

Revisión del Calendario de Vacunación

Ponencia de Programas y
Registro de Vacunaciones
Marzo 2016



FE DE ERRATAS

Errata advertida en la publicación *Revisión del Calendario de Vacunación. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Marzo 2016:*

Se ha detectado un error en los datos de la *Tabla 14. Vaxelis, Porcentaje de niños con títulos protectores y GMT/GMC* de la página 74, en la que falta la siguiente fila con los datos relativos a FHA:

FHA		
Post 2ª dosis	88,9	44,5
Pre 3ª dosis	58,8	8,1
Post 3ª dosis	97,4	120,8

Revisión del Calendario de Vacunación

Ponencia de Programas y
Registro de Vacunaciones
Marzo 2016



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
SECRETARÍA GENERAL TÉCNICA
CENTRO DE PUBLICACIONES
PASEO DEL PRADO, 18 - 28014 Madrid

NIPO en línea: 680-16-029-0

Imprime: Gráficas Naciones, S.L.
C/Guadiana, 8
28110 ALGETE (Madrid)

<http://publicacionesoficiales.boe.es/>

Revisión del Calendario de Vacunación

Ponencia de Programas y
Registro de Vacunaciones
Marzo 2016



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Grupo de trabajo Revisión del Calendario de Vacunación, 2015

- Aurora Limia Sánchez, M^a del Mar Andreu Román y Marta Molina Olivas (Ministerio)
- Agustín Portela Moreira y Marta Soler Soneira (AEMPS)
- Josefa Masa Calles y María de Viarce Torres de Mier (CNE. CIBERESP. ISCIII)
- José Antonio Navarro Alonso y Jaime Jesús Pérez Martín (Murcia)
- Amós García Rojas (Canarias)
- Luis Urbiztondo Perdices (Cataluña)
- José Antonio Taboada y Elena Rego Romero (Galicia)
- Flora Martínez y Marisa García Gestoso (Andalucía)
- Aurelio Barricarte Gurrea (Navarra)
- José María Arteagoita Axpe y Fernando González Carril (País Vasco)

Coordinación: Aurora Limia Sánchez (Subdirección de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

Revisión y aprobación

Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones

Primera revisión aprobada el día 16 de diciembre de 2015 y documento definitivo aprobado el 26 de febrero de 2016.

Comisión de Salud Pública

Aprobado el 5 de abril de 2016.

Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Aprobado el 13 de abril de 2016.

La información contenida en este documento debe ser referenciada en caso de utilización.

Referencia sugerida de este documento:

Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.

Índice

1.	Acrónimos utilizados	9
2.	Resumen ejecutivo	11
3.	Executive Summary	13
4.	Introducción y exposición de motivos para la modificación del calendario de vacunación	15
5.	Recomendaciones y coberturas de vacunación en España	17
	5.1. Evolución de las recomendaciones y las coberturas de vacunación	17
	5.2. Recomendaciones de otras vacunas según CCAA	30
6.	Epidemiología de las enfermedades prevenibles por vacunación en España	39
	6.1. Poliomielitis	40
	6.2. Difteria	41
	6.3. Tétanos y tétanos neonatal	43
	6.4. Tosferina	43
	6.5. Sarampión, rubeola y síndrome de rubeola congénita	45
	6.6. Parotiditis	47
	6.7. Hepatitis B	47
	6.8. Varicela	49
	6.9. Enfermedad meningocócica	49
	6.10. Enfermedad neumocócica invasora (ENI)	52
	6.11. Enfermedad invasora por <i>Haemophilus influenzae</i>	54
	6.12. Conclusiones	56
7.	Calendarios de vacunación en otros países de nuestro entorno	57
	7.1. Descripción de las pautas de vacunación	57
	7.2. Conclusiones	60
8.	Fundamentos para un nuevo esquema de vacunación infantil	63
	8.1. Fundamentos inmunológicos y clínicos	63
	8.2. Factibilidad de cambio de pauta en el programa de vacunación frente a HB	79
	8.3. Objetivos de los programas de vacunación	82

9. Vacunas autorizadas y disponibles	87
10. Aceptación del nuevo calendario	99
11. Discusión y conclusiones	103
11.1. Vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis e infección por <i>H. influenzae</i> tipo b	103
11.2. Vacunación frente a la hepatitis B	104
11.3. Otros programas de vacunación incluidos en el calendario	105
11.4. Otros programas de vacunación no incluidos en el calendario	106
11.5. Otros aspectos	106
12. Recomendaciones	107
12.1. Programas de vacunación	107
12.2. Objetivos de vacunación	109
12.3. Cronograma	109
12.4. Otras recomendaciones	109
13. Anexos	113
13.1. Anexo 1. Coberturas de vacunación frente a poliomielitis en las CCAA	113
13.2. Anexo 2. Coberturas de vacunación frente a sarampión y rubeola en las CCAA	114
14. Bibliografía	117

1. Acrónimos utilizados

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Ag HBe	Antígeno e del VHB
Ag HBs	Antígeno de superficie del VHB
Anti-HBc	Anticuerpos frente al antígeno <i>core</i> del VHB
Anti-HBs	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB
CA;CCAA	Comunidad autónoma; comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centro de Prevención y Control de Enfermedades de EEUU (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CHMP	Comité de Productos Médicos de Uso Humano (<i>Committee for Medical Products for Human Use</i>)
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
D	Difteria
dTpa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular con baja carga antigénica
DTPa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular de alta carga o infantil
DTPc	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina de célula completa
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EDO	Enfermedad de Declaración Obligatoria
EEE	Espacio Económico Europeo (UE más Noruega, Islandia y Liechtenstein)
EEUU	Estados Unidos
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
GMTs	Media geométrica de títulos de anticuerpos (<i>Geometric mean titers</i>)
HB	Hepatitis B o vacuna frente a hepatitis B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o vacuna frente a enfermedad invasora por <i>Haemophilus influenzae</i> b
IgHB	Inmunoglobulina específica frente a hepatitis B
INE	Instituto Nacional de Estadística
MenCC	Vacuna conjugada frente a <i>Neisseria meningitidis</i> de serogrupo C
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

mUI/ml	Miliunidades internacionales/militro
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pc	Vacuna frente a tosferina de célula completa
Pa	Componente/s de vacuna acelular frente a tosferina
PV	Poliovirus
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SAGE	Grupo Asesor de Vacunas de la OMS (<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>)
T	Componente de vacuna frente a tétanos
UE	Unión Europea
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VPI	Vacuna de poliovirus inactivada
VPO	Vacuna de poliovirus oral
VVZ	Vacuna virus varicela zóster

2. Resumen ejecutivo

En este documento se presenta la revisión de los programas de vacunación en edad pediátrica incluidos en el actual calendario común de vacunación, con el objetivo de evaluar la disminución en el número de dosis administradas en primovacunación manteniendo la protección alcanzada frente a las enfermedades inmunoprevenibles incluidas en el mismo.

Se han revisado las modificaciones realizadas en el calendario de vacunación desde el primer calendario de vacunación acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), las coberturas de vacunación en España, la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles, los esquemas de vacunación utilizados en países de nuestro entorno y la evidencia científica de la utilización de diferentes pautas de vacunación. La evaluación se ha centrado en los programas que utilizan vacunas combinadas con pauta 3+1 administradas a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad.

El actual calendario de vacunación incluye vacunas frente a 13 enfermedades. Las coberturas de vacunación en la población diana menor de 24 meses de edad han sido iguales o superiores al 95% en España en los últimos años, siendo menores a medida que aumenta la edad de la población diana. Estas coberturas han permitido la eliminación de la poliomielitis, que enfermedades como el tétanos y la difteria ocurran raramente y el control o disminución de la incidencia del resto de enfermedades cuya vacunación se incluye en el calendario.

El esquema tradicional de 3 dosis de primovacunación se instauró en los años setenta para asegurar la respuesta inmune, siendo varios los países de nuestro entorno que utilizan pautas de primovacunación con 2 dosis más una dosis de recuerdo alrededor de los 12 meses de edad. La evidencia científica indica que la pauta 2+1 ofrece protección clínica frente a las enfermedades inmunoprevenibles en menores de 12 meses de edad y la información de nuevos ensayos clínicos con vacunas hexavalentes revela inmunogenicidad similar al completar la pauta.

La recomendación del cambio en la pauta de primovacunación obliga a adelantar la dosis de recuerdo y a reajustar las pautas de varios programas con dosis en menores de 24 meses de edad. En este sentido, se deja de vacunar a los 6 y a los 18 meses de edad, se incluye la administración de vacunas a los 11 y a los 15 meses y se modifican las vacunas que se administran a los 6 años de edad.

Teniendo en cuenta la buena respuesta observada a modificaciones anteriores en el calendario de vacunación, se espera que esta reestructuración sea bien aceptada por parte de la población y los profesionales sanitarios, siendo necesario acompañar el cambio con estrategias de información y formación apropiadas.

3. Executive Summary

A review of the immunization programmes currently included in the pediatric schedule is presented in this document. The aim is to assess a decrease in the number vaccine doses administered in infants keeping the protection that is currently achieved with the current schedule.

Changes included in the immunization schedule over the years since the first one approved by the Interterritorial Council, immunization schedules in place in neighboring countries as well as the scientific evidence of those different schedules used had been reviewed. The main focus in the assessment was the use of combined vaccines in a 3+1 schedule administered at 2, 4, 6 and 18 months of age.

The current immunization schedule in Spain includes the administration of vaccines against 13 diseases. Immunization coverage in target population younger than 24 months has been equal or greater than 95% over the last years, being lower as the age of the target population increases. This high coverage has resulted in the elimination of polio in Spain, the rarity of tetanus and diphtheria, as well as the control or decrease in the incidence of the other preventable diseases.

The recommendation of reducing the number of doses administered in the first series of immunization advises an earlier administration of the booster dose. This change also implies not vaccinating at 6 and 18 months of age as we were used to, immunizing at 11 and 15 months and changing the type of vaccines administered at 6 years of age.

Taking into account the good response observed to previous modifications into the immunization schedule, the acceptance of this new schedule is expected to be positive by both the population and the healthcare professionals. However, proper formation and information strategies should be put in place when introducing the new schedule.

4. Introducción y exposición de motivos para la modificación del calendario de vacunación

Autores: José Antonio Navarro, José Antonio Taboada y Aurora Limia

El primer calendario de vacunación en España data de 1975, aunque años antes ya se habían puesto en marcha campañas específicas de vacunación frente a la poliomielitis y a la difteria, el tétanos y la tosferina¹. A nivel local se instauró un calendario de vacunación en la ciudad de Barcelona en 1973².

El calendario de vacunación de 1975 se ha ido modificando en múltiples ocasiones, motivadas tanto por la situación epidemiológica como por el desarrollo de nuevas vacunas, algunas incorporando nuevos antígenos, y por la publicación de información novedosa sobre las vacunas autorizadas. Como consecuencia de la incorporación de nuevos antígenos y de la utilización de vacunas conjugadas, y a pesar de la simplificación de las pautas de vacunación y de la utilización de vacunas combinadas que incluyen varios antígenos, la aplicación del calendario actual necesita de un elevado número de inyecciones.

Los calendarios de vacunación actualmente utilizados en la mayoría de los países occidentales están basados sobre todo en ensayos clínicos llevados a cabo en los años setenta del pasado siglo, en un contexto de alta incidencia de las enfermedades inmunoprevenibles y con un conocimiento poco profundo de la respuesta inmune humoral y celular. Por esta razón, en España y en otros países de nuestro entorno, tanto en Europa como en Estados Unidos y Canadá, los calendarios de vacunación infantil frente a difteria, tétanos, tosferina (DTP) y poliomielitis han seguido esquemas de primovacunación con tres dosis y la administración de dosis de recuerdo en el segundo año de vida, mientras que otros países han optado por esquemas con menor número de dosis en la primovacunación. Con el calendario actual en nuestro país, aun utilizando vacunas combinadas, los niños en sus primeros seis meses de vida van a recibir entre 6 y 8 pinchazos según se incluya o no la vacuna de hepatitis B en el recién nacido o se administren 1 ó 2 dosis de vacuna antimeningocócica conjugada frente a *Neisseria meningitidis* serogupo C.

El número de pinchazos que va a recibir un niño, especialmente en la etapa de lactante, puede tener una gran importancia en la aceptación parental de los esquemas de vacunación y por tanto en las coberturas de vacunación. Por otra parte, también puede condicionar la administración de vacunas “en tiempo”, posibilitando retrasos que podrían dejar al niño vulnerable frente a

las infecciones inmunoprevenibles durante un periodo variable, especialmente en el caso de la tosferina. También conviene tener en cuenta que en el futuro podrían incorporarse a la primovacunación nuevos antígenos de administración parenteral en esquema de varias dosis.

Dada la gran heterogeneidad de los calendarios de vacunación en los países de la Unión Europea, el *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, a petición de algunos países miembros, formalizó en 2007 la creación de un grupo de trabajo con el objetivo de estudiar los distintos calendarios de vacunación para la vacuna DTP y proponer un esquema que pudiera ser aceptado por todos ellos, especialmente para el primer año de vida. La labor del grupo cristalizó en un documento publicado en 2008 en forma de una guía³ que afirma en una de sus recomendaciones: “un esquema de vacunación a los 2 y 4 meses puede alcanzar el objetivo de conseguir una primovacunación a una edad precoz y con dos dosis, pero dada la ausencia de datos en este sentido se necesitan estudios con diseño *ad hoc*”. Afortunadamente algunos de estos estudios están disponibles actualmente.

Por lo tanto, teniendo en cuenta estos aspectos, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en adelante Ponencia de Vacunas, constituyó un grupo de trabajo con la finalidad de evaluar la posibilidad de reducir el número de dosis de primovacunación en el calendario de vacunación, manteniendo una protección precoz y duradera frente a las diferentes enfermedades inmunoprevenibles. Aunque el grupo de trabajo se constituyó en junio de 2015, desde varios meses atrás estaban desarrollados varios apartados del presente documento.

Conviene resaltar que la actual situación de problema de suministro de vacunas con componentes de tosferina ha acelerado la evaluación que se estaba realizando, a la vez que se tomaban medidas temporales en la Comisión de Salud Pública que han llevado a las CCAA a establecer una priorización de estrategias⁴.

Para abordar este trabajo se han tenido en cuenta los actuales datos epidemiológicos y las coberturas de vacunación en España, se han revisado los calendarios de vacunación en los países de nuestro entorno, así como la evidencia científica obtenida de los resultados de recientes ensayos clínicos con distintos esquemas de utilización de vacunas hexavalentes. También se han revisado los programas específicos de vacunación que se introdujeron en dos CCAA, frente a hepatitis A y frente a varicela. Finalmente, se realiza una propuesta de calendario de vacunación y de un cronograma para su aplicación, teniendo en cuenta la disponibilidad de las vacunas necesarias para la aplicación del nuevo calendario propuesto.

5. Recomendaciones y coberturas de vacunación en España

5.1. Evolución de las recomendaciones y las coberturas de vacunación

Autoras: Aurora Limia y M^a del Mar Andreu

5.1.1. Recomendaciones de vacunación acordadas en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

La vacunación sistemática se realiza en España desde la puesta en marcha de la primera campaña de vacunación frente a la poliomielitis, en el año 1963¹. El primer calendario de vacunación se instauró en el año 1975 y, tras la modificación realizada en 1981, incluía la vacunación sistemática frente a la difteria, el tétanos, la tosferina (DTP), la poliomielitis (VPO) y el sarampión, la rubeola y la parotiditis (SRP)^{1,5}. Con las transferencias de salud pública a las CCAA se produjeron diferencias en la incorporación de vacunas en sus respectivos calendarios de vacunación¹.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) se creó a partir de la Ley General de Sanidad como el órgano de coordinación del Sistema Nacional de Salud⁶. En diciembre de 1991, el Pleno del CISNS acordó la creación de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (o Ponencia de Vacunas) como el órgano científico-técnico de apoyo al CISNS, con la misión de estudiar la situación de las enfermedades susceptibles de vacunación, así como de la formulación y seguimiento de medidas destinadas a su prevención y control⁷.

La Ponencia de Vacunas revisa las nuevas vacunas autorizadas y evalúa la necesidad de modificaciones en las estrategias de vacunación y, apoyándose en la evidencia científica, en la situación epidemiológica en España y en los criterios establecidos¹, propone modificaciones en el calendario de vacunación infantil y en otras estrategias de vacunación, que deben de ser

posteriormente acordadas por la Comisión de Salud Pública y, si se considera conveniente, por el Pleno del CISNS.

