



Viernes 6 de febrero de 2015

**Seminario:
Vacunas: novedades
y controversias**

Ponentes/monitores:

- **Nuria García Sánchez**
*Pediatra. CS "Delicias Sur". Zaragoza. PACS
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
Vocal del CAV-AEP.*
- **Ángel Hernández Merino**
*Pediatra. CS "La Rivota". Alcorcón. Madrid.
Vocal del CAV-AEP.*

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

García Sánchez N, Hernández Merino A. Vacunas: novedades y controversias. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 187-98.

Vacunas: novedades y controversias

Nuria García Sánchez
*Pediatra. CS "Delicias Sur". Zaragoza. PACS Facultad de Medicina.
Universidad de Zaragoza. Vocal del CAV-AEP.
nuriagarciasanchez4@gmail.com*

Ángel Hernández Merino
*Pediatra. CS "La Rivota". Alcorcón. Madrid. Vocal del CAV-AEP.
ahmerino@gmail.com*

RESUMEN

Se abordan cuestiones relacionadas con las vacunas frente a la gripe, tosferina, enfermedad meningocócica por serogrupo B y varicela.

Las principales cuestiones que se discutirán en el seminario son:

- **Gripe:** ¿sabemos los pediatras qué es la gripe, lo que supone y cuál es la mejor manera de prevenirla?, ¿cuál es la política de vacunación antigripal en España?, ¿la vacunación universal de la población infantil es posible?, ¿cuál es el momento más adecuado para vacunar a los niños?, ¿qué preparados están disponibles en España?
- **Tosferina:** ¿se ha incrementado tanto la tosferina últimamente?, ¿las vacunas de tosferina tienen limitaciones?, ¿existen nuevas vacunas de tosferina en experimentación?, ¿cuáles son las recomendaciones actuales para la vacunación de la tosferina?
- **Enfermedad meningocócica invasiva (EMI) por serogrupo B:** epidemiología de los meningococos en el mundo (y en España); vacunas antimeningocócicas: ¿por qué ha habido tantas dificultades para disponer de vacuna frente al serogrupo B? La vacuna 4cMenB: ¿qué es lo que se sabe sobre esta vacuna? ¿qué es lo que no se sabe aún sobre esta vacuna? Futuro de las vacunas frente al meningococo: las vacunas multivalentes.

- **Varicela:** ¿cuál es la situación actual de las vacunas de la varicela?, ¿qué nuevos datos hay sobre el riesgo de la vacuna de la varicela en la gestación?, ¿qué hay de nuevo sobre el posible impacto de la vacunación infantil frente a la varicela sobre la epidemiología de las infecciones por el VVZ en el adulto?

INTRODUCCIÓN

El seminario dedicado a novedades y controversias abordará cuestiones concretas relacionadas con las vacunas frente a la gripe, la tosferina, la enfermedad meningocócica por serogrupo B y la varicela. Se plantean algunas de las cuestiones sobre las que se mantiene un relevante grado de incertidumbre y dudas en la práctica pediátrica.

GRIPE

¿Sabemos los pediatras qué es la gripe, lo que supone y cuál es la mejor manera de prevenirla?

Cuando circula el virus gripal todos experimentamos un aumento en la carga de trabajo. Debemos intentar hacer un diagnóstico preciso teniendo en cuenta que la asociación de tos, cefalea y faringitis en pacientes febriles presenta una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78% en el diagnóstico clínico del síndrome gripal¹.

La tasa de máxima incidencia de gripe se da en la población infantil. No sólo aumentan las visitas en centros de atención primaria, sino en urgencias, asimismo se incrementan las hospitalizaciones y los fallecimientos por cuadros asociados al diagnóstico de gripe.

Sin duda la mejor estrategia de prevención es la vacunación.

¿Cuál es la política de vacunación antigripal en España?

Tanto desde el Ministerio de Sanidad como desde diversas sociedades científicas, se recomienda una política

individual, cuyo objetivo es proteger a los sujetos en los que la gripe pueda presentar complicaciones o desestabilizar su proceso de base. Para evitar la transmisión a estos pacientes se recomienda vacunar a sus contactos.

Refiriéndonos a niños y adolescentes, el Comité de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)² recomienda vacunar en las siguientes situaciones:

- **Grupos de riesgo:** niños a partir de los 6 meses de edad y adolescentes con determinadas enfermedades de base. Mujeres embarazadas.
- **Personas que puedan estar en contacto con niños de grupos de riesgo.** Niños de más de 6 meses, adolescentes sanos, así como adultos en contacto con niños y adolescentes incluidos en los grupos de riesgo. En especial los que contacten con niños menores de 6 meses con factores de riesgo dado que ellos no pueden recibir la vacuna. Personal sanitario.

