enmarcar las figuras y las acciones en el espacio, mediante la utilización de la luz y la perspectiva, no bien resuelta, a veces. De vuelta a Castilla, habría perdido el interés por el detalle y sus figuras se vuelven más sobrias, quizá como adaptación de su estilo a los gustos más tradicionales.

Figura 1. *Federico de Montefeltro con su hijo Guidobaldo.*

El niño en sus cuadros

En la obra *Federico de Montefeltro con su hijo Guidobaldo,* aparece el duque de Urbino, Federico de Montefeltro, que está representado con armadura, leyendo, sentado sobre un trono adornado, el casco a sus pies, cerca de su espada y al lado del mango de una maza de combate; su cara convencionalmente vista del perfil izquierdo, ya que fue desfigurado en un torneo. Lleva una casulla roja adornada de oro, un cuello de armiño y el collar del Toison de oro al cuello; su pierna izquierda alargada lleva el prestigioso atributo de la Orden de la Jarretera. Sobre un estante de madera tallada está depositada, arriba a la izquierda, una mitra adornada de perlas.

A su lado, apoyado sobre su rodilla derecha, su hijo Guidobaldo, futuro duque de Urbino, de unos seis o siete años de edad, está de pie, engalanado de joyas, manteniendo un cetro sobre el cual está inscrito "Pontifex" justo en la base de la mitra. En la cara y manos de Federico parece que existen unos nódulos que pueden corresponder a una neurofibromatosis; la anatomía del niño es normal. El cuadro, de formato vertical, con una perspectiva al punto de fuga ubicado a la izquierda de la escena, sugiere que se trata del panel derecho de un díptico.

El retrato forma parte de una serie de 28 retratos de "uomini famosi" (hombres célebres) hecha para el "studiolo" y la biblioteca del duque de Urbino. Está dedicado a los dirigentes del ducado de Urbino, cuya soberanía estaba reconocida por el resto de poderes europeos. Federico lleva la orden de l'Hermine instituida por el rey de Nápoles, y la orden de la Jarretera, conferida por el rey de Inglaterra, por sus méritos militares, intelectuales y diplomáticos, y por su apellido, encarnado en su hijo Guidobaldo, sucesión acreditada por la distinción papal (Pontifex). Pintado hacia 1480. La obra se encuentra en la Galería Nacional de las Marcas en Urbino, Italia (Fig. 1).

Figura 2. *Investidura del hábito al Santo Niño.*

En la *Investidura del hábito al Santo Niño*, se mezcla un realismo prodigioso con formas que recuerdan claramente sus pinturas de Urbino. Los fieles presentes en la obra son seguramente retratos, y el prior debe representar al que lo era en tiempos de Berruguete. En el primero de los planos del cuadro y centrado en la obra, se observa un niño de unos 10 años de edad, de correcta anatomía, arrodillado y en actitud de sumisión; su ropaje es de colores cálidos y muy ornamentados. Luz frontal y anatomía de las figuras bien conseguidas.