En el año 1996 se aprobó el primer calendario de vacunación en el CISNS. Este calendario incluía vacunas frente a 8 enfermedades inmunoprevenibles (figura 1). Desde entonces se han realizado diversas modificaciones en el mismo, que incluyen nuevas incorporaciones, sustituciones de unas vacunas por otras que protegen frente a la misma enfermedad y cambios de pautas de administración de vacunas. En la tabla 1 se recogen de manera esquemática estas modificaciones realizadas a partir del calendario de 1996, indicando el año en el que se realizó la modificación, la vacuna implicada, el número de dosis administradas y la pauta de administración por edad.

Figura 1. Primer calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Año 1996

Vacunas	Edad													
	2-3 meses	4-5 meses	6-7 meses	12 meses	15 meses	18 meses	6 años	7 años	10 años	11 años	13 años	14 años		
Poliomielitis	VP01	VP02	VP03		VP04		VP05							
Difteria-Tétanos-Pertussis	DTP1	DTP2	DTP3		DTP4		DT					Td ^(c)		
Sarampión Rubéola Parotiditis				TV 1 ^(a)					TV 2					
Hepatitis B									HB3 dosis ^(b)					

(a): En situación de especial riesgo una dosis a los 9 meses o antes.
(b): También se vacunarán recién nacidos cuando las Autoridades Sanitarias lo estimen oportuno, así como a los recién nacidos hijos madre portadora y a los grupos de riesgo.
(c): Se aconseja proceder a la revacunación cada 10 años.

Tabla 1. Modificaciones en el calendario de vacunación. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud 1997-2015

Año	Modificación en calendario CISNS	Vacuna	Número de dosis	Pauta
1997	Incorporación	Hib	3+1	2-3, 4-5, 6-7m + 15-18m
2000	Incorporación	MenCC	3	2, 4, 6m
2000	Modificación (pauta primovac y 5ªd VPO)	VPO; DTP/Hib	3+1+1	2,4,6m + 15-18m + 4-6a
2000	Modificación (incorporación 2ªd recuerdo)	P	3+1+1	2,4,6m + 15-18m + 4-6a
2000	Modificación (adelanto 2ªd)	SRP	1+1	12-15m + 3-6a
2004	Sustitución	VPI (VPO)	3+1	2,4,6m + 15-18m
2004	Incorporación	HB (niños)	3	0,1-2,6m ó 2,4,6m
2005	Incorporación	VVZ en adolescentes	1	10-14a
2005	Sustitución	Pa (P)	3+1+1	2,4,6m + 15-18m + 4-6a
2006	Modificación	MenCC	2+1	2-6m + 15-18m
2007	Incorporación	VPH	3	11-14a
2012	Modificación	HB	3	0,2,6m (2,4,6m)
2012	Modificación	SRP	1+1	12m + 3-6a
2012	Modificación	DTP/VPI/Hib	3+1+1	2,4,6m + 18m + 6a
2012	Modificación	dTpa (DTPa)	1	6a
2012	Modificación	Td	1	14a
2013	Modificación	MenCC	1+1+1	4m + 12m + 12a
2013	Modificación	VVZ	2	12a
2013	Modificación	VPH	3	14a
2014	Modificación	VPH	2 ó 3	14a
2015	Incorporación	VCN	2 + 1	2,4m + 12m
2015	Modificación	VPH	2	12a
2016	Incorporación*	VVZ niños	2	12-15m + 3-4a

* Incorporación acordada por el Pleno del CISNS, el día 29 de julio de 2015.

El Pleno del CISNS del 18 de marzo de 2010, acordó la adopción de una serie de acciones y medidas para promover la calidad, la equidad, la cohesión y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud, entre las que se encuentra la aprobación de un calendario único de vacunación para toda España⁸. La Ponencia de Vacunas propuso una definición de calendario único de vacunación¹ y, a partir de 2012, se comenzaron a unificar las edades de administración de las dosis incluidas en el calendario, alcanzando actualmente la mayor homogeneidad desde la realización de las transferencias.

Desde el año 2012, se realiza una revisión anual del calendario de vacunación en el seno del CISNS, publicándose posteriormente en la página web del Ministerio de Sanidad (MSSSI) el calendario recomendado para cada año⁹.

En la figura 2 se muestra el calendario vigente durante el año 2015. Hay que tener en cuenta que tanto la introducción de la vacuna frente a neumococo en la edad infantil en el calendario de 2015, como la modificación de la edad de vacunación frente a VPH, pueden hacerse efectivas hasta finales de 2016.

Figura 2. Calendario de vacunación para el año 2015. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud¹⁰

Vacunas	Edad														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3			VPI4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			dTpa					Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubeola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B (a)	HB1 (a)	HB2 (a)		HB3 (a)											
Enfermedad meningocócica C (b)			MenC1 (b)		MenC2								MenC3		
Varicela (c)													VVZ (c)		
Virus del Papiloma Humano (d)														VPH (d)	
Enfermedad neumocócica (e)		VCN1 (e)	VCN2 (e)		VCN3 (e)										

(a): En niños de madres portadoras de pautas es de 0, 1, 6 meses.
(b): Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
(c): Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
(d): Vacunar solo a las niñas. La administración a los 12 años podrá hacerse efectiva hasta 2016.
(e): Podrá hacerse efectiva hasta diciembre de 2016.

Los objetivos de los diferentes programas incluidos en el calendario son los siguientes:

- Control de enfermedad: difteria, tétanos, tosferina (en niños menores de un año), infección por *H. influenzae* tipo b, hepatitis B, enfermedad invasora por *N. meningitidis* serogrupo C, enfermedad invasora por serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna, parotiditis, varicela e infección por los tipos oncogénicos incluidos en las vacunas frente a VPH.
- Eliminación: sarampión y rubeola.
- Erradicación: poliomielitis.

5.1.2. Coberturas de vacunación en España

Una de las herramientas utilizadas para la evaluación del calendario de vacunación es el análisis de las coberturas de vacunación, que reflejan la proporción de la población diana vacunada. Las CCAA recogen y analizan la información sobre las vacunas administradas a nivel local mediante registros numéricos o nominales. Anualmente, según un acuerdo del CISNS de 1992¹¹, desde las CCAA se notifica al Ministerio de Sanidad la población diana para la administración de cada vacunación y el número de personas vacunadas en su territorio. En el mencionado acuerdo del CISNS se establecieron, además, las características de los indicadores y procedimientos a seguir, que se han ido actualizando desde entonces. Tras su análisis en el Ministerio y la validación por las CCAA, los datos de coberturas se publican en la página web del Ministerio¹². Adicionalmente, desde el Ministerio se envía información sobre coberturas de vacunación que se solicitan desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) y desde otros organismos nacionales e internacionales.

En general, se observa heterogeneidad en las fuentes de datos poblacionales utilizadas en las diferentes CCAA, tanto para el cálculo del numerador (fuentes numéricas o procedentes de registros nominales) como del denominador (tarjeta sanitaria, padrón), debido a la inexistencia de un acuerdo sobre el alcance de las fuentes de información y la definición exacta de los componentes de los indicadores. Se considera necesario homogeneizar definiciones y procedimientos, al tiempo que se introducen sistemas de comunicación de datos que minimicen la posibilidad de errores de transcripción.

A continuación se presentan las coberturas de vacunación de los diferentes programas incluidos en el calendario a partir del año 2005, puesto que a partir de entonces se administraban tanto la vacuna inactivada frente a poliomielitis (VPI) como la vacuna acelular frente a tosferina (Pa), que siguen administrándose actualmente.

5.1.2.1. Vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b

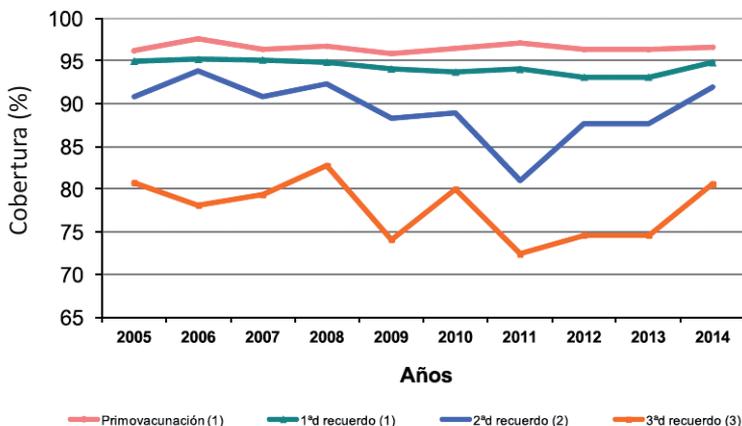
El programa de vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina, consiste en la administración de tres dosis en primovacuna con DTPa (2, 4, 6 meses) y dos dosis de recuerdo, que en el año 2014 se han administrado respectivamente a los 18 meses y a los 6 años de edad (esta última con vacuna dTpa). Además, se administra una dosis de recuerdo frente a tétanos y difteria (Td) en la adolescencia, actualmente a los 14 años.

La vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b (Hib) se administra combinada con DTPa y también con la vacuna frente a poliomielitis inactivada (VPI) desde que se introdujo en el calendario de vacunación, en el año 2004, en forma de vacuna pentavalente (DTPa/VPI/Hib) o hexavalente (DTPa/VPI/HB/Hib), en caso de que también se administre HB. La pauta de administración consiste en tres dosis de primovacuna a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 18 meses de edad.

En la figura 3 se observa que la cobertura de primovacuna con tres dosis de DTPa/VPI/Hib es superior al 95% en el periodo mostrado desde el año 2005, siendo la cobertura de la primera dosis de recuerdo también bastante alta, cercana o igual al 95%. La cobertura de vacunación para la segunda dosis de recuerdo con dTpa es superior al 85%, excepto en el año 2011, y alrededor del 75% en los últimos años en la dosis de recuerdo frente a tétanos y difteria en la adolescencia. Al comparar entre CCAA se observa una variación en las coberturas de vacunación entre el 91 y el 100%.

La poliomielitis es una enfermedad que tiene como objetivo su erradicación. Desde la OMS se certifica cada año la situación en todos los países en función de las coberturas de vacunación y la vigilancia epidemiológica. El objetivo en cuanto a vacunación sistemática es alcanzar y mantener coberturas con tres dosis por encima del 95%, tanto en España como en cada una de las CCAA, objetivo que se cumple desde el año 1998 (las coberturas de vacunación por CCAA se muestran en el anexo 1).

Figura 3. Evolución de las coberturas de vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b. España, periodo años 2005-2014.

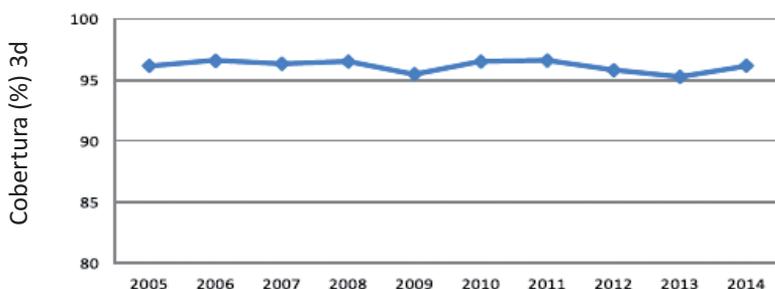


(1) Primovacunación y 1ºd recuerdo: DTPa/VPI/Hib; (2) 2ºd recuerdo: dTpa a los 4-6a; (3) 3ºd recuerdo: dT a los 14-16a

5.1.2.2. Vacunación frente a hepatitis B

La vacunación sistemática frente a hepatitis B se inició entre 1991 y 1996 en las CCAA, consistiendo en la administración de tres dosis de vacuna HB en los adolescentes. A partir del año 1996, desde el CISNS se recomienda la vacunación en la infancia, que quedó incorporada en todas las CCAA a partir del año 2004. La cobertura de vacunación desde entonces siempre ha sido igual o superior al 95% en toda España (figura 4). Aunque se observan algunas variaciones de la cobertura de vacunación en las CCAA, esta se encuentra por encima del 90% en todas las CCAA desde el año 2005.

Figura 4. Evolución de las coberturas de vacunación frente a hepatitis B en la infancia. España, 2005-2014.

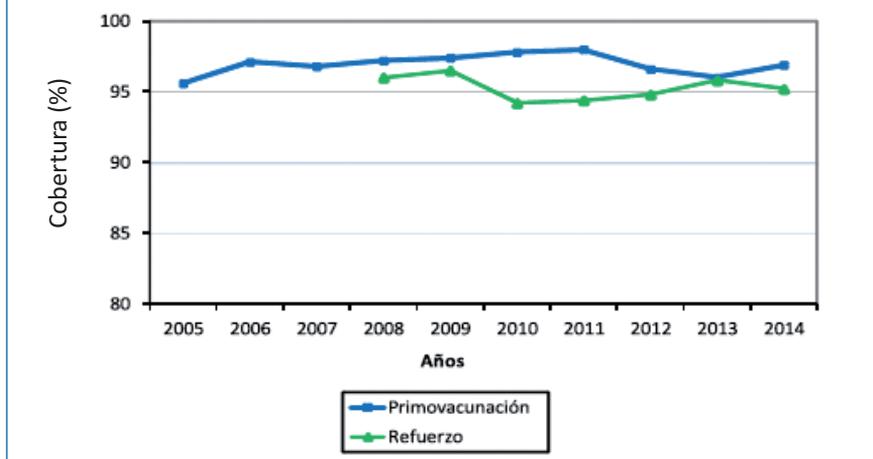


5.1.2.3. Vacunación frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C con vacuna conjugada (MenCC)

La vacunación con MenCC se inició en España en el año 2000 con tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad y se dispone de coberturas de vacunación desde el año 2001. En diciembre del año 2005 se modificó la pauta de administración cambiando a dos dosis de primovacuna en los primeros 6 meses y una dosis de recuerdo a los 12 meses (2+1). Las coberturas de vacunación siempre han sido superiores al 95% para las dosis administradas en los primeros 6 meses de vida, y la cobertura de la dosis de recuerdo es superior al 94% desde el año 2008 (figura 5).

A partir de marzo de 2013 se ha incorporado la nueva pauta 1+1+1 al calendario de vacunación, con administración de una dosis a los 4 meses (según la vacuna administrada puede ser necesaria la administración de dos dosis en primovacuna) y una dosis de recuerdo a los 12 meses y 12 años de edad, respectivamente¹³.

Figura 5. Evolución de las coberturas de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C. España, años 2005-2014.

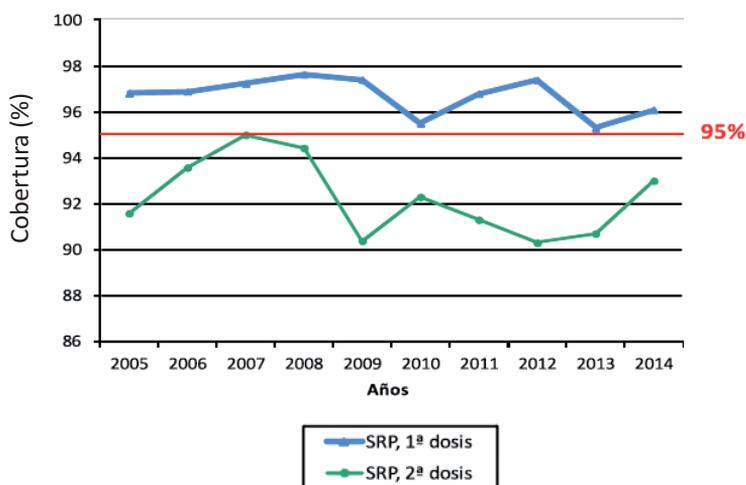


5.1.2.4. Vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis

La vacuna triple vírica se administra en España desde el año 1981, cuando se incluyó en el calendario con pauta de dos dosis a los 15 meses y 11 años, en sustitución de las vacunas monovalentes frente a sarampión, que se administraba a los 9 meses, y frente a la rubeola que se administraba solamente a niñas a los 11 años de edad. Desde la entrada en vigor del Plan para la eliminación del sarampión, en el año 2001, las coberturas con la primera dosis de vacuna triple vírica son superiores al 95%. Se comenzó a administrar la segunda dosis a partir del año 1988 y en el año 1994 se administraba en todas las CCAA. El cambio de edad de administración de esta segunda dosis a los 4-6 años se realizó en el año 1999, tras encontrar menor protección en estas edades en el estudio de seroprevalencia realizado en España en el año 1996^{14,15}. Las coberturas de esta segunda dosis están disponibles en el Ministerio desde el año 2005 y, desde entonces, han estado por encima del 90% (figura 6).

El sarampión y la rubeola son dos enfermedades con un objetivo de eliminación, que requiere alcanzar y mantener una cobertura de vacunación con dos dosis igual o superior al 95%^{14,16}. En España se observan diferencias en las coberturas de vacunación entre las CCAA, sobre todo en la segunda dosis (ver coberturas con vacuna triple vírica por CCAA en el anexo 2).