Esta política tiene muy poco efecto en la epidemiología de la gripe, pues no tiene una actuación en la población general, además muchos de estos niños no reciben la vacuna pues la cobertura vacunal en niños de riesgo se ha descrito inferior al 50%³.

¿La vacunación universal de la población infantil es posible?

Esta política ha sido adoptada por diversos países dado que los niños son los que inician y propagan la epidemia de gripe. Se ha visto que en la primera onda epidémica los niños menores de 4 años son los primeros afectados. Esta medida tiene un impacto de salud pública porque evita la transmisión de la gripe a la comunidad. Ha sido recomendada entre otros países en Estados Unidos y recientemente en el Reino Unido. Si bien hay que destacar que las coberturas son bajas. Los argumentos a favor de la vacunación infantil universal son diversos, una razón es el impacto epidemiológico de esta medida, de hecho la más eficiente para reducir la morbilidad y mortalidad por gripe en todos los grupos de edad, en adición

a la vacunación de ancianos⁴. Además casi el 50% de los ingresos hospitalarios por gripe y sus complicaciones se dan en niños sin factores de riesgo.

Sin embargo los detractores de esta política argumentan que es complicado añadir nuevas vacunas a los calendarios infantiles, la baja efectividad de las vacunas en especial de las inactivadas en menores de 2 años, el incremento del coste que supondría, falta de disponibilidad global de vacunas atenuadas intranasales y preparados tetravalentes en pediatría para todos los niños.

Los países que por el momento recomiendan vacunación universal son Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Finlandia, Austria, Eslovenia y Malta. Como ejemplo, Estados Unidos recomienda la vacunación desde los 6 meses de vida a todas las personas que no tengan contraindicación⁵. El Reino Unido recomienda la vacunación universal pero ha comenzado por el grupo de 2 a 4 años, aparte de los niños considerados de riesgo en otras edades⁶.

¿Cuál es el momento más adecuado para vacunar a los niños?

La edad mínima de vacunación son los 6 meses, pero algunos preparados como los intranasales tienen una edad mínima de 2 años y las vacunas tetravalentes inactivadas, 36 meses. En cuanto a la época, antes del comienzo de la actividad gripal, generalmente octubre y debe ofrecerse la vacuna durante todo el tiempo que haya circulación del virus gripal⁵.

¿Qué preparados están disponibles en España?

Los preparados disponibles en España se enumeran en la Tabla 1, así como las dosis y vías de administración. Los preparados clásicamente usados en Pediatría son las vacunas inactivadas trivalentes, cuya efectividad, a la dosis habitual, es muy baja en niños menores de 2 años. Algunos autores^{6,7} recomiendan para el grupo de 6-36 meses de edad, administrar la dosis completa, es decir 0,5 ml, y

aunque hay poca experiencia con esta práctica, parece una medida razonable que aumentaría la eficacia sin incrementar riesgos o costes. Otra medida sería utilizar vacunas tetravalentes inactivadas, pero la edad mínima son 3 años. O bien vacunas adyuvadas. Los preparados a base de virus vivos atenuados, de administración nasal, tienen sus limitaciones en grupos de riesgo, pero serían ideales en niños sanos de 2 a 8 años por su mayor efectividad.

Los países que hacen vacunación infantil universal se han decantado por los **preparados de vacunas vivas atenuadas**, actualmente disponibles en formulación tetravalente. Esto es así por su mayor aceptabilidad y sobre todo por la mayor eficacia, en especial en el grupo de niños de 2-8 años. Sin embargo tienen sus limitaciones, no deben administrarse a menores de 2 años, a partir de los 6 años su eficacia se iguala a los preparados inactivados.

Las vacunas atenuadas **están contraindicadas** en niños que requieren tratamientos con salicilatos, en caso de reacciones alérgicas graves a una dosis previa de cualquier vacuna antigripal o alergia a los componentes, como el huevo. Por ser de virus vivos no deben administrarse a la embarazada, pacientes inmunodeprimidos o en tratamiento inmunosupresor, así como con ingesta de esteroides orales. Niños de 2-4 años con asma o sibilantes en los 12 meses previos. En caso de haber sido tratado con antivirales, se retrasará su administración a 48 horas tras cesar el tratamiento.