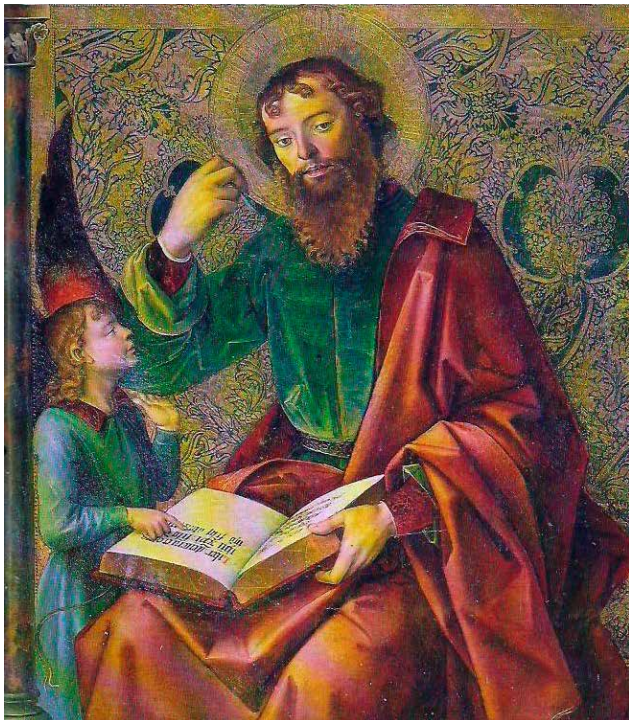


Figura 3. *San Mateo.*

Figura 4. *Santo Domingo resucita a un joven.*

Figura 5. *Virgen con el Niño.*

Es un óleo sobre tabla, realizado a finales del siglo XV y se encuentra en el Convento de Santo Tomás de Ávila (Fig. 2).

De esta misma época es su *San Mateo*, uno de los cuatro retratos de santos que se muestran en la predela del retablo mayor de la Iglesia de Santo Tomás. Representa la depuración del retrato de Berruguete, iniciado en la serie de retratos de hombres ilustres que decoraban el "studiolo" del palacio de Urbino, o de los seis magníficos retratos de los reyes hebreos, del retablo de Santa Eulalia en Paredes de Nava.

En este cuadro, enmarcado, al igual que los otros, con unos pilares de adornos renacentistas, las figuras de los santos son, según Camón, "humanos", adoctrinados, de bellos rasgos y actividades de simbólica significación, con el mismo virtuosismo en la reproducción de las telas. El ángel, con figura humana, de unos 10 años de edad, parece advertir al santo, el contenido del libro. Los colores del ropaje son fríos, los pliegues están muy conseguidos, pero la mano izquierda del ángel, en escorzo, no refleja unas características anatómicas normales. Se trata de un óleo sobre tabla, actualmente en el Convento de Santo Tomás de Ávila (Fig. 3).

El cuadro *Santo Domingo resucita a un joven* también recibe el nombre de *Milagro del Niño* y *Pasaje de la vida de Santo Domingo*. El contenido relata la resurrección de un sobrino del cardenal Esteban. Por la puerta de la casa del cardenal, que sale al campo, se ve en lontananza la causa de la muerte del joven, describiéndose la caída del muchacho derribado de su caballo a la orilla de un barranco. La imagen del niño es semejante a las descritas, sin embargo, en esta se advierte una anatomía del cuerpo no proporcionada. Los ropajes, como es habitual en la obra del pintor, son ricos en adornos y de pincelada acabada. Los personajes que acompañan a la escena del milagro y que representan a los familiares del niño muestran también un fuerte carácter típico del arte de retratar de este pintor. Es un óleo sobre tabla de 122 por 83 cm y se encuentra en el Museo del Prado (Fig. 4).

En *Virgen con el Niño*, aparecen la Virgen y el niño Jesús. La Virgen tiene un libro abierto en la mano izquierda y con la derecha acaricia la cabeza de su hijo. De facciones agradables y una anatomía correcta, aparece con cabello largo, sobre sus hombros, cubierta con un manto de color negro; lleva un vestido rojo, acordonado sobre su pecho y mira hacia su hijo cariñosamente. También porta una corona dorada que contrasta con el color rojo de la tela que hay en el fondo de la obra.

El Niño está desnudo y sentado sobre un cojín. Llama la atención el gran tamaño de la oreja visible del pequeño, así como la existencia de una hipertrofia mamaria bilateral, manos de gran tamaño, un abdomen muy prominente y pies edematosos. Mira hacia el pintor, con facies algo entristecida. El ambiente se completa con la existencia de un collar sobre la mesa y una ventana a la izquierda de la composición, que permite ver un paisaje con un río. Se ha puesto en duda la autoría de la obra por parte de algunos autores. Se encuentra en el Museo del Prado. Es una técnica mixta sobre tabla de 58 por 43 cm. Fechado hacia 1480-1500 (Fig. 5).