Figura 6. Evolución de las coberturas de vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis. España, periodo años 2005-2014.



5.1.2.5. Vacunación frente a varicela

Hasta el momento actual, la vacunación frente a varicela (cuya incorporación en calendario se acordó en el CISNS en marzo de 2005) se ha realizado a los adolescentes que no han pasado la enfermedad ni han sido previamente vacunados, además de vacunar a los grupos de riesgo. La finalidad de esta estrategia es prevenir las complicaciones de la enfermedad en los grupos de población en los que aparecen con mayor frecuencia.

La cobertura de vacunación en la adolescencia se encuentra entorno al 16%, teniendo en cuenta que solamente se vacuna a los susceptibles.

El Pleno del CISNS, en la reunión mantenida el 29 de julio de 2015, acordó un cambio de estrategia, dirigido hacia el control de la enfermedad y de la transmisión del virus, mediante la introducción de la vacunación en la primera infancia con dos dosis administradas a los 12-15 meses y 3-4 años. Esta modificación se realizará a partir del año 2016.

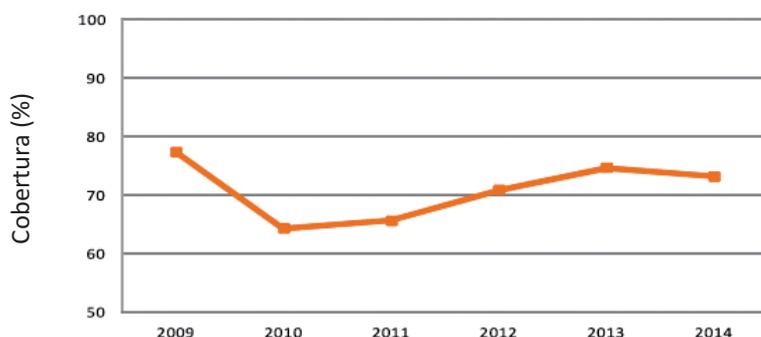
5.1.2.6. Vacunación frente a virus del papiloma humano (VPH)

La vacuna VPH se introdujo en el calendario de vacunación entre los años 2007-2008. En el año 2009 la cobertura fue superior al 75%, para disminuir

en los años posteriores, probablemente por la pérdida de la confianza de la población en esta vacuna debido a la influencia de la publicidad negativa en los medios, ocasionada por la aparición de sospecha de efectos adversos tras la vacunación, posteriormente descartados¹⁷. Desde el año 2012 se observa una mejora de las coberturas, siendo superiores al 70% en los dos últimos años (figura 7).

Se observa una amplia variación en las coberturas de vacunación entre las CCAA, encontrándose entre el 53,8 y el 95,9% en el año 2014¹².

Figura 7. Evolución de las coberturas de vacunación frente virus del papiloma humano. España, periodo años 2009-2014.



5.1.2.7. Conclusiones

- Se considera necesario revisar los métodos utilizados para el cálculo de coberturas de vacunación y acordar definiciones.
- Se observan altas coberturas de vacunación, por encima del 95% de la población diana, en las vacunas administradas en niños menores de 24 meses de edad.
- Las coberturas de vacunación son más bajas en las dosis administradas a partir de los 24 meses de edad, siendo menores a mayor edad de la población diana.
- La cobertura de vacunación frente a poliomielitis es adecuada para mantener la eliminación en España y contribuir a su erradicación.

- En la fase de eliminación de sarampión y rubeola se deben aumentar las coberturas de vacunación, sobre todo de la segunda dosis, y conseguir y mantener coberturas por encima del 95%.

5.2. Recomendaciones de otras vacunas según CCAA

Autores: Luis Urbiztondo y Aurelio Barricarte

Además de las vacunaciones recomendadas en el Calendario Común del CISNS, algunas CCAA y las ciudades de Ceuta y Melilla incluyen en sus calendarios otras vacunas, que actualmente se restringen a hepatitis A y la varicela (tabla 2).

Tabla 2. Vacunación frente a hepatitis A y varicela en algunas CCAA (año de introducción).		
CCAA	Hepatitis A	Varicela
Cataluña	12 meses y 6 años (2014) Programa piloto en 6º curso de primaria (1998)	
Navarra		15 meses (2007) y 3 años (2009)
Ceuta	15 y 24 meses; HA+HB, 13 años (2000)	18 meses (2008) y 24 meses (2009)
Melilla	15 y 24 meses; HA+HB, 13 años (2000)	15 meses (2008) y 24 meses (2009)
Madrid		15 meses (nov 2006 - sep 2013)

Madrid y Melilla también incluyen en sus calendarios la vacunación frente a la tosferina en los adolescentes, aunque debido a las dificultades en el suministro de las vacunas con componente pertúsico no se realiza esta vacunación en la actualidad. Aunque algunas CCAA no han incorporado todavía la vacunación frente a neumococo, se realizará durante el año 2016.

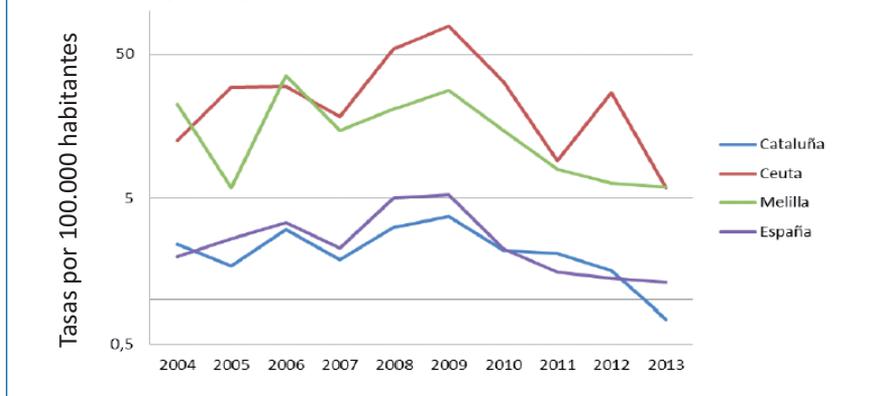
A continuación se resumen las características y resultados de los programas de vacunación frente a hepatitis A y varicela.

5.2.1. Vacunación frente a hepatitis A

Existen dos fuentes de información principales para estimar la carga de enfermedad asociada con la infección por el virus de la hepatitis A: las encuestas seroepidemiológicas y la incidencia declarada de enfermedad. La OMS establece recomendaciones de vacunación en función del nivel de endemia de infección definido según la seroprevalencia de anticuerpos frente a VHA¹⁸. Según confirman las encuestas seroepidemiológicas más recientes que se han realizado en el País Vasco¹⁹, Galicia²⁰ y Madrid²¹, España es un país de muy baja endemia y, como tal, se recomienda la vacunación solo a grupos de riesgo¹⁸. Se ha argumentado a favor de la vacunación universal en estas condiciones^{22,23}, y, por ejemplo, en los EEUU se recomendó la inclusión de la vacunación frente a VHA en el calendario infantil en 2006 para reducir la incidencia de la enfermedad en el país²⁴.

La tasa anual de incidencia declarada de hepatitis A en España en los últimos 10 años solo ha superado los 5 casos por 100.000 habitantes en dos ocasiones, los años 2008 y 2009²⁵. Aunque se observa bastante variabilidad según los años y entre las CCAA, la mayoría declararon incidencias bajas, en torno a la media del país, con la excepción de Ceuta y Melilla que por sus características geográficas y sociales presentaron incidencias superiores (figura 8). Debe recordarse que el patrón epidemiológico de la hepatitis A en nuestro país era muy diferente hasta el último tercio del siglo pasado. A partir de entonces, asociada al desarrollo general del país, se produjo una reducción progresiva de la infección, que se pone de manifiesto en la distribución de susceptibles, cuya proporción disminuye conforme aumenta la edad, de tal manera que las personas de mayor edad son en su mayoría inmunes puesto que se infectaron en la infancia, mientras que la población más joven es mayoritariamente susceptible. Con el paso del tiempo, cohortes con una proporción de susceptibles cada vez mayor van alcanzando edades en las que la infección por el VHA presenta mayor morbilidad y mortalidad, lo cual hace incluso posible un incremento de la carga de enfermedad a pesar del bajo riesgo de infección²⁶.

Figura 8. Incidencia declarada de hepatitis A en las CCAA que incluyen la vacunación en calendario y en España.



Todas las CCAA vacunan frente al VHA de forma selectiva en los grupos de riesgo siguiendo las recomendaciones del CISNS²⁷, con la excepción de Cataluña y las ciudades de Ceuta y Melilla que incluyen la vacunación sistemática. Cataluña la inició en 1998 como programa piloto con vacuna combinada frente a las hepatitis A y B en los adolescentes, que hasta ese momento se vacunaban frente a hepatitis B en la escuela, y Ceuta y Melilla la incluyeron en el año 2000 con vacuna frente a la hepatitis A en niños y frente a hepatitis A y B en adolescentes, con una clara justificación epidemiológica (tabla 2).

La vacunación selectiva protege a los individuos vacunados pero tiene poco impacto en la población general. En los últimos años, el grupo con mayor incidencia ha sido el de niños de 5-9 años, salvo en los años 2008 y 2009 que fueron los adultos jóvenes, en gran parte a causa de los brotes entre hombres que tienen sexo con hombres y al producido en la Comunidad Valenciana por el consumo de coquinas importadas de Perú²⁸. Una proporción importante de los casos no tiene ningún factor de riesgo y en los casos en que existen no es fácil conseguir coberturas de vacunación elevadas, lo que limita la efectividad de esta estrategia.

En la decisión de la vacunación en Cataluña influyó el hecho del limitado impacto potencial de la vacunación selectiva frente a la hepatitis A en grupos de riesgo sobre toda la comunidad. Además, los datos epidemiológicos disponibles (incluyendo la seroepidemiología) sobre la hepatitis A en Cataluña hacían prever que la vacunación sistemática de los adolescentes reduciría de forma importante, a corto y a medio plazo, la incidencia de la

enfermedad al producirse la mayoría de casos en este grupo de edad²⁹. Aunque el programa piloto se planteó inicialmente por un periodo de tres años, debido a los resultados favorables obtenidos se consideró conveniente mantenerlo hasta el curso escolar 2013-2014, que sería el último con alumnos susceptibles a la hepatitis B, pues esta vacuna se había introducido en el año 2002 de manera sistemática en la infancia. Posteriormente se replanteó la estrategia de vacunación frente la hepatitis A y se decidió continuar la vacunación para no desaprovechar los logros conseguidos y adelantar la edad de vacunación para disminuir los casos entre el año y los 11 años de edad. Por todo ello, en el Calendario de vacunaciones de Cataluña de 2014 se incluyó la hepatitis A con una pauta de 2 dosis, a los 12 meses y a los 6 años respectivamente, manteniendo la vacunación a los 11 años mientras las cohortes de esta edad sean susceptibles.

La vacunación frente a la hepatitis A ha mostrado una elevada efectividad, previsible dada la alta eficacia de esta vacuna. En una evaluación en Cataluña a los siete años del inicio del programa piloto, la efectividad vacunal fue del 99,04% (IC95%: 93,11 a 99,88). El efecto protector de la vacuna se observó también en los grupos de edad con contacto más frecuente con los vacunados³⁰. Tras la introducción de la vacunación en calendario en Ceuta y Melilla se observó una reducción de la enfermedad más acusada que en todo el país probablemente por la inmunidad de grupo proporcionada por la vacunación sistemática³¹. También se han observado cambios en la epidemiología de los brotes de hepatitis A³².

Hay varios argumentos a favor de la vacunación sistemática, como son la amplia susceptibilidad de adultos jóvenes y la mayor gravedad de la enfermedad a mayor edad, la baja cobertura conseguida con la estrategia de vacunación a grupos de riesgo y la inmunidad comunitaria que produce la vacunación³³, la alta efectividad de la vacuna y su inmunidad duradera, incluso con una sola dosis, lo que podría favorecer su utilización en los países de baja renta³⁵ y también en países con baja o muy baja endemia³⁶. Por último se debe tener en cuenta la alta movilidad de las personas en el mundo actual. Varios países han iniciado la vacunación infantil sistemática con una dosis, como Argentina, con resultados excelentes^{37,38}.

En conclusión, la circulación del virus de la hepatitis A en España es baja en la actualidad, por lo que no se considera necesario la introducción de la vacunación en el calendario común. Las circunstancias epidemiológicas particulares de las ciudades de Ceuta y Melilla aconsejan mantener esta vacunación.

5.2.2. Vacunación frente a varicela

Antes de la introducción de la vacuna frente a varicela, los casos anuales de varicela en los países con clima templado se aproximaban a la cohorte de niños nacidos cada año; a los 14 años, más del 90% de la población había pasado ya la enfermedad y a los 35 años la habían padecido más del 95%. La Encuesta Nacional de Seroprevalencia de 1996, realizada antes de la introducción de la vacuna en España, muestra que la infección por el virus de la varicela (VVZ), en la mayoría de los casos se producía en la edad preescolar y escolar. En el grupo de 2-5 años la prevalencia de anticuerpos frente a varicela estaba cercana al 50%, entre los 6 y 9 años alcanzaba el 80% y superaba el 90% entre los 10 y 14 años³⁹. La Encuesta de Seroprevalencia de Asturias con muestras tomadas durante el periodo 2007-2008, presenta resultados similares, con una prevalencia de anticuerpos frente a varicela inferior al 50% en los niños entre los 2-5 años⁴⁰. En cambio, tanto en la Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid con muestras obtenidas en 2008 y 2009²¹ como en la Encuesta de Seroprevalencia del País Vasco¹⁹ con muestras de 2009, se registra un importante incremento de la prevalencia de anticuerpos frente a varicela en menores de 15 años (tabla 3), en Madrid como consecuencia de la inclusión de la vacuna en el calendario y en el País Vasco como efecto de la vacunación privada.

Tabla 3. Prevalencia de anticuerpos frente a varicela en diferentes encuestas seroepidemiológicas												
Grupo Edad	España 1996			Asturias 2007-2008			Madrid 2008-2009			País vasco 2009		
	Prevalencia	IC 95%		Prevalencia	IC 95%		Prevalencia	IC 95%		Prevalencia	IC 95%	
2-5	47,2	(40,2-54,3)		48	(35,8-60,4)		72,7	(67,4-77,4)		77,9	(68,5-87,2)	
6-9	79,3	(74,5-84,2)		86,8	(76,7-92,9)		89,3	(85,9-92)		91,3	(84,4-98,1)	
10-14	90,9	(87,4-94,4)		97	(92,5-98,5)		94,1	(91,2-96,1)		97,8	(92,2-99,7)	
15-19	95,1	(93,0-97,2)		93,4	(88,3-96,4)		96,3	(94,7-97,4)		97,8	(92,4-99,7)	
20-24	91	(87,4-94,5)		95,8	(90,0-98,3)					97,4	(92,7-99,5)	
25-29	94,6	(92,1-97)		97,6	(94,6-98,9)					96,8	(92,6-98,9)	
30-39	97,4	(95,9-99)		98,4	(96,1-99,4)					96,7	(94,8-98,6)	

La OMS aconseja la vacunación infantil frente a la varicela en los países donde la enfermedad sea un importante problema sanitario y socioeconómico, donde la vacuna sea asequible y donde pueda lograrse una alta y sostenida cobertura de vacunación ($\geq 80\%$)⁴¹. Esto último es importante ya que la inmunización infantil con baja cobertura, teóricamente podría cambiar la epidemiología de la enfermedad y aumentar el número de casos en los niños mayores y adultos para quienes la enfermedad es más grave. Además, la OMS recomienda en cualquier país la vacunación individualizada de adolescentes y adultos sin antecedentes de varicela, en particular, de aquellos con un aumento del riesgo de contraer o propagar la infección.

En España, la vacuna frente a la varicela se comercializó en el año 1998 como medicamento de uso hospitalario, para ser administrada a grupos de población con especial riesgo de sufrir varicela grave y a sus contactos inmediatos susceptibles. En 2005, el CISNS acordó la inclusión de la vacuna de varicela en el calendario de vacunación infantil, con el objetivo de prevenir las formas graves de varicela. La actualización del calendario común de vacunación infantil de marzo de 2013 recomendaba dos dosis de vacuna de varicela en los susceptibles de la cohorte de 12 años.

La Comunidad de Madrid (en noviembre de 2006) y Navarra (en 2007) y Ceuta y Melilla (en enero de 2008) incorporaron en sus calendarios la vacunación de varicela en el segundo año de vida (15-18 meses de edad). En 2009, Navarra añadió la segunda dosis de vacuna de varicela a los 3 años de edad; en 2011, Ceuta y Melilla la incorporaron a los 2 años de edad. En septiembre de 2013, la Comunidad de Madrid modificó su calendario de vacunación infantil para adaptarlo al calendario común y retiró la vacunación de varicela a los 15 meses a partir de 2014.