Como **precauciones** estas vacunas no tienen establecida su seguridad en pacientes con condiciones de riesgo. El asma en niños mayores de 5 años debe considerarse una precaución, siendo una contraindicación el asma grave. Se ha estudiado la evidencia disponible, en niños sanos de 2 a 8 años, Tabla 2, y podríamos resumir que las vacunas atenuadas frente a las inactivadas han mostrado una mayor protección frente a gripe confirmada por laboratorio, frente a otitis media aguda, no encontrándose diferencia en las hospitalizaciones. Los efectos adversos son similares⁸.

Tabla 1. Vacunas antigripales autorizadas en menores de 18 años disponibles en España. CAV 2014

Nombre	Laboratorio	Características	Presentación	Dosificación*	Vía	Edad mínima
Fluarix®	GSK	Virus fraccionados e inactivados. Trivalente. Sin adyuvante	Jeringa precargada 0,5 ml	6-36 meses puede administrarse 0,25 o 0,5 ml >36 meses 0,5 ml.	IM	6 m
Mutagrip®	Sanofi Pasteur MSD	Virus fraccionados e inactivados. Trivalente. Sin adyuvante	Jeringa precargada 0,5 ml	6-36 meses puede administrarse 0,25 o 0,5 ml >36 meses 0,5 ml.	IM	6 m
Vaxigrip®	Sanofi Pasteur MSD	Virus fraccionados e inactivados. Trivalente. Sin adyuvante	Jeringa precargada 0,5 ml	6-36 meses puede administrarse 0,25 o 0,5 ml >36 meses 0,5 ml.	IM	6 m
Chiroflu®	Novartis	Subunidades, inactivadas. Trivalente. Sin adyuvante	Jeringa precargada 0,5 ml	6-36 meses puede administrarse 0,25 o 0,5 ml >36 meses 0,5 ml.	IM	6 m
Influvac®	Abbott	Subunidades, inactivadas. Trivalente. Sin adyuvante	Jeringa precargada 0,5 ml	6-36 meses puede administrarse 0,25 o 0,5 ml >36 meses 0,5 ml.	IM	6 m
Inflexal V®	Crucell	Subunidades inactivadas. Trivalente. Virosomas	Jeringa precargada 0,5 ml	6-36 meses puede administrarse 0,25 o 0,5 ml >36 meses 0,5 ml.	IM	6 m
Fluarix Tetra®	GSK	Virus fraccionados e inactivados. Tetravalente. Sin adyuvante	Jeringa precargada 0,5 ml	0,5 ml	IM	36 m
Fluenz Tetra®	AstraZeneca	Virus vivos atenuados. Tetravalente	Spray nasal 0,2 ml	0,1 ml en cada fosa nasal	Intranasal	2 años

* Existe experiencia limitada en la dosis de 0,5 ml para niños de 6-36 meses de edad. Recomendada esta dosis como preferente por algunos autores⁷.

TOSFERINA

La incidencia de la tosferina disminuyó en gran medida tras la introducción de las vacunas, pero en la última década se ha producido una reemergencia en diversos países, a pesar de una alta cobertura vacunal.

La efectividad de las vacunas ha resultado ser menor de lo esperado, posiblemente por una pérdida de inmunidad con el paso del tiempo y otros factores.

¿Se ha incrementado tanto la tosferina últimamente?

La tasa de tosferina en España fue de 5,03 casos por 100 000 habitantes en el año 2013⁹. El incremento de casos de tosferina afecta especialmente a lactantes menores de 2 meses, que todavía no han recibido la vacuna, así como a adolescentes y adultos mayores de 15 años. El 40% de los casos se da en menores de 1 año, que es el grupo más vulnerable por la frecuencia de complicaciones y por la alta letalidad.

Tabla 2. Resumen de la evidencia, comparación vacunas antigripales atenuadas e inactivadas en niños sanos 2-8 años. CDC 2014⁸

Objeto	Resultado (Importancia)	Tipo de estudio (n)	(Diferencia entre LAIV y IIV)	Evidencia
Beneficios	Gripe confirmada por laboratorio	RCT (2)	Menor riesgo con LAIV	1 (Alta)
	Hospitalizaciones asociadas a gripe	RCT (1)	No diferencia	3 (Baja)
	Infección respiratoria aguda con atención médica	RCT (1)	No diferencia	2 (Moderada)
	Otitis media aguda (importante)	RCT (2)	Menor riesgo con LAIV	1 (Alta)
Efectos adversos	Sibilantes con significación médica (crítico)	RCT (1)	No diferencia	2 (Moderada)
	Fiebre (importante)	RCT (2)	No diferencia	1 (Alta)
	Cualquier efecto adverso grave (importante)	RCT (2)	No diferencia	2 (Moderada)

LAIV: vacuna de la gripe viva atenuada; IIV: vacuna de la gripe inactivada; RCT: ensayo clínico controlado.