La tabla *Virgen con el Niño en un trono* o *Virgen de la Leche*, fue encontrada en 1950 en los almacenes de la Casa de la Villa de Madrid. Camón escribió de ella en 1970: *puede ser de la época abulense. Es obra primorosa y hay en ella*

Figura 6. *Virgen con el Niño en un trono.*

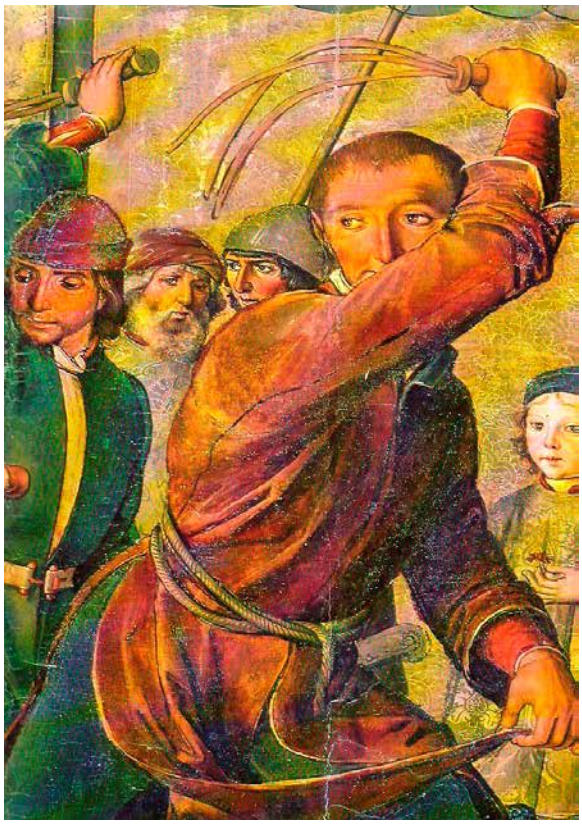


Figura 7. *Flagelación* (Detalle).

una feliz síntesis del arte de los Reyes Católicos y aún de su proyección social. En su arquitectura se ven, sin mezclarse, elementos puramente góticos, otros moriscos, en el plafón, y renacientes en el fondo, en una perspectiva lineal muy conseguida. Esta Virgen en el trono es muy expresiva de un arte integral de un momento histórico. Las imágenes, centradas y de colores cálidos, no son proporcionadas, en especial: la cara, el pecho, ni la mano izquierda de la Virgen, como tampoco lo es el cuerpo del Infante, que parece mirar al espectador. Es un óleo sobre tabla de 61 por 44 cm, pintado hacia 1500 y depositado en el Museo del Prado (Fig. 6).

Flagelación, es la última obra maestra de Pedro Berruguete y está cargada de resonancias italianas. El autor ha dado al escenario mayor amplitud de lo habitual. La columna de capitel urbinense y los diminutos personajes de la tribuna del fondo son elementos esenciales en el efecto de profundidad perseguido por el pintor, que, con acierto indudable, ha empujado hacia nosotros los esbirros que azotan al Salvador, situado en el primer término. Su rostro es de dolor incontenido, desbordante. En el rostro del verdugo de la izquierda se advierte cierto placer en su labor. En sus compañeros no existe la más leve huella de ensañamiento y complacencia en el castigo. Berruguete, artista siempre de buen gusto, no es pintor de verdugos.

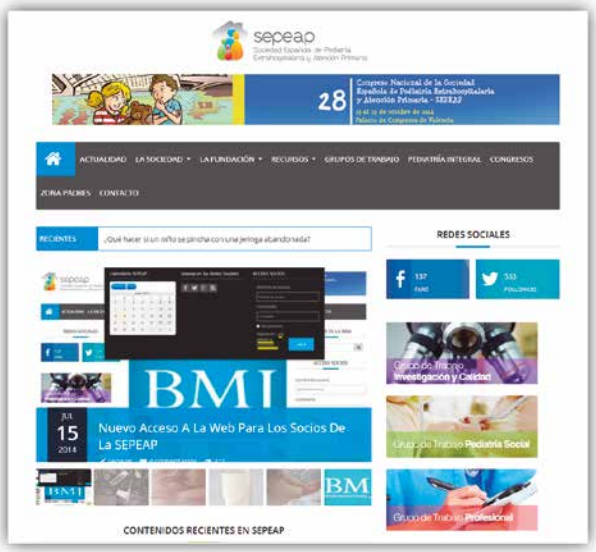
En la tribuna vuelve el viejo pintor a recordar su época italiana. El niño del clavel parece descubrirnos la nostalgia de los lejanos días de Urbino. Está situado a la derecha del cuadro y en un cuarto plano; muestra cierto grado de tristeza y, como en otros niños de su galería, lleva unas ropas ricas, de textura brillante y un cabello rubio, en este caso, cubierto con un gorro. El tema de la flagelación ha sido representado por diversos pintores, entre ellos: Holbein (1500), Alejo Fernández (1505), Rubens (1600) y Caravaggio (1607). La obra de Berruguete es un óleo sobre tabla, perteneciente a la Catedral de Ávila. Fechado en 1504 (Fig. 7).