En los últimos años, se ha incrementado el uso de la vacuna en el mercado privado en España, fuera de las recomendaciones oficiales que se aconsejan en la ficha técnica del producto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tomó medidas para ajustar el consumo de vacuna de varicela a las recomendaciones oficiales, estableciendo, desde agosto de 2013, el Uso Hospitalario de la vacuna y controlando la liberación de dosis para que se ajustaran a las necesidades de las autoridades sanitarias de las CCAA. El 29 de julio de 2015, en la reunión del CISNS se acordó modificar la pauta de vacunación de la varicela, que a partir de 2016 se administrará a todos los niños en la edad pediátrica temprana.

La eficacia protectora de la vacuna frente a varicela se demostró en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados en niños sanos^{42, 43, 44, 45, 46, 47}. En una revisión de la literatura, se observó una efectividad media de una dosis de vacuna del 84,5%, con un intervalo del 44% al 100%. Un estudio realizado en EEUU estimó una eficacia del 98,3% para dos dosis de la vacuna en la prevención de casos confirmados por laboratorio⁴⁹. Otros autores también encuentran un efecto incremental de la efectividad

de la segunda dosis^{50,51,52,53}. En España, en la Comunidad de Madrid se encontró una efectividad de una dosis de vacuna del 99,0% por el método de cribado en las cohortes de niños con recomendación de vacunación durante el período 2007-2009⁵⁶. También mediante método de cribado en la Comunidad Foral de Navarra, la efectividad de al menos una dosis de vacuna resultó del 96,8% durante el periodo 2006-2012⁵⁴ y, con un diseño de casos y control entre 2011 y 2012, se observó una efectividad de cualquier dosis de vacuna para prevenir casos confirmados del 92% (IC95%: 77% a 97%). La efectividad de la vacuna fue del 86% (IC95%: 59% a 96%) para una dosis y del 97% (IC95%: 80% a 100%) para dos dosis⁵⁵.

El impacto del programa de vacunación en la Comunidad de Madrid muestra una precoz e importante reducción de la incidencia y de las hospitalizaciones debidas a varicela, evidenciadas por diferentes sistemas de información^{56,57,58}. En Navarra el impacto del programa de vacunación entre 2006 y 2012 refleja que en las cohortes vacunadas, niños de uno a ocho años, la incidencia de varicela disminuyó en un 98,5% ($p < 0,0001$). En los niños menores de un año de edad, la incidencia de varicela disminuyó un 90,5% ($p < 0,0001$) por el efecto de la protección indirecta de la vacuna. La tasa de hospitalizaciones por varicela o sus complicaciones disminuyó un 89,0%⁵⁹. Estos datos confirmaron los resultados de un análisis realizado el año anterior⁶⁰.

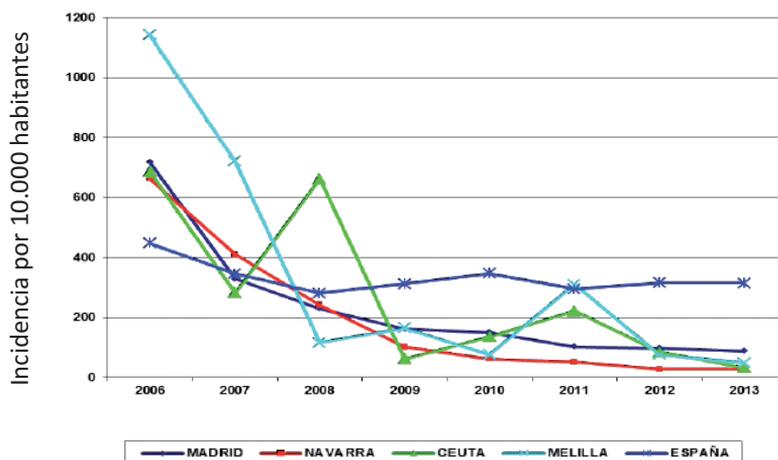
Con los últimos datos disponibles a nivel nacional²⁵, se han elaborado la tabla 4 y la figura 9, donde se muestra que ha existido una reducción significativa de la incidencia de varicela, que supone un 88% en la Comunidad de Madrid, un 95% en Ceuta y un 96% en Melilla y en Navarra como efecto de los programas de vacunación. En toda España la incidencia ha disminuido un 30% como resultado de los programas de vacunación y de la inmunización con financiación privada.

Tabla 4: Incidencia de varicela por 100.000 habitantes según estrategias de vacunación 2006-2013.

CCAA	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	% Cambio 2006 - 2013	P
Madrid	718	329	230	162	151	103	98	89	-88	0.000
Navarra	663	411	242	102	62	51	27	28	-96	0.000
Ceuta	687	282	662	62	137	221	85	34	-95	0.000
Melilla	1142	721	116	165	77	310	77	49	-96	0.000
España	448	346	281	312	347	296	316	315	-30	0.000

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la RENAVE²⁵

Figura 9: Incidencia de varicela por 100.000 habitantes según estrategias de vacunación. Periodo 2006-2013.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la RENAVE²⁵

Se puede concluir que la vacunación sistemática en la infancia ha reducido de manera espectacular la incidencia de varicela en la población vacunada en un corto periodo de tiempo y reduciéndose también drásticamente la incidencia de la enfermedad en los grupos de edad no vacunados por la protección indirecta de la vacuna. La pauta de vacunación con dos dosis en Navarra ha mostrado una efectividad del 97%.

6. Epidemiología de las enfermedades prevenibles por vacunación en España

Autoras: M^a de Viarce Torres y Josefa Masa

En España, la progresiva incorporación de vacunas al calendario y la consolidación del sistema de vigilancia han contribuido significativamente al control de las enfermedades prevenibles por vacunación y a la mortalidad asociada a las mismas⁶¹.

Existen diferencias en el modo de la vigilancia de las enfermedades prevenibles por vacunación: muy sensible y específico en aquellas enfermedades sometidas a planes de eliminación (p.e. sarampión) mientras que otras enfermedades (p.e. enfermedad neumocócica invasora) se han incorporado recientemente al sistema nacional⁶².

Tabla 5. Enfermedades prevenibles por vacunación. Año de incorporación como EDO al sistema nacional de vigilancia.

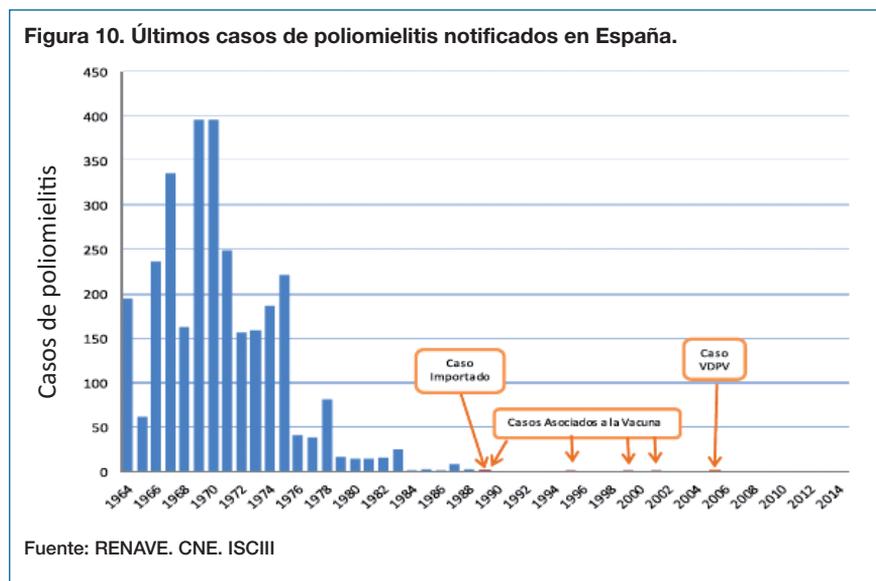
Enfermedad	Año
Viruela	1901
Difteria	1904
Sarampión	1904
Tosferina	1904
Varicela	1904
Poliomielitis	1904
Meningitis	1904
Rubeola	1981
Parotiditis	1981
Tétanos	1981
Hepatitis vírica	1981
Tétanos neonatal	1996
Síndrome de rubeola congénita	1996
Hepatitis B	1996
Herpes zóster	2007
Enfermedad neumocócica invasora	2014
Enfermedad invasora por <i>H. influenzae</i>	2014

Fuente: CNE. ISCIII

6.1. Poliomiélitis

En España, el último caso de poliomiélitis por virus salvaje autóctono ocurrió en 1988. A partir de ese momento los casos detectados corresponden a un caso importado (1989), cuatro casos asociados con la vacuna (1989, 1995, 1999 y 2001) y un último caso producido por un virus derivado de la vacuna oral (PVDV) en 2005. Este caso se produjo en un niño de 6 meses inmunodeprimido que había sido vacunado con VPO en su país de origen y que desarrolló un cuadro paralítico (figura 10).

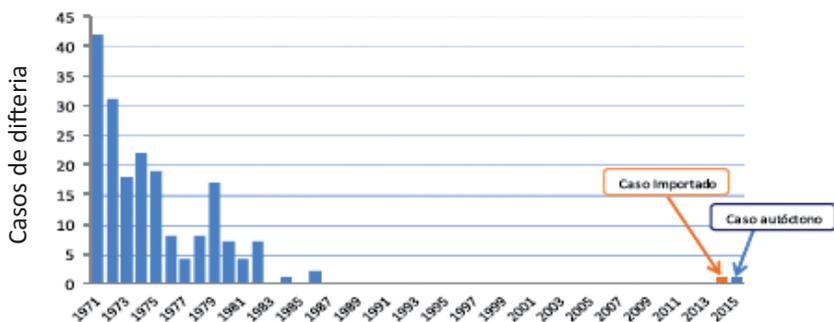
Desde que, en 2004 se sustituyera la VPO por VPI en España, sólo cabe esperar casos importados de poliomielitis (causados por poliovirus salvaje o por PVDV)⁶³.



6.2. Difteria

Hacia casi 30 años (desde 1986) que no se registraba ningún caso autóctono de difteria en España, cuando en mayo de 2015 se notificó un caso de difteria respiratoria en un niño de 6 años no vacunado. Un año antes, en 2014, se había notificado un caso importado de difteria cutánea (que se había incorporado al sistema de vigilancia en el año 2013) (figura 11 y tabla 6).

Figura 11. Casos de difteria notificados en España, 1971-2015.



Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII

Tabla 6. Casos de difteria notificados a la RENAVE; 2014 y 2015.

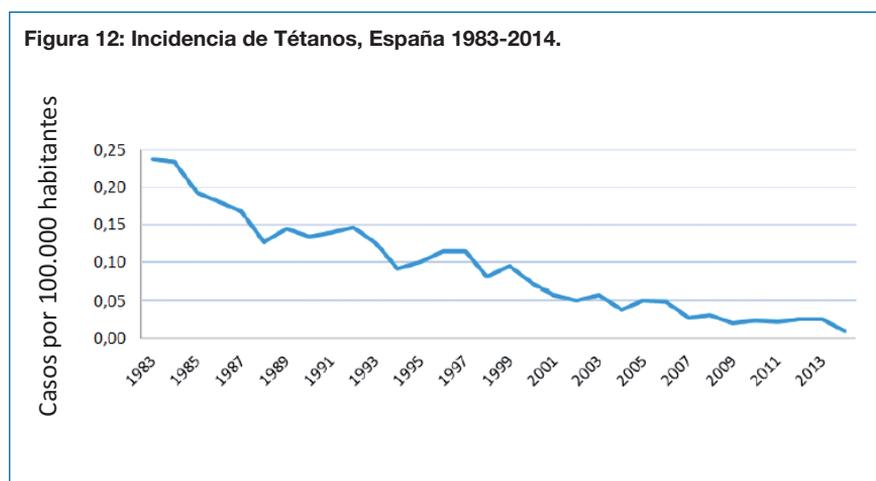
Año	Clasificación	Localización	Aislamiento	Observaciones
2014	Caso Importado	Cutánea	<i>C. diphtheriae</i> toxigénico biotipo mitis	Niño de 12 años de origen pakistaní residente en España y correctamente vacunado. Estancia previa en Afganistán
2015	Caso autóctono	Respiratoria	<i>C. diphtheriae</i> toxigénico biotipo mitis	Niño de 6 años no vacunado. Falleció a causa de la difteria

Fuente: CNE. ISCIII

6.3. Tétanos y tétanos neonatal

El tétanos es una enfermedad rara en España. En los últimos años la incidencia de tétanos se mantiene muy baja, alrededor de 0,03 casos por 100.000 habitantes; lo que significa que cada año se declaran 10-12 casos de tétanos, 6 casos en 2014 (figura 12). El tétanos afecta a personas mayores sin vacunar o mal vacunadas (desde 2006, 9 de cada 10 casos declarados tienen más de 50 años).

El último caso de tétanos neonatal notificado fue un caso importado en una niña que había nacido en parto domiciliario en Marruecos (año 2006).



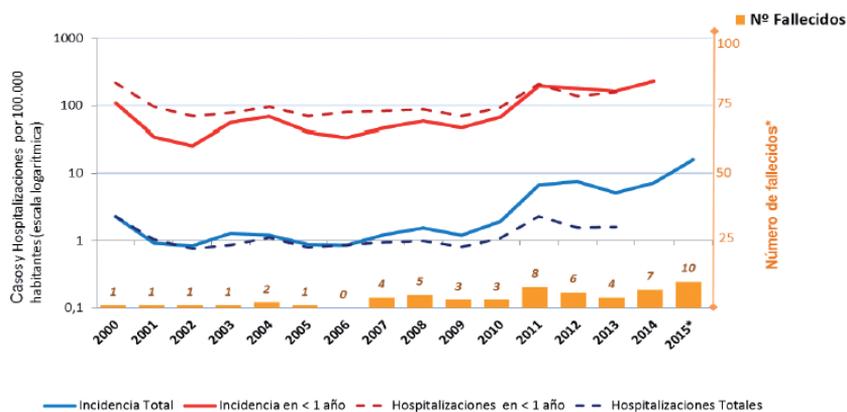
6.4. Tosferina

Pese a las buenas coberturas de vacunación, la tosferina mantiene su patrón epidémico cíclico, con ondas que se presentan cada 3-5 años. Entre 1996 (introducción de la 4ª dosis) y 2010 la incidencia de tosferina había sido inferior a 2 por 100.000 habitantes (excepto el pico epidémico del año 2000). A partir del año 2010, la notificación de casos de tosferina comenzó a aumentar y registró su pico máximo en 2012 con 7,45 casos por 100.000 habitantes. Desde entonces, esta enfermedad se encuentra en una situación epidémica sostenida (figura 13).

La tosferina es una enfermedad que afecta sobre todo a los niños menores de un año, seguidos del grupo de 1 a 4 años y del grupo de 5 a 14 años. Destaca el incremento de los casos (incidencia) y de la gravedad (hospitalizaciones) de la tosferina en los menores de un año: la incidencia pasó de 46,3 casos por 100.000 habitantes en 2007 a 162,5 en 2013, con un pico máximo en 2011 (197,9 por 100.000), y las hospitalizaciones pasaron de 83,2 por 100.000 habitantes en 2007 al pico máximo en 2011 (206,3 por 100.000 habitantes) (figura 13).

La mejora en la sospecha clínica y la disponibilidad de pruebas diagnósticas sencillas y rápidas como la PCR, pueden haber contribuido al aumento de la notificación de casos de tosferina, pero los resultados sugieren un incremento real de la incidencia de la enfermedad. La evanescencia de la protección que confiere la vacuna y la sustitución de las vacunas de células enteras por las vacunas acelulares podrían estar contribuyendo al aumento de casos de tosferina⁶⁴.

Figura 13. Tosferina, España 2000-2015. Incidencia total y en menores de 1 año por 100.000 habitantes. Hospitalizaciones por tosferina totales y en menores de 1 año por 100.000 habitantes. Número de defunciones (todos los fallecidos son menores de 3 meses).