En un porcentaje elevado el contagio de los niños se realiza en ambiente doméstico. En la Tabla 3, pueden verse las características de los casos de tosferina en España. Las 12 muertes por tos ferina que el Instituto Nacional de Estadística recoge entre 2008 y 2011 ocurrieron todas en menores de un año¹⁰. Las acciones preventivas se deberán centrar en tratar de proteger a este colectivo.

¿Las vacunas de tosferina tienen limitaciones?

Desde hace tiempo existen dudas sobre la duración de la inmunidad frente a la *Bordetella pertussis*. Tanto la infección natural como la vacunación confieren una protección limitada.

Según una reciente revisión de la Cochrane¹¹, la eficacia de las vacunas acelulares con igual o más de 3 compo-

nentes se estima en un 84-85% para prevenir la tosferina típica y entre 71-78% para la tosferina leve.

Los brotes epidémicos acontecidos en California en 2010-11 y en Washington en 2012, han aportado importantes datos sobre la efectividad de estas vacunas. Se ha apreciado una disminución de la inmunidad con el paso del tiempo¹². También se ha documentado una mayor protección en aquellos niños que recibieron la serie primaria de vacunación con vacunas de célula entera¹³.

La efectividad vacunal a largo plazo ha sido menor de lo esperado. En niños de 4-10 años¹⁴ que habían recibido 5 dosis de vacunas con preparados acelulares de carga estándar, se estimó en un 88,7%. En niños de 11 o más años¹⁵, que habían recibido la vacuna Tdpa, fue aproximadamente de un 60%.

Algunos autores reflexionan¹⁶ sobre por qué fallan las vacunas de la tosferina argumentando diversas razones, ver la Tabla 4.

Tabla 3. Características de los casos de tosferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe 2011⁹

31,3% de casos: < 1 año
47,2% de casos: 1-14 años
21,5%: > 14 años
12 muertes entre 2008-2011. Todos menores de 1 año

¿Existen nuevas vacunas de tosferina en experimentación?

En estos momentos existen ensayos clínicos que evalúan nuevas vacunas con el objetivo de mejorar su eficacia y

Tabla 4. Razones por las que las vacunas acelulares de tosferina no han sido muy protectoras (modificado de Cherry⁸)

Circunstancias	Efectos
Definición de caso (WHO) 21 días tos + cultivo No se contabilizaron formas leves	Sobrevaloración de la eficacia inicial
Heterogeneidad controles	Sesgos de observador en ensayos clínicos aleatorizados
Mejora diagnóstico. PCR	Incremento del número de casos posible sobreestimación de aumento de incidencia
Duración limitada de la inmunidad vacunal	Aumento casos con el paso del tiempo
Vacunas con pocos antígenos Composición antigénica desequilibrada (exceso de toxina pertúsica)	Respuesta humoral sobre la celular Bloqueo exceso de anticuerpos frente a toxina pertúsica
Evolución de cepas de <i>Bordetella pertussis</i> ¿por presión vacunal?	Gran porcentaje de cepas que no expresan pertactina (antígeno vacunal)
Se precisan nuevas vacunas capaces de general respuesta celular y humoral (predominio Th1/Th2)	

efectividad, como son las vacunas de *Bordetellas* vivas atenuadas (vacuna- BPZE1) o las vacunas de vesículas de membrana externa que expresan PagL-enzyme (OMVs-BpPagL) o simplemente vacunas con una composición antigénica más equilibrada. Se trataría de conseguir una mejor respuesta celular para mantener la inmunidad por tiempo más prolongado. Pero por el momento para poder mejorar el control de la tosferina solo podemos diseñar un programa de vacunación óptimo.

¿Cuáles son las recomendaciones actuales para la vacunación de la tosferina?

El CAV-AEP¹⁷ recomienda la primovacuna de tosferina mediante vacunas combinadas, con DTPa-VPI-Hib-HB

a los 2, 4 y 6 meses. Se puede valorar adelantar la 1.^a dosis a las 6 semanas de vida. El refuerzo con DTPa-VPI-Hib debe realizarse a los 15-18 meses, con un refuerzo posterior con DTPa o Tdpa a los 4-6 años y con Tdpa a los 11-14 años, con preferencia a los 11-12 años (Tabla 5). Se recomienda la vacunación con Tdpa a la embarazada a partir de la 27 semana, y miembros del entorno familiar de los recién nacidos. Asimismo vacunación de profesionales en contacto con niños, entre otras medidas.