Bibliografía

- Nieto V, Pérez de Ayala J. Berruguete. Los Genios de la Pintura Española. Sarpe. Madrid. 1990.
- Camón J. La Pintura Española del siglo XVI. Summa Artis. Historia General del Arte. Vol. XXIV. Espasa-Calpe. Madrid. 1996.
- Bracons J, Triadó JR. La Pintura Española. Románico, Gótico y Renacimiento. Carroggio. Barcelona. 1999.
- Pedro Berruguete. Wikipedia. Consultado el 15 de julio de 2020. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Pedro_Berruguete.
- Berruguete, Pedro. Consultado el 15 de julio de 2020. Disponible en: https://www.museodelprado.es/aprende/enciclopedia/voz/berruguete-pedro/5b7ce92c-4d34-450b-b564-f7dbf4ea05cc.

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de Pediatría Integral.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de Pediatría Integral.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral número anterior

Volumen XXIV - 2020 - Número 7

"Neurología II"

1. Alteraciones del perímetro cefálico: macrocefalia y microcefalia
   D. Gómez Andrés, Á. Molinero
2. Crisis febriles
   M.C. Amigo Bello, E. Lombraña Alvarez
3. Síndromes epilépticos según la edad
   R. Cancho Candela, M. Andrés de Alvaro
4. Trastornos paroxisticos no epilépticos en la infancia
   J. Campistol Plana
5. Cefalea y migraña en la infancia y adolescencia
   A. Hernández Fabián, I. Ruíz-Ayúcar de la Vega, H. Gómez Sánchez
6. Tics y Tourette
   J. Eirís Puñal

Regreso a las Bases
Desarrollo neurológico normal del niño
D. Gómez-Andrés, I. Pulido Valdeolivas, L. Fiz Pérez
Pediatr Integral 2015; XIX (9): 640.e1 – 640.e7

Temas del próximo número

Volumen XXV - 2021 - Número 1

"Neumología I"

1. Tos persistente
   M.A. Zafra Anta, C. Merchán Morales
2. Infecciones víricas del tracto respiratorio
   I. Sanz Muñoz, M.R. Bachiller Luque, J.M. Eiros Bouza
3. Bronquiolitis y bronquitis
   M. Ridao Redondo
4. Neumonía y neumonía recurrente
   C. Rodrigo Gonzalo de Liria
5. Patología pleural: derrame, neumotórax y neumomediastino
   A. Gimeno Díaz de Atauri, R. Morante Valverde

Regreso a las Bases
Oxigenoterapia
A. González Brabin, M.A. García Teresa, A. García-Salido

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

35 Congreso Nacional

SEPEAP 2021

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE PEDIATRÍA
EXTRAHOSPITALARIA Y
ATENCIÓN PRIMARIA

PALEXCO A CORUÑA

30 SEPTIEMBRE - 2 OCTUBRE

sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

SOCIEDAD de PEDIATRÍA de GALICIA

FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

GRUPOPACIFICO
The power of meeting

C/Marià Cubí, 4 - Pral. 08006 Barcelona
C/Castelló 128, 7ª planta 28006 Madrid
congresosepeap@pacifico-meetings.com
www.sepeap.org