* datos provisionales para 2015 (incidencia y mortalidad)

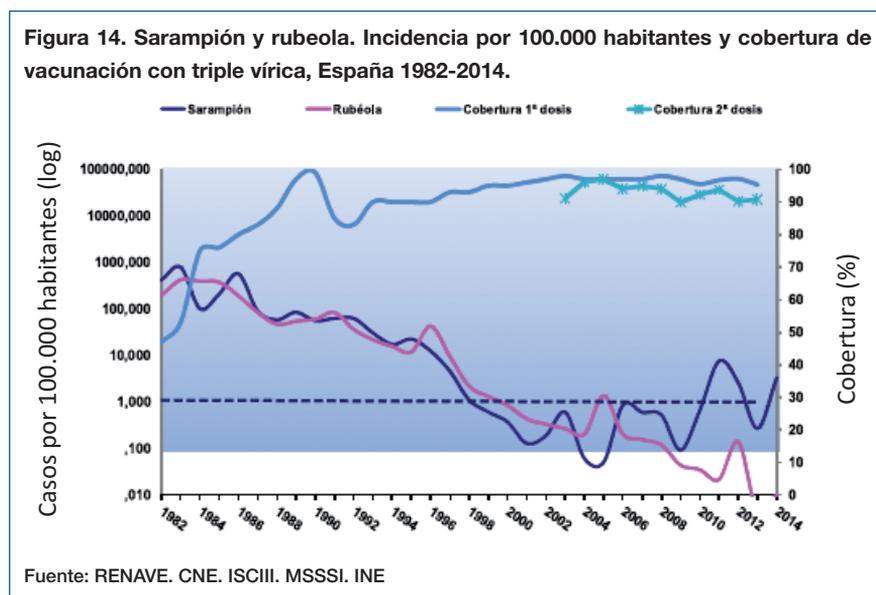
Fuente: CNE. ISCIII. MSSSI. INE. Mortalidad: INE y Servicio de Vigilancia de las CCAA (2014 y 2015)

6.5. Sarampión, rubeola y síndrome de rubeola congénita

Las altas coberturas conseguidas con la vacuna triple vírica han conducido a una fuerte reducción de los casos de sarampión y rubeola alcanzando niveles de eliminación (incidencias entre 1 caso por 100.000 y 1 caso por millón de habitantes).

No obstante, la acumulación de individuos susceptibles no vacunados y la intensa circulación del sarampión en Europa produjeron la epidemia del sarampión en 2010-2012. Afectó, por un lado, a niños muy pequeños que aún no habían recibido la vacuna (12,7% en menores de 12 meses y 6,9% entre 12-15 meses) y por otro lado, a población adulta (20,4% entre 20-29 años y 23,7% tenía 30 años o más). El 36,3% de los casos ocurrió en población que debería haber estado adecuadamente vacunada (personas de 16 meses a 19 años). Desde el año 2013, la incidencia ha recuperado valores esperados en la última fase de eliminación⁶⁵ (figura 14).

Desde el año 2008, la incidencia de rubeola es inferior a 1 caso por millón (figura 14). Además, 1 de cada 3 casos corresponden a ciudadanos no nacidos en España.



Entre 1997 y 2014 se han notificado 21 casos de síndrome de rubeola congénita (SRC) en España. La mayoría de las madres de los nacidos con SRC proceden de zonas del mundo con alta proporción de población susceptible a la rubeola, es decir, de países en los que la vacuna de rubeola no está en los calendarios de vacunación o en los que la vacuna se ha incorporado recientemente (tabla 7).

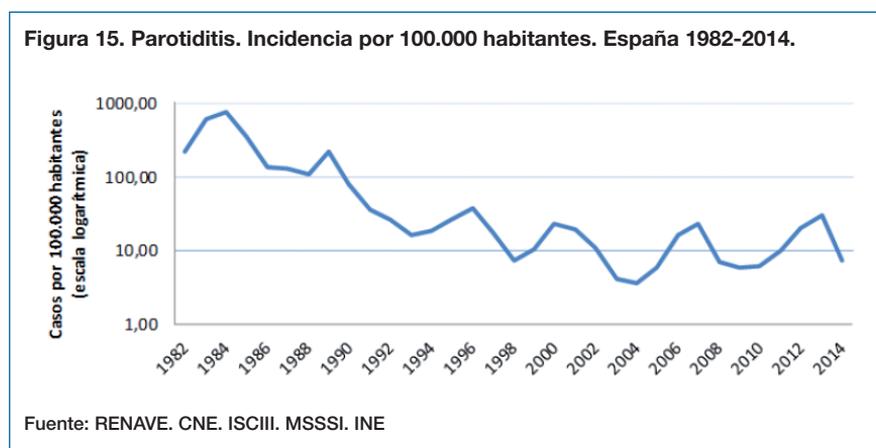
Tabla 7. Síndrome de rubeola congénita según lugar de procedencia de la madre y año. España 1997-2014.

	País	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Europa	España	1	1							1										3
	Rumania																1	1		2
	Polonia												1							1
América	Rep. Dominic.																1			1
	Colombia									3										3
	Marruecos						1	1					1						1	4
África	Malawi													1						1
	Guinea Ecuat.			1																1
	Desconocido									1										1
Asia	Pakistán																1			1
	Filipinas		1																	1
Desconocido		1	1																	2
	Total	3	2	1	0	0	0	1	1	5	0	0	2	1	0	0	3	1	1	21

Fuentes: Carnicer-Pont D, et al. Eliminating congenital rubella syndrome in Spain: does massive immigration have any influence? Eur J Public Health. 2008;18:688-90. Plan de Eliminación del Sarampión y Rubéola. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

6.6. Parotiditis

La parotiditis es una enfermedad epidémica que se presenta en ondas cíclicas cada 4-5 años. La introducción de la vacuna triple vírica en el calendario de vacunación infantil a principio de los años ochenta redujo drásticamente la incidencia de parotiditis, hasta valores por debajo de los 20 casos por 100.000 habitantes y año. Desde los años 90 se han descrito 4 ondas epidémicas, la onda iniciada en 2010 ha alcanzado su pico máximo en 2013 (13.880 casos) con una incidencia de 29,5 casos por 100.000 habitantes, la más alta que se registra desde 1996 (figura 15).



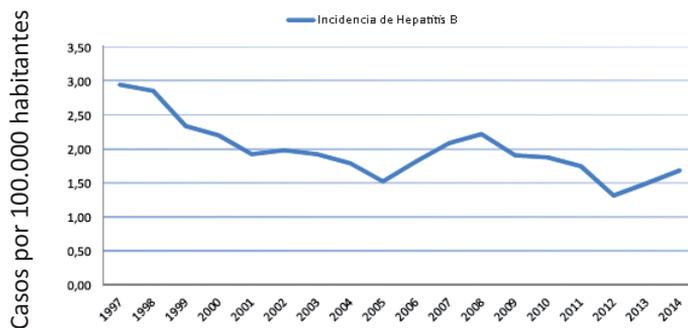
6.7. Hepatitis B

Desde que se inició la vigilancia de la hepatitis B en España, la enfermedad ha presentado una tendencia general descendente a nivel nacional, pasando de una incidencia próxima a 3 casos por 100.000 en 1997 a 1,68 por 100.000 habitantes en 2014 (figura 16).

Desde el año 2005, a nivel nacional la hepatitis B es una enfermedad de declaración individualizada. Entre 2005 y 2014 los grupos de edad con incidencias más altas han sido: 20-34 años (mediana: 2,74 casos por 100.000 habitantes) y 35-54 años (2,51 casos por 100.000), seguido de 55-64 años (1,41 casos por 100.000) y mayores de 65 años (0,78 casos por 100.000). Los valores más bajos corresponden a los menores de 14 años (0,2 casos por

100.000); en los últimos 10 años se han declarado 15 casos de hepatitis B en niños menores de 1 año, siendo 7 de ellos importados (tabla 8).

Figura 16: Incidencia de Hepatitis B por 100.000 habitantes. España, 1997-2014.



Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII. INE

Tabla 8. Hepatitis B en menores de 1 año. Edad en meses y año de declaración. España, 2005-2014.

Edad en meses	Año										Total
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
0 meses			1				1		1		3
1 mes							1				1
2 meses					1	1					2
≥3 meses		1		2			3	1	2		9
Total	0	1	1	2	1	1	5	1	3	0	15*

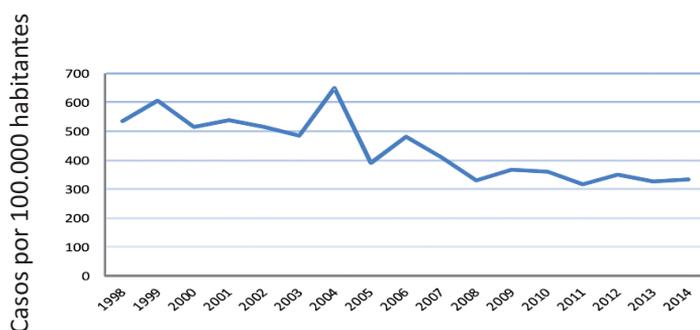
* Nota: 7 de los 15 casos corresponden a casos importados de Rumanía (2), China (2) y Mali (1) y en 2 casos se desconoce exactamente el país de importación.

Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII.

6.8. Varicela

La varicela se presenta en ondas cíclicas multianuales, con un predominio en invierno y primavera. La incidencia de varicela ha disminuido en los últimos años, especialmente desde que la vacuna estuvo disponible en oficinas de farmacia (2004). La enfermedad se sigue presentando en epidemias cada 2-3 años aunque de manera más atenuada (figura 17).

Figura 17: Varicela. Incidencia* por 100.000 habitantes. España, 1998-2014.



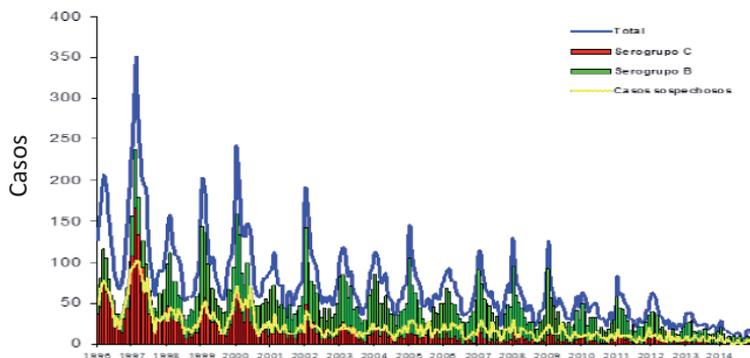
* En el cálculo de la serie han quedado excluidos los casos y la población de Andalucía debido a cambios en el sistema de notificación de varicela.

Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII.

6.9. Enfermedad meningocócica

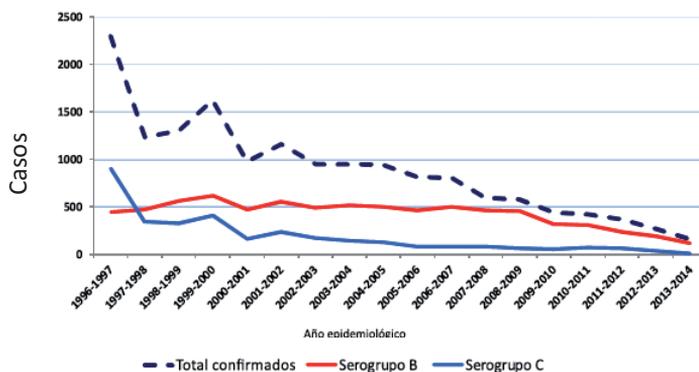
La incidencia de la enfermedad meningocócica en España presenta una tendencia descendente desde el año 2000. En la temporada 2012-2013 se registraron las tasas más bajas de los últimos años. Actualmente, del 82% de los casos confirmados en nuestro país, 76% se debieron al serogrupo B y 6% al serogrupo C. El descenso se debió tanto a la disminución de los casos producidos por el serogrupo C como por el serogrupo B (figuras 18 y 19).

Figura 18: Enfermedad meningocócica. Casos declarados y principales serogrupos. Periodos de 4 semanas. España, 1996-2014.



Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII. INE

Figura 19: Enfermedad meningocócica. Casos declarados totales y por serogrupo B y C. España, temporadas epidemiológicas 1996/1997 - 2013/2014.

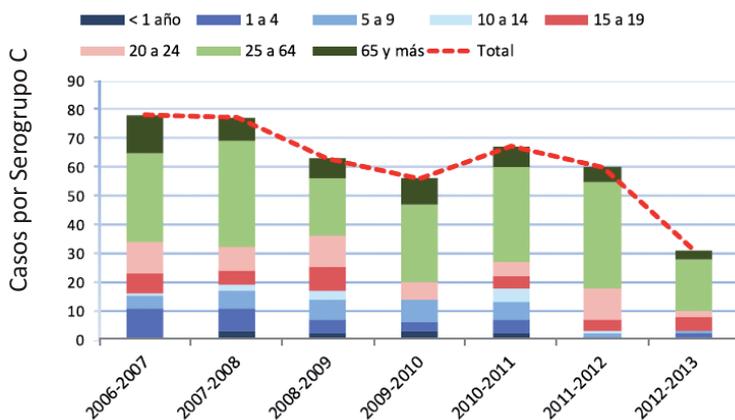


Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII. INE

Desde la introducción de la vacuna conjugada frente a serogrupo C en el año 2000, las tasas de enfermedad meningocócica por serogrupo C se han reducido paulatinamente, especialmente en aquellas cohortes que fueron objeto de la vacunación. A partir de 2006, con la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida se consiguió una importante

reducción de la enfermedad, sobre todo entre los niños. En cuanto a los grupos de edad, proporcionalmente han ido disminuyendo los casos entre los más pequeños (1-4 y 5-9 años) a la vez que ha aumentado la proporción entre adolescentes y población adulta (figura 20 y tabla 9). La incidencia de enfermedad meningocócica invasora (EMI) por otros serogrupos (A, W, Y) es muy baja.

Figura 20. Casos de enfermedad meningocócica por Serogrupo C por grupo de edad. España, temporadas epidemiológicas 2006/2007- 2012/2013.



Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII. INE

Tabla 9: Distribución (en %) de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C por grupo de edad. España, temporadas epidemiológicas 2006/2007- 2012/2013.

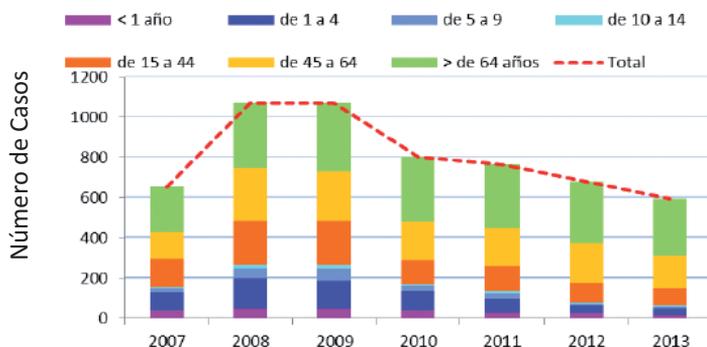
Grupo de edad (en años)	Temporada de declaración						
	2006 2007	2007 2008	2008 2009	2009 2010	2010 2011	2011 2012	2012 2013
< 1 año	0,00%	3,90%	3,17%	5,36%	2,99%	0,00%	3,23%
1 a 4	14,10%	10,39%	7,94%	5,36%	7,46%	1,67%	3,23%
5 a 9	5,13%	7,79%	11,11%	14,29%	8,96%	1,67%	3,23%
10 a 14	1,28%	2,60%	4,76%	0,00%	7,46%	1,67%	0,00%
15 a 19	8,97%	6,49%	12,70%	0,00%	5,97%	6,67%	16,13%
20 a 24	14,10%	10,39%	17,46%	10,71%	7,46%	18,33%	6,45%
25 a 64	39,74%	48,05%	31,75%	48,21%	49,25%	61,67%	58,06%
65 y más	16,67%	10,39%	11,11%	16,07%	10,45%	8,33%	9,68%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fuente: RENAVE. CNE. ISCIII.

6.10. Enfermedad neumocócica invasora (ENI)

La ENI es una entidad de reciente incorporación al sistema de vigilancia nacional⁶². No obstante, desde el año 2007 se dispone de información aportada por 8 CCAA a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Analizando la información disponible correspondiente al periodo 2008-2013 se observa una reducción en el número de casos. En cuanto a los grupos de edad, proporcionalmente han ido disminuyendo los casos entre los más pequeños (<1 año y 1-4 años) a la vez que ha aumentado la proporción entre los mayores (45-64 años y >64 años) (figura 21 y tabla 10).

Figura 21. Casos de ENI por grupo de edad y año de declaración (8 CCAA) España, 2007-2013.



Fuente. RENAVE (8 CCAA) CNE. ISCIII

Tabla 10: Distribución (en %) de los casos de ENI (8 CCAA) por grupo de edad y año de declaración. España, 2007-2013.