Dentro de las estrategias para proteger al lactante pequeño, la inmunización maternal no es un hecho nuevo. El ACIP la recomendó en 2011 y en 2012 y la hace extensiva a la mujer en cada embarazo. En el Reino Unido se ofrece la vacunación de la mujer embarazada desde

Tabla 5. Calendario de vacunaciones. Tosferina y vacunas combinadas. CAV-AEP, 2014 y 2015

Vacuna	Edad en meses				Edad en años	
	2	4	6	15-18	4-6	11-12
Hepatitis B	HB	HB	HB			
Difteria, tétanos y tosferina	DTPa	DTPa	DTPa	DTPa	DTPa o Tdpa	Tdpa
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Hib	Hib	Hib	Hib		
Poliomielitis	VPI	VPI	VPI	VPI		

el 2012 con muy buenos resultados, siendo una medida coste-efectiva sin haberse descrito efectos indeseables en la madre o en el recién nacido¹⁸. El momento de la vacunación o *timing* es de gran importancia, la administración en el tercer trimestre permite que el pico de producción de anticuerpos coincida con el periodo de máxima transferencia transplacentaria al feto, así el recién nacido está protegido desde el parto inmediato.

La vacunación de adultos en estrecho contacto, incluida la madre, o "estrategia del nido" aun siendo recomendada, tiene sus limitaciones. Los estudios que analizan el número necesario de sujetos que se necesita vacunar para evitar un caso de enfermedad, hospitalización o muerte, como los estudios de Ontario, ponen de relevancia que la evaluación de la estrategia aporta datos de limitada efectividad en el control de la tosferina.

Como resumen podríamos decir que aplicar el calendario vacunal propuesto con las máximas coberturas posibles y la vacunación de la futura madre en el tercer trimestre del embarazo, son las mejores opciones para el control de la tosferina, hasta que futuras vacunas más eficaces, como las de bacterias vivas atenuadas intranasales u otro tipo de nuevas vacunas que añaden antígenos adicionales o vesículas de membrana externa, estén disponibles.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA (EMI) POR SEROGRUPO B

Epidemiología de los meningococos en el mundo (y en España)

En Europa predomina el meningococo B (menB) (74%) frente al meningococo C (menC) (14%)¹⁹, siendo poco relevante la presencia de otros serogrupos. En otras regiones del mundo se observa gran variabilidad en la distribución geográfica de los distintos serogrupos de *Neisseria meningitidis*; en Canadá y EE. UU. el menB representa el 40-57%, y la presencia de menC y otros serogrupos (especialmente Y) es importante.

Según datos publicados en el *Boletín Epidemiológico Semanal*, durante el periodo de 2006-2007 la tasa de incidencia de casos declarados de EMI (casos confirmados y sospechosos no confirmados) fue de 1,37 por 100 000 habitantes, descendió a 1,21 por 100 000 habitantes en 2010 y a 0,93 por 100 000 en 2011. Para el serogrupo B, la incidencia fue de 0,77/100 000 personas/año en 2011. Las tasas más altas correspondieron a los menores de 5 años (13 casos por 100 000 para los menores de un año y 4,3 casos por 100 000 en el grupo de 1 a 4 años). España presenta una incidencia de EMI por el serogrupo B discretamente superior a la media europea, que la sitúa en el quinto puesto, después de Irlanda, Reino Unido, Lituania y Bélgica en el marco de la Unión Europea (UE), y en el segundo dentro de los países de mayor población. Por número absoluto de casos, España es el tercer país de Europa, después de Reino Unido y Francia²⁰.

La epidemiología de la EMI por serogrupo B muestra una evolución por ondas epidémicas de ciclo largo, siendo la situación actual (el número de casos más bajo de las últimas décadas) la que correspondería al valle de la onda epidémica.

Vacunas antimeningocócicas: ¿por qué ha habido tantas dificultades para disponer de vacuna frente al serogrupo B?

Las vacunas antimeningocócicas conjugadas disponibles actualmente son²¹:

- Serogrupo C: conjugada con la proteína CRM₁₉₇ de *C. diphtheriae* (Meningitec®, Menjugate kit®) o con toxoide tetánico (Neisvac C®); para usar a partir de los 2 meses de edad.
- Vacunas multivalentes (serogrupos A, C, Y y W): Menveo® (a partir de 2 años de edad) y Nimenrix® (a partir de 1 año de edad).
- Serogrupo B: Bexsero®, vacuna tetracomponente adsorbida con hidróxido de aluminio (4cMenB)²².

Dificultades para el desarrollo de vacunas frente al menB: a) variabilidad genética característica de este microorganismo; b) inestabilidad de los componentes antigénicos expresados en la superficie; y c) similitudes químicas entre componentes de superficie del menB y componentes naturales humanos que presentan reactividad cruzada.

La vacuna 4cMenB: ¿qué es lo que se sabe sobre esta vacuna?

Composición: 50 µg de proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* grupo B; 50 µg de proteína recombinante NadA de *N. meningitidis* grupo B; 50 µg de proteína recombinante de fusión fHbp de *N. meningitidis* grupo B; 25 µg de vesículas de membrana (OMV) de *N. meningitidis* grupo B cepa NZ98/254, medidas como la cantidad de proteína que contiene el PorA P1.4.

Desarrollada mediante la tecnología denominada *vacunología inversa*.

Situación actual de la vacuna 4cMenB en España:

- AEMPS decide establecer recomendaciones de uso restrictivo de la vacuna²³, basándose en estas razones: a) efectividad desconocida; b) tolerabilidad y seguridad aún no bien conocida; y c) baja incidencia. Catalogada de "uso hospitalario" y prescripción restringida a grupos de riesgo y situaciones especiales.

Indicaciones autorizadas de la vacuna de menB en España⁵:

- Personas con alto riesgo de padecer enfermedad meningocócica invasora (EMI): a) deficiencias de properdina o de factores terminales del complemento; b) personas en tratamiento con eculizumab; c) asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes); d) personal de laboratorio que manipulan muestras que pueden contener *N. meningitidis*; e) personas que han sufrido más de un episodio de EMI.

- En casos y brotes de EMI.

Cobertura estimada en España: alrededor del 70% de las cepas circulantes (48-85%²⁴).

Seguridad y tolerabilidad: además de los ensayos aportados por el fabricante se dispone de datos provenientes de campañas de vacunación en 2 universidades de EE. UU. (15 346 adolescentes)²⁵ y la región de Quebec (43 740 niños y adolescentes de 2 meses a 20 años)²⁶.

Los datos disponibles permiten destacar que²:

- La vacuna 4cMenB tiene una reactogenicidad sistémica (fiebre) mayor que otras vacunas sistemáticas, especialmente cuando se coadministra con ellas (aunque similar a las vacunas de rutina cuando se administra sola). El patrón de fiebre es predecible y autolimitado (inicio a las 6 h, pico al 2.º día, cese al 3.º día), clínicamente poco significativo, y se puede prevenir con la administración previa de paracetamol.
- La vacuna 4cMenB es compatible con las demás vacunas incluidas en los calendarios sistemáticos regionales y con las no incluidas, como las vacunas antineumocócicas, de rotavirus y de varicela. La excepción, por el momento, son las vacunas antimeeningocócicas C.

La vacuna 4cMenB: ¿qué es lo que no se sabe aún sobre esta vacuna?

- Efectividad (en el Reino Unido dispondrán de datos al haber incorporado la vacuna en el calendario vacunal universal del lactante).
- Pauta de vacunación, dosificación, óptima.
- Impacto sobre la portación faríngea del microorganismo.
- Datos de seguridad y tolerabilidad con el uso a gran escala. Factibilidad y logística vacunal.

Futuro de las vacunas frente al meningococo: las vacunas multivalentes

Proyección de futuro²⁷: sustitución de la dosis de adolescentes frente a menC por una vacuna tetravalente, revisando entonces la edad, quizás retrasándola 1-2 años, para cubrir la adolescencia completa.

VARICELA

¿Cuál es la situación actual de las vacunas de la varicela?

Ambas vacunas (Varilrix® y Varivax®) están actualmente catalogadas como de "uso hospitalario". Según el Real Decreto 1345/2007²⁸, y en su artículo 24 punto 3: los medicamentos se someterán a prescripción médica restringida cuando: a) a causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserven para tratamientos que sólo puedan utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados (Medicamentos de Uso Hospitalario); como aclaración, la AEMPS en julio de 2014 recuerda que ello "no quiere decir que la vacuna sólo vaya a ser administrada en hospitales"²⁹.