Grupo de edad (en años)	Año de declaración						
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
< 1 año	5,97%	4,48%	4,49%	4,61%	3,92%	3,55%	2,35%
de 1 a 4	13,94%	13,90%	13,11%	12,45%	8,63%	6,06%	5,88%
de 5 a 9	2,91%	4,94%	5,43%	2,86%	3,40%	1,62%	1,85%
de 10 a 14	0,92%	1,49%	2,06%	1,25%	1,57%	0,59%	1,01%
de 15 a 44	21,59%	20,24%	20,13%	14,82%	16,08%	14,33%	13,78%
de 45 a 64	20,37%	24,81%	23,03%	23,91%	24,97%	29,10%	28,07%
> de 64 años	34,30%	30,13%	31,74%	40,10%	41,44%	44,76%	47,06%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fuente: RENAVE (8 CCAA) CNE. ISCIII

El Laboratorio de Referencia del Centro Nacional de Microbiología recibe cepas de neumococo de todas las CCAA para serotipar. La estabilidad en el número de hospitales que colaboran permite estudiar las tendencias y la evolución de la enfermedad. Según esta fuente, en el periodo 2010-2014 se ha producido un descenso en la incidencia global de ENI del 15% (30% entre los niños menores de un año). Las ENI producidas por serotipos incluidos en la vacuna VNC13 han descendido un 45% (71% en niños menores de un año) mientras que las ENI producidas por serotipos no incluidos en la VNC13 han aumentado un 23%.

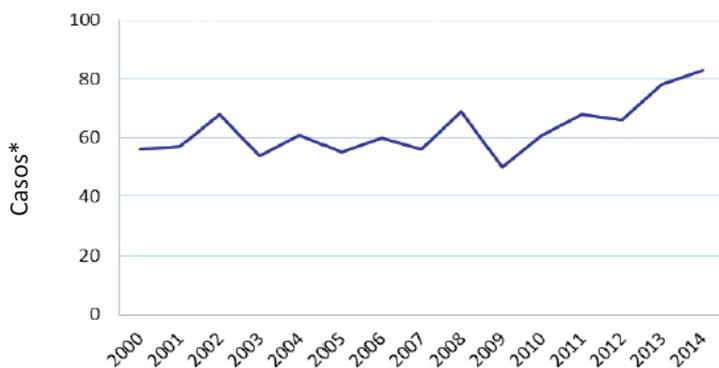
6.11. Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*

La enfermedad invasora por *H. influenzae* es una entidad de reciente incorporación al sistema de vigilancia nacional⁶².

Hasta el momento, la información disponible procede del Sistema de Información Microbiológica (SIM)⁶⁶. Contribuyen 10 CCAA, pero únicamente 7 CCAA han notificado de manera estable y sus datos son utilizados para estudiar la tendencia de la enfermedad para el periodo 2000-2014. En los últimos años se ha producido un ascenso en el número de casos notificados al sistema. El grupo de edad más afectado en 2014 es el de los mayores de 64 años, con claro predominio de los varones (figuras 22 y 23).

En 2014 se han notificado un total de 108 casos de enfermedad invasora por *H. influenzae*, uno de ellos por *H. influenzae* tipo b, que corresponde a un aislamiento en sangre en un niño de un año de edad.

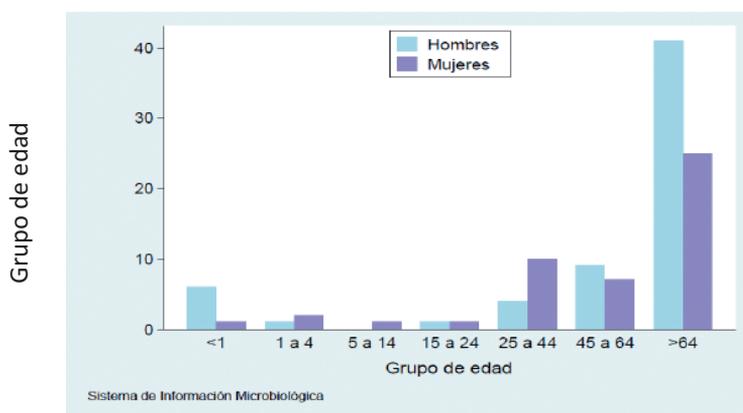
Figura 22: Casos de Enfermedad Invasora por *H. influenzae*. SIM, 2000-2014.



* Tendencia de la Enfermedad Invasora por *H. influenzae*: declaración estable de los casos seleccionada a partir de 30 laboratorios de 7 CCAA para el periodo 2000-2014 (al año 2014, le corresponden 83 casos del total de los 108 casos notificados al SIM)

Fuente: SIM. CNE. ISCIII

Figura 23: Distribución por edad y sexo de los casos de Enfermedad Invasora por *H. influenzae*. SIM, 2014.



Sistema de Información Microbiológica

Fuente: SIM. CNE. ISCIII.

6.12. Conclusiones

- Gracias a la vacunación se ha eliminado la poliomielitis, y el tétanos y la difteria son enfermedades raras en España. Así mismo, el sarampión y la rubeola están próximas a la eliminación.
- La parotiditis y la tosferina siguen presentando ondas cíclicas cada 3-5 años a pesar de la vacunación sistemática. En los últimos años se ha observado un resurgimiento de ambas enfermedades.
- La varicela presenta un patrón epidémico con ondas cada 2-3 años, pero con una tendencia general hacia la reducción en el número de casos.
- La hepatitis B presenta una tendencia general hacia la disminución en el número de casos. En los últimos 10 años se han identificado 15 casos en menores de 1 año (7 de ellos importados).
- La enfermedad meningocócica presenta una tendencia descendente desde el año 2000, con carácter general y para los serogrupos B y C. La reducción en la enfermedad meningocócica por serogrupo C se ha producido fundamentalmente en la población preadolescente.
- La enfermedad invasora por neumococo (ENI) y por *H. influenzae* se han incorporado recientemente al sistema de vigilancia nacional de la RENAVE. La información disponible hasta el momento parece indicar que la ENI está disminuyendo, especialmente entre los niños < de 1 año.

7. Calendarios de vacunación en otros países de nuestro entorno

Autoras: Aurora Limia, Marta Molina y M^a del Mar Andreu

En este apartado se realiza una descripción de los calendarios de vacunación de los países de la Unión Europea (UE) y del Espacio Económico Europeo (EEE), así como de los Estados Unidos de América (EEUU), Canadá y Australia. Se ha recopilado y analizado la información disponible en la página web del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*⁶⁷), de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*⁶⁸), de la Agencia de Salud Pública de Canadá (*Public Health Agency of Canada y National Advisory Committee on Immunization, NACI*⁶⁹) y del programa de vacunación de Australia (*Immunise Australia Program*⁷⁰). La recopilación de calendarios se realizó en el mes de junio de 2015. En total se han recopilado y revisado las pautas de vacunación de 34 países, incluyendo España. Se han incluido las pautas de vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina, poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y hepatitis B, así como frente a neumococo, meningococo C, varicela, sarampión, rubéola y parotiditis.

7.1. Descripción de las pautas de vacunación

En la tabla 11 se muestra, de manera esquemática, la información de los 34 países analizados, clasificados en función de la pauta de vacunación utilizada frente a difteria, tétanos y tosferina (DTPa), es decir, primovacunación con dos dosis más una dosis de recuerdo (2+1) o pauta de primovacunación con tres dosis, con o sin administración de dosis de recuerdo en los primeros 24 meses de edad (3±1).

7.1.1. Vacunación con DTPa, VPI y Hib

La pauta de administración de estas vacunas (DTPa/VPI/Hib) es diversa, tanto en número de dosis como en las edades de administración. En todos los países se administra primovacunación y una dosis de recuerdo en los niños menores de 24 meses de edad. En diez países se utiliza una pauta 2+1, en ocho de ellos con primovacunación a los 3 y 5 meses y en dos a los 2 y 4 meses. La mayoría de países (24 de 34) presentan una pauta 3±1, doce de ellos con primovacunación a los 2, 4 y 6 meses, nueve con primovacunación a los 2, 3 y 4 meses y los dos restantes a los 3, 4-5 y 6 meses. Polonia presenta una pauta a los 2, 3-4 y 5-6 meses, siendo este el único país europeo que mantiene la vacunación frente a tosferina con vacuna de célula completa (Pc).

La mayoría de los países administran la primera dosis de recuerdo con DTPa en los primeros dos años de vida, mientras que solo en tres de ellos se administra entre los 3-6 años. El número total de dosis frente a difteria y tétanos en menores de 18 años varía en función de la pauta de primovacunación y de las dosis de recuerdo, oscilando entre las 4 en Dinamarca y las 7 en Croacia y Bulgaria. La gran mayoría de países administran entre 5 (13 países) y 6 dosis (18 países). Con respecto a la vacuna frente a tosferina, la mayoría de países administran un total de 5 dosis antes de los 18 años (20 países), mientras que en 10 países se pautan 6 dosis en total y en otros 4 países, 4 dosis. Diecinueve países administran una de las dosis de recuerdo frente a tosferina entre los 10 y los 18 años.

En lo referente a la vacunación frente a poliomielitis, la mayoría de los países administran la primera dosis de recuerdo con VPI en los primeros dos años de vida, mientras que solo en 6 países se administra en el intervalo de 3-6 años de edad. El número total de dosis administradas en menores de 18 años oscila entre 4 y 5 dosis, en 16 y 15 países respectivamente. Únicamente en 3 países el total de dosis de VPI en la infancia asciende a 6. Polonia es el único país que tiene una pauta mixta VPI/VPO, administrando primovacunación con dos dosis de VPI más una dosis de recuerdo de VPI a los 16-18 meses y otra dosis de recuerdo a los 6 años con VPO. Es destacable que todos los países, con excepción de España y Eslovenia, administran al menos una dosis de VPI a partir de los 24 meses de edad, siendo 8 países los que administran dos dosis.

Todos los países administran una dosis de recuerdo con Hib antes de los 24 meses de edad.

7.1.2. Vacunación frente a hepatitis B

Veintiocho países de los 34 analizados, vacunan frente a HB de manera sistemática en la infancia. La mayoría de ellos lo hacen en los primeros dos años de vida, a excepción de Eslovenia, Liechtenstein y Hungría que administran la vacuna a los 5-6, 11-15 y 13 años, respectivamente. En 10 de los países, la primera dosis se administra al nacimiento. En general, la pauta de vacunación se compone de tres dosis frente a HB antes de los 18 años, aunque en 7 países el número total de dosis asciende a 4.

7.1.3. Vacunación frente a enfermedad neumocócica

La vacunación con VCN está incluida en el calendario de vacunación en 30 de los 34 países revisados. La pauta utilizada es de tres dosis (2+1), excepto en cuatro países que utilizan una pauta 3+1. Los esquemas de vacunación son relativamente homogéneos y se pueden resumir en primovacunación a los 2-3 y 4-5 meses y una dosis de recuerdo a los 11-15 meses.

7.1.4. Vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C

La vacuna MenCC está incluida en el calendario de 19 de los 34 países revisados, con amplia variabilidad en las pautas de administración. La mayoría, 10 países, administra una única dosis en el segundo año de vida, entre los 12 y los 23 meses. Austria, que también administra una dosis en el segundo año de vida, incluye además una dosis de recuerdo en la adolescencia.

En 3 países se administra una pauta 1+1+1, con una dosis en menores de 12 meses, otra a los 12 meses y la tercera en la adolescencia. Recientemente el Reino Unido ha incorporado la vacunación en adolescentes con la vacuna tetracomponente ACWY ante el aumento de casos por otros serogrupos.

El resto presenta pautas diferentes. En Grecia se administra una pauta 2-3+1+1, con dos o tres dosis en menores de 12 meses y una dosis de recuerdo en menores de 5 años y una dosis de recuerdo en la adolescencia. Islandia, dos dosis en menores de 12 meses. Irlanda administra pauta 2+1, con dos dosis en los primeros seis meses y un recuerdo a los 12 meses de edad.

En 2 países se administra MenCC solamente en mayores de 24 meses de edad, pero a edades muy diferentes, Polonia con pauta 1+1 a los 2-6 y 7-8 años y EEUU a los adolescentes y adultos jóvenes con vacunas tetracomponente ACWY.

7.1.5. Vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis

En todos los países se administran dos dosis de vacuna triple vírica, con una primera dosis en el segundo año de vida. La edad de administración de la segunda dosis es muy variable: la mayoría de países (20) la administran entre los 24 meses y los 10 años, 6 países la administran antes de los 24 meses y otros 6 a partir de los 10 años de edad. Además, Canadá y Australia tienen un intervalo amplio para la administración de la segunda dosis, entre 18 meses y 6 años y 18 meses y 4 años, respectivamente.

7.1.6. Vacunación frente a varicela

Las recomendaciones de vacunación en el calendario son heterogéneas, incluyéndose la vacunación solo en 15 países, 10 de ellos con incorporación de la vacunación en la edad pediátrica y el resto con la recomendación de vacunar solamente a los adolescentes que no hayan pasado la enfermedad y no hayan recibido vacunación y/o a grupos de riesgo. En 19 países no figura ningún tipo de recomendación al respecto.

7.1.7. Otros programas de vacunación

Otros programas de vacunación que no se evalúan en este documento están incluidos en los calendarios de vacunación de algunos países, como rotavirus en 15 países (2 países de la UE no lo incluyen en el calendario de vacunación), hepatitis A (solo en Austria y EEUU; algunos países en grupos de riesgo) y enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B (solo en Reino Unido, Austria y algunas regiones de Italia).

7.2. Conclusiones

- Existe una importante heterogeneidad en los calendarios de vacunación de los países de nuestro entorno.
- Todos los países administran los antígenos DTPa, VPI y Hib en menores de 24 meses. La pauta más extendida es la que comprende tres

dosis, con o sin administración de dosis de recuerdo en los primeros 24 meses de edad (3 ± 1), aunque la pauta de primovacuna con dos dosis más una dosis de recuerdo ($2+1$) se administra en 10 países.

- Lo más frecuente en la vacunación frente a tosferina es la administración de 5 ó 6 dosis. Frente a la poliomielitis, todos los países, excepto España y Eslovenia, administran alguna dosis después de los 24 meses de edad.
- La vacunación con HB está incluida en calendario en la mayoría de países, generalmente durante el primer año de vida y con una pauta de tres dosis. Diez países administran la primera dosis al nacimiento.
- La vacuna conjugada frente a neumococo está incorporada en la mayoría de los países, habitualmente con una pauta $2+1$.
- La vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C está incluida únicamente en 19 de los países revisados y con una amplia variabilidad en la pauta de administración. La mayoría de los países la administran a partir del primer año de vida.
- Todos los países vacunan frente a sarampión, rubeola y parotiditis con una pauta de dos dosis, encontrándose amplia variabilidad en el momento de administración de la segunda dosis.
- Solamente 10 países administran la vacunación frente a varicela en la edad pediátrica.