En la práctica significa que no están disponibles en las oficinas de farmacia comunitarias, sino solo en las hospitalarias y en los CS autorizados y que su dispensación se hará según las indicaciones de uso que determine la propia Administración.

¿Qué nuevos datos hay sobre el riesgo de la vacuna de la varicela en la gestación?

El síndrome de varicela congénita (SVC) se caracteriza por cicatrices cutáneas e hipoplasia de las extremidades; también puede incluir microcefalia, atrofia muscular; anomalías oculares y neurológicas y bajo peso al nacer. Ya que la exposición intraútero al virus varicela-zóster (VVZ) puede causar el SVC, las vacunas actualmente disponibles, que contienen virus atenuados, están contraindicadas durante la gestación.

En 1995 se estableció en EE. UU. un registro de casos de mujeres expuestas de forma inadvertida a las vacunas de la varicela durante los 3 meses previos o durante la gestación. Hasta 2012, el registro ha recibido 928 notificaciones de exposiciones al VVZ vacunal (en 95 casos, la exposición ocurrió en el periodo de mayor riesgo teórico, el primer y segundo trimestres de gestación). Tras la finalización de las gestaciones de los casos registrados, no se detectó ningún caso de anomalía compatible con el SVC y en los abortos ocurridos no se hallaron pruebas que los relacionaran con el VVZ. La prevalencia de anomalías congénitas, en general, en los recién nacidos producto de estas gestaciones fue del 2,2 % (IC 95 %: 1,3-3,5), similar a la de la población general. Por esto y porque las notificaciones de exposiciones han disminuido, la FDA ha decidido suspender el citado registro y mantener la contraindicación de vacunar durante la gestación, debido a que no es posible descartar el riesgo teórico. Igualmente recomienda que se aconseje a las mujeres que eviten el embarazo hasta 1 mes después de la vacunación³⁰.

A pesar de que el riesgo asociado a la exposición inadvertida a la vacuna atenuada parece muy bajo debe insistirse en que la gestación continúa siendo una contraindicación absoluta y recomendar a la mujeres que eviten el embarazo, al menos, durante los 30 días que siguen a la vacunación

¿Qué hay de nuevo sobre el posible impacto de la vacunación infantil frente a la varicela sobre la epidemiología de las infecciones por el VVZ en el adulto?

El virus de la varicela/zóster (VVZ) causa dos entidades diferentes: la primoinfección (varicela) y la reactivación con manifestaciones cutáneas (herpes zóster [HZ]). La varicela es una entidad que, sin vacunación, alcanza virtualmente a toda la población infantil y, aunque es generalmente benigna, se presentan complicaciones en un número relevante de casos. El HZ en los niños es infrecuente y suele ser un proceso autolimitado y bien tolerado, a diferencia de los adultos en los que es una causa frecuente e importante de morbilidad³¹.

¿Cuál es el impacto de la vacunación infantil sobre la epidemiología de las infecciones por el VVZ?:

- Varicela en niños, adolescentes y adultos. Actualmente está fuera de duda que la vacunación infantil frente a la varicela tiene un impacto extraordinario sobre la enfermedad en la población infantil, en todos los grupos de edad, incluso los no vacunados (inmunidad de grupo)³²⁻³⁵ con esquemas vacunales de una dosis³⁶ aunque mejor con 2 dosis³⁷ y también si las coberturas no son óptimas⁵.
- HZ en niños. El HZ en niños vacunados es menos frecuente (50-80%)^{38,39} y con manifestaciones clínicas más leves (afecta más a dermatomas relacionados con el lugar de vacunación) y duración menor.
- HZ en adultos. El HZ muestra un incremento leve pero sostenido en su incidencia, sobre todo en la población mayor de 70-80 años, ya desde antes de iniciada la vacunación, y ésta no parece afectar de ninguna forma esa tendencia^{5,40}.