Países	Antígenos: Edad primo- vacunación	DTPa	VPI	Hib	HB Pauta vacunación	nº dosis				nº dosis HB hasta 18 años	MenC Pauta	TV Pauta	Varicela Pauta
						nº dosis DT hasta 18 años	nº dosis P hasta 18 años	nº dosis P adole- scentes	nº dosis VPI 3-18 años				
Pauta 2+1													
Austria		12m	12m	12m	5	5	no	1	3	3, 5, 12m	12-14m, 12a	11-23m (2d)	11-23m (2d)
Italia		11-13m	11-13m	11-13m	3, 5-6, 11-13m	5	si	1	3	3, 5-6, 11-13m	13-15m	5-6a	AD
Eslovaquia ^A		10-11m	10-11m	10-11m	2, 3, 4, 5, 10-11m	5	si	2	3	2, 3, 4-5, 10-11m	-	14-17m, 10a	-
Dinamarca		12m	12m	12m	GR	4	no	1	3	3, 5, 12m	-	15m-4a	-
Finlandia	3, 5m	12m	12m	12m	GR	5	si	1	3	3, 5, 12m	-	12-18m, 6a	-
Noruega		12m	12m	12m	GR	5	si	2	3	3, 5, 11-12m	-	15m, 11a	-
Suecia		12m	12m	12m	GR	5	si	1	3	3, 5, 12m	-	18m, 6-8a	-
Islandia		12m	12m	12m	-	5	si	1	3	3, 5, 12m	6, 8m	18m, 12a	-
Francia		11m	11m	11m	2, 4, 11m	5	si	2	3	2, 4, 11m	12-23m	12, 16-18m	-
Rumania	2, 4m	11m	11m	11m	0, 2, 4, 11m	5	no	1	4	2, 4, 14m	-	12m, 5a	-
Pauta 3+1													
Grecia ^{AA}		15-18m	-	12-15m	2, 4, 6-18m	6	si	2	3	2, 4, 6, 12-15m	2, 4, 6m-5a	12-15m, 4-6a	12-15m, (4-6a)
Irlanda		18m	-	13m	2, 4, 6m	5	si	1	3	2, 6, 12m	4, 6, 13m	12m, 4-5a	-
Portugal		18m	-	18m	0, 2, 6m	6	no	1	3	-	12m	12m, 5-6a	-
España		18m	18m	18m	0, 2, 6m	6	no	-	3	2, 4, 12m	4, 12m, 12a	12m, 3-4a	AD
Lituania		18m	18m	18m	0, 1, 6m	6	no	1	3	2, 4, 12-15m	-	15-16m, 6-7a	-
Liechtenstein		15-23m	15-23m	15-23m	*(11-15a)	6	si	1	3	2, 4, 12m	12-15m	12, 15-23m	AD
Letonia	2, 4, 6m	12-15m	12-15m	12-15m	2, 4, 6, 12-15m	6	no	2	4	2, 4, 12-15m	-	12-15m, 7a	12-15m
Chipre		15-18m	15-18m	12-18m	2, 4, 8-12m	6	no	1	3	2, 4, 12-15m	12-13m	13-15m, 4-6a	13-18m, 4-6a
Croacia		12-23m	12-23m	12-23m	2, 4, 6m	7	no	2	4	-	-	12m, 6-7a	-
EEUU ^{AA}		15-18m	-	12-15m	0, 1-2, 6-18m	6	si	1	3	2, 4, 6, 12-15m	11-12a, 16-18a	12-15m, 4-6a	12-15m, 4-6a
Canadá		18m	18m	18m	0-2, 2-4, 6-18m	6	si	1	3	2, 4, 12m	2, 12m, 12a	12m, 18m-6a	12-18m, 4-6a
Australia		-	-	12m	0, 2, 4, 6m	5	si	1	4	2, 4, 6m	12m	12m, 18m-4a	18m, 10-15a
Alemania		11-14m	11-14m	11-14m	2, 3, 4, 11-14m	6	si	1	3	2, 3, 4, 11-14m	11-23m	11-14m, 15-23a	11-14m, 15-23a
Bélgica		15m	15m	15m	2, 3, 4, 15m	6	si	1	4	2, 4, 12m	15m	12m, 10-13a	-
Holanda		11m	11m	11m	2, 3, 4, 11m	6	no	2	4	2, 4, 11m	14m	14m, 9a	-
Luxemburgo		13m	13m	13m	2, 3, 13m	6	si	2	3	2, 4, 12m	13m	12, 15-23m	12, 15-23m
Reino Unido	2, 3, 4m	-	-	12-13m	GR	5	no	2	3	2, 4, 12-13m	3, 12-13m, 14-15a	12-13m, 3a	GR
Malta		18m	18m	18m	12, 13, 18m	5	no	1	3	-	-	13m, 3-4a	-
Hungría		18m	18m	18m	*(13a)	6	si	1	3	2, 4, 12m	-	15m, 11a	-
Rep Checa		10m	10m	10m	2, 3, 4, 10m	6	si	1	4	2, 3, 4, 11-15m	-	15m, 21-24m	15m, 21-25m (R)
Bulgaria		16m	16m	16m	0, 1, 6m	7	no	1	3	2, 3, 4, 12m	-	13m, 12a	-
Estonia		24m	24m	24m	0, 1, 6m	6	si	1	3	-	-	12m, 13a	-
Eslovenia	3, 4-5, 6m	12-24m	12-24m	12-24m	*(5-6a)	6	no	-	3	3, 4-5, 12-18m	-	12-18m, 5-6a	-
Polonia	2, 3-4, 5-6m	16-18m(DTPc)	16-18m	16-18m	0, 2, 7m	6	no	1	3	2-18m (R)	2-6a, 7-18a (R)	13-14m, 10a	GR

GR: solo grupos de riesgo. ^AEslovaquia. Primovacunación: 2-3, 4-5. ^BPauta de vacunación en mayores de 2 años. ^{AA}Grecia y EEUU-VPI: 2, 4, 6-18m. R: pauta recomendada.

AD: vacunación adolescentes si no vacunación ni enfermedad previa.

Fuente: Elaboración propia a partir de información disponible en ECDC⁶⁷, CDC⁶⁸, NACIP⁶⁹ y gobierno australiano⁷⁰.

8. Fundamentos para un nuevo esquema de vacunación infantil

8.1. Fundamentos inmunológicos y clínicos

Autores: José Antonio Navarro, José Antonio Taboada y Elena Rego

En este apartado se realiza una revisión de la evidencia disponible sobre los fundamentos epidemiológicos, inmunológicos y clínicos que puedan justificar la reducción en el número de dosis en la primovacuna, pasando del esquema actual (3+1), a un esquema con dos dosis de primovacuna más una dosis de recuerdo (2+1) sin que se comprometa la adquisición precoz de protección y su mantenimiento.

8.1.1. Vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina

La gran mayoría de los casos de **difteria** en los países industrializados aparecen como consecuencia de casos importados de otras zonas en las que sigue circulando la bacteria (Sudamérica, algunos países centroamericanos, subcontinente Indio, sudeste de Asia, África, Ucrania, Federación Rusa y algunos estados bálticos)⁷¹. Exceptuando el importante brote que entre 1990 y 1997 afectó a Rusia y a los Nuevos Estados Independientes, actualmente los casos de difteria son relativamente infrecuentes y afectan a menores de 14 años, generalmente no vacunados o con pautas incompletas, o a adultos en los que la inmunidad natural o postvacunal ha ido decayendo⁷².

En España, el riesgo de enfermar de difteria en el lactante pequeño y en el niño es muy bajo gracias a que tras haber recibido dos dosis de vacuna adquiere protección, a la existencia de un alto nivel de inmunidad comunitaria en la infancia y a la situación epidemiológica de los países próximos.

En cuanto al **tétanos**, el número de casos y la mortalidad en los países occidentales se concentran básicamente en el adulto⁷³. Por otra parte, la inmunidad pasiva protege al lactante hasta la recepción de las primeras dosis de vacuna.

La evaluación de un cambio de pauta de vacunación frente a la **tosferina** debe de abordarse cuidadosamente, y tendrá que basarse en la epidemiología actual en nuestro país y en el grado de protección conferido por un esquema de vacunación de una a tres dosis en los primeros seis meses de vida.

Con respecto a **tosferina**, la mayor mortalidad y las tasas de hospitalizaciones por esta enfermedad se concentran en los tres primeros meses de vida. Según datos del ACIP norteamericano ingresan en el hospital el 70% y el 60% de los lactantes que padecen tosferina en el primer o en el segundo mes, respectivamente⁷⁴; mientras que en Israel ingresan el 76%, el 61% y el 46% de los lactantes que la padecen con menos de 30 días, con 30 a 60 días o entre los 2 y los 4 meses, respectivamente⁷⁵. La proporción de lactantes suecos hospitalizados por tosferina confirmada por laboratorio fue del 82%, 71% y 57% en los de 0, 1 y 2 meses, respectivamente⁷⁶. En España, los datos epidemiológicos confirman la gravedad de la tosferina en los lactantes, con unas tasas de hospitalización en 2010 de 142,55/100.000 en los menores de 3 meses, comparadas con tasas de 32,03/100.000, 4,17/100.000 y 2,94/100.000, en las edades de 3 a 5, de 6 a 8 y de 9 a 11 meses, respectivamente⁷⁷.

Más recientemente algunas CCAA han publicado datos de hospitalizaciones y fallecimientos en lactantes pequeños. En la Comunidad Valenciana el 100% y el 81,8% de los niños menores de dos meses con tosferina precisaron ingreso hospitalario en los años 2013 y 2014, respectivamente, contabilizando, además, cuatro fallecimientos en ese último año y en esa edad⁷⁸. En Cataluña, por otra parte, se contabilizaron nueve fallecimientos en menores de un año durante el periodo 2008-2012⁷⁹.

Otro aspecto importante a la hora de modificar el actual esquema de vacunación es el de la protección clínica según el número de dosis de vacuna recibidas. Es muy importante poner de manifiesto el hecho de que se alcanza un buen nivel de protección frente a la tosferina, diagnosticada por cultivo y/o PCR, con dos e incluso con una dosis de vacuna acelular, por lo que la administración de dos dosis en lugar de tres dosis en primovacuna-ción no tiene porqué alterar la morbimortalidad en el primer semestre de vida.

En Inglaterra y Gales, con esquema de vacunación de 2, 3 y 4 meses, la efectividad vacunal en menores de seis meses en el periodo 2000-2009 fue del 62%, del 85% y del 95% tras recibir una, dos o tres dosis, respectivamente⁸⁰. La efectividad vacunal en Australia entre 2005 y 2009, con esquema de vacunación de 2, 4, 6 y 12 meses, frente a todos los casos confirmados de tosferina fue, con una sola dosis, del 53,7% en los de 2 a 3 meses y con dos dosis del 75,3% para los de 4 a 5 meses. Para las hospitalizaciones la efectividad alcanzó el 55,3% y el 83,0%, respectivamente⁸¹. En

Israel, con un esquema similar de vacunación, la efectividad entre 1998 y 2011 fue del 75,6% en los lactantes de 2 a 4 meses que recibieron una dosis de vacuna y del 66,0% y 85,1% en los de 4 a 6 meses con una o dos dosis de vacuna, respectivamente⁷⁵. En los Estados Unidos de Norteamérica, con idéntica pauta de vacunación, la efectividad entre 1991 y 2008 frente a fallecimientos, con una dosis y en mayores de 42 días, fue del 73%, mientras que frente a hospitalizaciones con ≥ 1 dosis recibidas fue del 31%.⁸² Por último, en Alemania, con un esquema de primovacuna similar al de Reino Unido, la efectividad en evitar hospitalizaciones fue del 68,0% y del 91,8% con una o dos dosis de vacuna, respectivamente⁸³.

El *Scientific Advisory Group of Experts* (SAGE) de la OMS se ha hecho eco recientemente del impacto clínico de las primeras o segundas dosis de vacuna⁸⁴, de manera que estima que una única dosis de vacuna en el lactante pequeño tiene una efectividad de alrededor del 50% en evitar la enfermedad grave, las hospitalizaciones y los fallecimientos, mientras que con dos dosis la protección para esos desenlaces puede llegar al 83%-87%. Considera crítica la edad de la recepción de la primera dosis de vacuna, pero en cualquier caso insiste en que una o dos dosis en el primer año de vida no son suficientes para proteger a los niños más mayores, que no están en riesgo de fallecer, pero sí en riesgo de un aumento de la morbilidad⁸⁵. Revisando la evidencia científica disponible, este mismo grupo de expertos encontró algunas evidencias de que en el segundo año de vida se obtenía una mejor protección frente a la tosferina con un esquema “alargado” en el que la tercera dosis se administra a los 11-12 meses, respecto de los esquemas 2, 4 y 6 meses sin ninguna dosis de recuerdo⁷³. El SAGE concluye que se alcanza un buen nivel de control de la tosferina grave en el lactante y una buena protección individual utilizando diversos esquemas de vacunación (comienzo a las 8-12 semanas de vida, con diferentes intervalos o con distintas pautas: 2+1 o 3+1 dosis).

En las últimas décadas el estrecho seguimiento epidemiológico en los países nórdicos con esquemas de primovacuna de dos dosis, a los 3 y 5 meses, muestra que la protección conferida por las dos dosis de primovacuna se mantiene en el segundo semestre de vida^{86,87}. Por su parte, Italia que también dispone de una pauta similar de vacunación, no solamente presenta una epidemiología de tosferina similar a la del resto de países europeos con su esquema⁸⁸, sino que tiene la peculiaridad de que el 66% de las primeras dosis de vacuna se reciben desde los dos meses de vida⁸⁹, ya que en su plan de vacunación se especifica que por la dosis de los tres meses se entiende aquella que se administra a partir de los 61 días de vida⁹⁰.

Un aspecto importante, independientemente del esquema utilizado, es el de la vacunación “en tiempo” (*timely*). Es decir, administrar la vacuna DTPa a los sesenta días de vida y no demorarla innecesariamente. A este

respecto, investigadores suecos han concluido que si en ese país, entre 1996 y 2007, todos los lactantes se hubieran vacunado exactamente cuando les correspondía (90 días), se podría esperar un 28% menos de casos de tosferina y un 38% menos de hospitalizaciones⁷⁶; en Holanda, entre 2006 y 2010, se habrían evitado entre un 13% y un 22% de casos en niños de menos de un año⁹¹. La vacunación en tiempo adquiere un mayor protagonismo en el caso de los prematuros y de los recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional, ya que por una parte algunos autores apuntan a que son más vulnerables al padecimiento de una tosferina grave y por otra es más probable que por su inmadurez o por patologías previas se retrase la edad de la recepción de la primera dosis de vacuna⁹¹. En relación a los niños prematuros o de bajo peso, Suiza recomienda utilizar un esquema de primovacuna de 2, 3 y 4 meses, en lugar del oficial de 2, 4 y 6 meses en prematuros de menos de 33 semanas o en aquellos con un peso al nacimiento inferior a 1500 gramos⁹².

Otro punto a destacar en la disminución de la morbimortalidad infantil por tosferina en la primera infancia, sería valorar el adelanto transitorio de la administración de la primera dosis de vacuna a las seis semanas de edad en caso de sufrir un importante brote epidémico. En los Estados Unidos, el descenso de la edad de la primera dosis desde los 60 días a las 6 semanas, podría reducir, respectivamente, el número de casos, las hospitalizaciones y los fallecimientos en un 9%, un 9% y un 6% en los menores de tres meses⁹³. Un fenómeno similar se produciría en Australia, donde las estimaciones apuntan a que el adelanto de la primera dosis a las seis semanas, reduciría anualmente en un 9% las hospitalizaciones en niños durante el primer año de vida⁹⁴.

Dado que recientemente se ha implementado la vacunación frente a tosferina en embarazadas para proteger al recién nacido, habría que considerar el fenómeno de la reducción de la respuesta inmune (*blunting*) a los antígenos utilizados en primovacuna. No se dispone de datos con el esquema de vacunación 2+1, pero con los basados en pautas de vacunación 3+1 no parece afectarse la inmunogenicidad a los antígenos no incluidos en la vacuna DTPa. En cuanto a los antígenos de tosferina, se reduce ligeramente la concentración de anticuerpos frente a alguno de ellos tras las series primarias con respecto a los hijos de madres no vacunadas, pero esta diferencia, aparte de que probablemente sea poco relevante clínicamente, desaparece tras la administración de la dosis de recuerdo^{95, 96, 97, 98}. Recientemente, en la evaluación del riesgo elaborada por el ECDC ante la situación de problema de suministro de vacunas con componentes de tosferina y en países con esquema de vacunación frente a tosferina 3+1, se plantea la suspensión temporal de una de las dosis de primovacuna junto con el adelanto de la dosis de recuerdo alrededor del primer cumpleaños. Para

justificar esta recomendación se apoya en la evidencia científica y en la efectividad demostrada del esquema 2+1 en varios de los países de la UE/EEE⁹⁹.

En resumen, aunque no existe un parámetro serológico de protección frente a tosferina, y no se dispone de estudios comparativos de inmunogenicidad de los esquemas 3, 5 y 11-12 meses vs 2, 4 y 11-12 meses, no resulta plausible que proporcionen diferente protección clínica. Los esquemas tradicionales de tres dosis en primovacunación obedecían a una medida de seguridad instaurada en los años setenta, en el contexto de una escasa información acerca de las respuestas inmunes humorales y celulares⁸⁹ y no se observa diferencia en la epidemiología de la tosferina en países que utilizan dos o tres dosis en primovacunación.

8.1.2. Vacunación frente a la hepatitis B

En la valoración epidemiológica de un nuevo esquema de vacunación frente a la hepatitis B conviene considerar tres aspectos fundamentales: 1) el máximo riesgo de adquisición de la infección en países desarrollados tiene lugar en la adolescencia con el inicio de las relaciones sexuales, siempre que se disponga de un programa de cribado gestacional de portadoras de AgHBs, y en su caso, una inmunoprofilaxis activa-pasiva; 2) la supresión de la primera dosis administrada en el hospital desplazaría la vacunación al lugar natural de recepción de vacunas que es la Atención Primaria; y 3) independientemente del esquema utilizado, sigue siendo de capital importancia el control perinatal de la infección (ver apartado 8.2).

En la inmunoprofilaxis activa de la hepatitis B es importante destacar tres puntos fundamentales referidos a la inmunogenicidad de la vacuna: 1) la edad de la recepción de la primera dosis; 2) el intervalo entre dosis, particularmente entre la segunda y la tercera; y 3) los individuos inmunizados en la primera infancia que respondieron a la vacunación se encuentran protegidos frente a las infecciones clínicas, a pesar de que sus títulos de anticuerpos Anti-HBs sean indetectables (por la existencia de memoria inmunológica humoral, de inmunidad celular, y por el largo periodo de incubación de la infección)¹⁰⁰. Aun así, y a pesar de la buena situación epidemiológica en España, la disponibilidad de un alto título de anticuerpos postvacunales debería suponer un extra de protección en caso de exposición a una fuente potencialmente contaminada¹⁰¹.