Si bien no está definitivamente aclarado si la vacunación infantil incrementa los riesgos y la incidencia y morbilidad del HZ en la población general, ningún dato, por el momento, abunda en esta hipótesis. Sin duda esta compleja cuestión debe resolverse con sistemas de vigilancia epidemiológica eficaces y la actuación rigurosa y concertada de los involucrados⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of influenza in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158:391-4.
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña 2014-2015. [Fecha de acceso 13 oct 2014]. Disponible en http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones_vac_gripe_CAV-AEP_2014-15_0.pdf
3. Domínguez Cajal MM, de Arriba Muñoz A, Escosa García L, García Íñiguez JP, Biosca Pàmies M, García Sánchez N. Cobertura de vacuna antigripal en niños de riesgo durante 2007-2008 en un centro de Atención Primaria en España. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11:399-411.
4. Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLoS Med.* 2013;10:e1001527.
5. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, Bresee JS, Cox NJ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -- United States, 2014-15 influenza season. *MMWR.* 2014;63:691-7.
6. Influenza: The Green book, Chapter 19. [Fecha de acceso 13 oct 2014]. Disponible en www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/347458/Green_Book_Chapter_19_v6_0.pdf
7. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:23-9.
8. CDC. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for use of live attenuated influenza vaccine (LAIV) and inactivated influenza vaccine (IIV) in children. [Fecha de acceso 13 oct 2014]. Disponible en www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/LAIV-child.html
9. Instituto de Salud Carlos III. Enfermedades de declaración obligatoria. Series temporales. Año 2013. [Fecha de acceso 30 sep 2014]. Disponible en www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/EDO2013.pdf

10. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2011. [Fecha de acceso 2 oct 2014]. Disponible en <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontrolle?action=download&id=14/11/2013-be6b0679b9>
11. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD001478. DOI: 10.1002/14651858.CD001478.pub6.
12. Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics*. 2013;131:e1047-52.
13. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013;131:e1716-22.
14. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA*. 2012;308:2126-32.
15. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ*. 2013;347:f4249.
16. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics*. 2012;129:968-70.
17. Moreno Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:55.e1-57.e37.
18. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Stockholm, Sweden: ECDC; 2013.
20. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Vacunación frente al meningococo B. Posicionamiento del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr*. 2014 (a head of print). [Fecha de acceso 27 dic 2014]. Disponible en <http://analesdepediatría.org/es/vacunacion-frente-al-meningococo-b-avance/S1695403314004287/>
21. CAV-AEP: Vacunas. Fichas técnicas. [Fecha de acceso 24 nov 2014]. Disponible en <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas>
22. Ficha técnica. Bexsero. [Fecha de acceso 24 nov 2014]. Disponible en www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
23. Grupo de Trabajo MenB. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. [Fecha de acceso 24 nov 2014]. Disponible en www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf
24. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:416-25.
25. Patel M, et al. Use of a novel serogroup B meningococcal vaccine in response to two university outbreaks in the US. XIXth Intern Pathogenic Neisseria Confer: Asher, 2014 october 12-17.

26. Institut National de Santé Publique du Québec. Initial dose of a multicomponent serogroup B meningococcal vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An interim safety surveillance report. Julio, 2014. [Fecha de acceso 24 nov 2014]. Disponible en www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf
27. Abad R, Vázquez JA. Vacunas multivalentes frente a la enfermedad meningocócica: ¿dentro o fuera de nuestras agendas? *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:329.e1-7.
28. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 267, de 7 de noviembre de 2007, páginas 45652 a 45698. [Fecha de acceso 24 nov 2014]. Disponible en www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-19249
29. AEMPS. Nota sobre uso hospitalario de la vacuna de varicela. 11/07/2014. [Fecha de acceso 24 nov 2014]. Disponible en www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/vacunas/2014/NI-MUH_19-2014-vacuna-varicela.htm
30. Marin M, Willis ED, Marko A, Rasmussen SA, Bialek SR, Dana A. Closure of varicella-zoster virus-containing vaccines pregnancy registry - United States, 2013. *MMWR*. 2014;63:732-3.
31. Gershon AA. Varicella-zoster virus infections. *Pediatr Rev*. 2008;29:5-10.
32. García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18:20552.
33. Gil Prieto R, Walter S, González Escalada A, García García L, Marín García P, Dil de Miguel A. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. *Vaccine*. 2014;32:277-83.
34. Heywoods AE, Wang H, Macartney KK, McIntyre P. Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study. *Bull World Health Organ*. 2014;92:593-604.
35. Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, et al. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics*. 2014;134:24-30.
36. Steng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology—results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infect Dis*. 2013;13:303.
37. Thomas CA, Shwe T, Bixler D, del Rosario M, Grytdal S, Wang C, et al. Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:1164-8.
38. Russell M, Dover D, Simmonds K, Svenson L. Shingles in Alberta: before and after publicly funded varicella vaccination. *Vaccine*. 2014;32:6319-24.
39. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013;208:1859-68.
40. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Ann Intern Med*. 2013;159:739-45.
41. Hernández Merino A, Cilleruelo Ortega MJ, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la AEP: La vacunación frente a la varicela y la parábola del elefante y los seis sabios ciegos. *Evid Pediatr*. 2014;10:20.