- **Edad de la primera dosis.** En general, se observa una mayor inmunogenicidad en términos de media geométrica de títulos de anticuer-

pos (GMTs) cuando la vacunación frente a la hepatitis B en la infancia comienza más tardíamente.

En un estudio realizado en 1995 se comparó la inmunogenicidad de una pauta 0, 2 y 6 meses con otra de 2, 4 y 9 meses, con una vacuna conteniendo 2,5µg de Ag HBs. Aunque tras la finalización de la pauta el porcentaje de lactantes con títulos de Anti-HBs ≥ 10 mUI/ml fue similar (91 vs 97%), los GMTs fueron significativamente superiores en aquellos en los que se inició la vacunación a los dos meses de edad (1.492 vs 306), diferencia que se mantuvo en la determinación de los 18 meses¹⁰². Este fenómeno también se observó en nacidos con un peso inferior a los 2.000 gramos, con diferencias significativas en el porcentaje de seroprotegidos (68% en pauta 0, 1 y 6 meses vs 96% en los de pauta 1, 2 y 7 meses)¹⁰³.

En una revisión en la que se compararon los datos de inmunogenicidad de dos estudios que valoraban una pauta que iniciaba la vacunación en los primeros tres días de edad con otra que administraba la primera dosis entre el primer y tercer mes, se observó una tendencia en estos últimos, aunque no significativa, a presentar mayores títulos de anticuerpos y de seroprotegidos¹⁰⁴. En individuos nativos de Alaska primovacunados entre los 6 meses y los 5 años de edad, el porcentaje con niveles de Anti-HBs ≥ 10 mUI/ml 5 ó 10 años más tarde era del 90% y del 79%, respectivamente, frente al 49% y el 21% de los que recibieron la primera dosis de vacuna al nacimiento¹⁰⁵. Un estudio más reciente llevado a cabo en los EEUU¹⁰⁶ comparó los seroprotegidos y los GMTs a los 16-18 años de edad según hubieran recibido la primera dosis de vacuna de hepatitis B con menos de una semana de vida respecto los que la recibieron a partir de las cuatro semanas. Antes de recibir los adolescentes una dosis de recuerdo, el porcentaje de seroprotegidos fue significativamente superior en estos últimos (16,7% vs 33,9). Tras la dosis booster persistieron las diferencias en cuanto a los GMTs (487 vs 1.745).

- **Intervalo entre dosis.** Al igual que en el apartado anterior, un mayor intervalo entre la segunda y la tercera dosis se asocia, en general, con una mayor inmunogenicidad y, por consiguiente, con una mayor duración de los títulos de anticuerpos protectores.

En un metaanálisis que valoraba los determinantes que potencialmente pueden afectar el descenso de los niveles de Anti-HBs a los 5-20 años de haber recibido la serie de primovacunación en la infancia, se observó, en el análisis ajustado multivariante, que un intervalo menor a seis meses entre la segunda y la tercera dosis de vacuna se asociaba a una menor proporción de sujetos con título protector de Anti-HBs, respecto de aquellos en el intervalo era de seis a ocho meses¹⁰⁷.

Los datos de inmunogenicidad de una vacuna hexavalente en evaluación en la *European Medicines Agency*, EMA para su autorización, muestran que tras un esquema de vacunación de 2, 4 y 12 meses, los títulos de Anti-HBs a los 13 meses eran muy superiores comparados a los obtenidos tras vacunar a los 15 meses tras haber recibido una pauta de vacuna de hepatitis B aislada a los 0, 2 y 6 meses.

Como confirmación de estos dos puntos, el *Viral Hepatitis Prevention Board* (centro colaborador de la OMS en la prevención y control de la hepatitis), expresa, en relación a la respuesta inmune postvacunal, que al margen de los factores del propio individuo, el esquema de vacunación es importante. La respuesta será mayor si la primera dosis se administra con dos o más meses de vida, respecto al nacimiento, y también si la última dosis se recibe a los doce meses, respecto de los seis meses¹⁰⁸.

Al margen de lo anterior, es interesante destacar que en áreas altamente endémicas de hepatitis B, un régimen de dos dosis de vacuna en el primer año de vida proporcionan, tras 4-7 años de seguimiento, una eficacia vacunal similar respecto de uno de tres dosis, al analizar el porcentaje de infectados (Anti-HBc) y de transportadores (AgHBs)¹⁰⁹.

Los datos de una vacuna hexavalente, Infanrix hexa, utilizada con esquema 2, 4 y 12 meses ha mostrado que genera altos niveles de seroprotección (99,5%) y de títulos Anti-HBs (898 mUI/ml) tras las dos primeras dosis, que decaen ligeramente antes del recuerdo del segundo año (95,2% y 213 mUI/ml, respectivamente) para demostrar una excelente respuesta anamnésica tras la tercera dosis (99,8% y 4.850 mUI/ml, respectivamente)¹¹⁰.

Por tanto, un esquema de vacunación de 2, 4 y 11-12 meses puede garantizar una óptima y duradera protección frente a la hepatitis B.

8.1.3. Vacunación frente a la poliomielitis

La vacuna inactivada frente a la poliomielitis (VPI) es altamente inmunógena independientemente del régimen de vacunación empleado. Se dispone de gran número de artículos que evalúan un esquema de 2, 4 y 12-18 meses. En uno de ellos, tras la segunda dosis al menos el 96,4% alcanzaban títulos protectores de anticuerpos neutralizantes ($\geq 1:8$) frente a los tres tipos, y se mantenían por encima del 90% en las determinaciones previas a la dosis de los 12 meses¹¹¹. En otro realizado en los Estados Unidos entre 1980 y 1983 con un esquema de 2, 4 y 18 meses, el 99% de los vacunados presentaban

títulos protectores frente a los tres tipos tras la segunda dosis, descendiendo al 97,6% antes de recibir la tercera¹¹².

En una síntesis de 30 estudios, la inmunogenicidad de la vacuna, en términos de media geométrica de títulos de anticuerpos, fue superior para los tipos 2 y 3 con un esquema de vacunación de 2, 4 y 18 meses, que con el esquema 2, 4 y 6 meses¹¹³.

La vacuna hexavalente Infanrix hexa ha mostrado una alta inmunogenicidad tras la segunda dosis a los 4 meses con el 88%, 77% y el 90,4% de los lactantes con títulos protectores frente a los tipos 1, 2 y 3, respectivamente. Tras la dosis de los 12 meses el 98,4%, el 98,4% y el 97,9%, alcanzaban esos títulos para los tipos 1, 2 y 3, respectivamente¹¹⁰.

Respecto a la protección a largo plazo con un esquema de vacunación de dos dosis de vacuna en el primer año, seguido de un primer recuerdo de 6 a 18 meses más tarde y de un segundo a los 6-7 años, más del 95% de los vacunados conservaban anticuerpos neutralizantes protectores 25 años más tarde¹¹⁴.

Como se ha comentado en un apartado anterior, España y Eslovenia son los únicos países de nuestro entorno que no administran una dosis de recuerdo por encima de los dos años de vida¹¹⁵. Todos los demás países administran dos o tres dosis en el primer año más, al menos, una dosis de recuerdo entre los cuatro y seis años. Dada la inmunogenicidad de la vacuna y la situación epidemiológica actual, se desconoce si un esquema como el español garantizaría protección a largo plazo. En relación a este punto, destacados autores opinan que no puede asumirse que se dispondrá de una inmunidad a largo plazo cuando la última dosis de vacuna se recibe antes de los 24 meses de edad¹¹⁵, y ello en el contexto que se prevé que hasta el año 2019 se siga utilizando en varios países la vacuna oral frente a la poliomielitis¹¹⁶.

8.1.4. Vacunación frente a las infecciones invasoras por *H. influenzae* tipo b (Hib)

La protección frente a las bacterias capsuladas depende básicamente de tres elementos: los títulos de anticuerpos, la protección comunitaria y la memoria inmunológica. A la vista de la epidemiología de la enfermedad en los países de la Unión Europea hay que pensar que *H. influenzae* tipo b circula escasamente entre la población. Ello es debido a las altas coberturas de vacunación alcanzadas en los últimos años, independientemente del esquema de vacunación utilizado, que originan elevados títulos de anticuerpos específicos anticapsulares capaces de disminuir el estado de portador nasofaríngeo y por ende la circulación bacteriana en la comunidad.

Varios países europeos (Islandia, Noruega, Suecia, Finlandia, Dinamarca, Italia y Austria) utilizan un esquema de primovacunación con dos dosis en el primer año (3 y 5 meses) con un recuerdo precoz a los 11-12 meses. En el año 2012, la tasa media de notificación de enfermedad invasora por Hib en menores de cinco años en 16 países europeos fue de 0,19/100.000 y solamente Finlandia superó esta tasa (3 casos y tasa de 0,99/100.000), mientras que fue inferior en Italia (3 casos y tasa de 0,11/100.000), en Noruega (0 casos) y en Suecia (1 caso y tasa de 0,18/100.000)¹¹⁷.

Utilizando una vacuna pentavalente en esquema 2, 4, 6 y 13 meses ó 3, 5 y 12 meses, la seroprotección a corto plazo (0,15 µg/ml) es similar, mientras que la primera pauta es significativamente inferior al valorar la protección a largo plazo (1 µg/ml). No obstante, tras la administración de la dosis de recuerdo la protección a corto y largo plazo es similar¹¹⁸ (tabla 12). El punto clave, por consiguiente, es la necesidad de la administración de la dosis de recuerdo, tal como se comprobó en el Reino Unido¹¹⁹.

Tabla 12. Proporción de títulos de anticuerpos protectores frente a Hib según dos esquemas de vacunación¹¹⁸.

Parámetros	2-4-6-13 meses	2-4-12 meses
A las 4 semanas tras series primarias		
% con $\geq 0,15$ µg/ml	92,2	86,5
% con ≥ 1 µg/ml	67,2	44,1*
Antes de la dosis de recuerdo		
% con $\geq 0,15$ µg/ml	80,0	68,8
% con ≥ 1 µg/ml	16,5	21,1
4 semanas tras la dosis de recuerdo		
% con $\geq 0,15$ µg/ml	100,0	100,0
% con ≥ 1 µg/ml	99,1	95,4
* $p < 0,001$		

Por su parte, tras la recepción de la vacuna hexavalente Infanrix hexa en esquema de dos dosis (2 y 4 meses) el porcentaje de lactantes con protección a corto y largo plazo fue del 84,3% y del 36,8%, respectivamente. Antes de la dosis de recuerdo de los 12 meses, descendió a 63,1% y 13,3%, para volver a aumentar tras esta dosis a 100,0% y 94,4%, respectivamente¹¹⁰

(Tabla 13). Estos resultados son similares a los obtenidos con Vaxelis, la nueva vacuna hexavalente recientemente autorizada. Tras las dos primeras dosis, el porcentaje para ambos tipos de protección fue del 96,5% y del 72,9%, disminuyendo antes del recuerdo de los 11-12 meses a 91,4% y 50,1%, para volver a aumentar tras esta última a 99,5% y 89,9%, respectivamente¹²⁰.

Esta vacuna, Vaxelis, al margen de lo ya expuesto respecto al componente de *H. influenzae* tipo b, tras la tercera dosis no se ha mostrado inferior en cuanto a la inmunogenicidad para el resto de los componentes en relación a la vacuna control (Infanrix hexa)¹²⁰.

Respecto a las distintas pautas de vacunación, la OMS no se posiciona al valorar las pautas 2+1, 3+0 ó 3+1, recomendando que hasta no se disponga de datos adicionales sobre los efectos relativos de diferentes esquemas de vacunación frente a Hib, la elección de los mismos vendrá determinada por las condiciones epidemiológicas y programáticas de cada país^{121,122}.

A la vista de lo expuesto, un esquema de vacunación 2+1 administrado a los 2, 4 y 11-12 meses puede mantener una situación epidemiológica similar a la disponible con una pauta 3+1, siempre que el recuerdo se administre precozmente en el segundo año de vida y se mantengan elevadas coberturas de vacunación al objeto de disponer de una robusta protección comunitaria.

8.1.5. Datos resumen de inmunogenicidad de las vacunas hexavalentes disponibles para utilizar en pauta 2+1

A continuación se exponen los resultados de inmunogenicidad para la vacuna Infanrix hexa tras las series primarias, antes de la dosis de recuerdo y tras la dosis de los 11-13 meses, referidos a los antígenos (D, T, Pa, HB, polio 1, 2 y 3 y Hib).

Tabla 13. Infanrix hexa. Porcentaje de niños con títulos protectores y GMT/GMCP*.

Antígeno	% con títulos protectores	GMT/GMC
Difteria		
Post 2ª dosis	99,6	1,2
Pre 3ª dosis	86,7	0,24
Post 3ª dosis	100,0	5,3
Tétanos		
Post 2ª dosis	100,0	1,4
Pre 3ª dosis	90,3	0,25
Post 3ª dosis	100,0	4,7
Toxina pertussis		
Post 2ª dosis	100,0	49,3
Pre 3ª dosis	78,9	8,3
Post 3ª dosis	99,5	86,1
FHA		
Post 2ª dosis	98,4	172,3
Pre 3ª dosis	99,5	39,7
Post 3ª dosis	100,0	451,2
Pertactina		
Post 2ª dosis	99,6	74,5
Pre 3ª dosis	72,4	11
Post 3ª dosis	100,0	242,9
Anti-HBs		
Post 2ª dosis	99,5	
Pre 3ª dosis	95,2	212
Post 3ª dosis	99,8	4850
Polio 1		
Post 2ª dosis	88,0	52,1
Pre 3ª dosis	52,1	11,2
Post 3ª dosis	98,4	313,7
Polio 2		
Post 2ª dosis	76,9	30,6
Pre 3ª dosis	51,1	10,5
Post 3ª dosis	98,4	429,2
Polio 3		
Post 2ª dosis	90,4	91,9
Pre 3ª dosis	57,4	15,1
Post 3ª dosis	97,9	541,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml)		
Post 2ª dosis	84,3	0,67
Pre 3ª dosis	63,1	0,26
Post 3ª dosis	100,0	13,73

* Media geométrica de títulos de anticuerpos / Media geométrica de concentración de anticuerpos.

Fuente: Ficha técnica. Infanrix hexa¹¹⁰.

Además, recientemente se ha autorizado la vacuna Vaxelis (de Sanofi Pasteur MSD) con pauta 2+1¹²⁰. En la tabla 14 se muestra la proporción de niños con títulos de anticuerpos protectores.

Tabla 14. Vaxelis, Porcentaje de niños con títulos protectores y GMT/GMC*.		
Antígeno	% con títulos protectores	GMT/GMC
Difteria		
Post 2ª dosis	98,3	0,08
Pre 3ª dosis	-	-
Post 3ª dosis	98,6	-
Tétanos		
Post 2ª dosis	100,0	0,47
Pre 3ª dosis	-	-
Post 3ª dosis	99,8	-
Toxina pertussis		
Post 2ª dosis	98,1	113,1
Pre 3ª dosis	79,4	11,2
Post 3ª dosis	99,1	157,4
Pertactina		
Post 2ª dosis	80,2	37,8
Pre 3ª dosis	53,9	6,5
Post 3ª dosis	96,9	104,2
Fimbrias		
Post 2ª dosis	93,3	231,7
Pre 3ª dosis	78,1	29,1
Post 3ª dosis	98,2	553,6
Anti-HBs		
Post 2ª dosis	98,1	225,5
Pre 3ª dosis	89,4	59,5
Post 3ª dosis	98,1	1986,2
Polio 1		
Post 2ª dosis	93,8	65,3
Pre 3ª dosis	-	-
Post 3ª dosis	99,3	-
Polio 2		
Post 2ª dosis	98,0	92,5
Pre 3ª dosis	-	-
Post 3ª dosis	99,8	-
Polio 3		
Post 2ª dosis	92,9	76,6
Pre 3ª dosis	-	-
Post 3ª dosis	99,5	-
Anti-PRP (0,15 µg/ml)		
Post 2ª dosis	96,5	2,38
Pre 3ª dosis	91,4	0,94
Post 3ª dosis	99,5	4,43

* Media geométrica de títulos de anticuerpos / Media geométrica de concentración de anticuerpos.
Fuente: Ficha técnica Vaxelis¹²³.

8.1.6. Vacunación frente a las infección invasor por *N. meningitidis* de serogrupo C

Como se ha mencionado en apartados anteriores, la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones revisó el programa de vacunación con vacuna conjugada frente a *N. meningitidis* de serogrupo C (MenCC) en el año 2013¹³, y recomendó la modificación del esquema de vacunación. Los fundamentos de la nueva pauta se basaban por una parte en la alta inmunogenicidad de una dosis de vacuna conjugada a los cuatro meses, en las altas coberturas obtenidas por el programa de vacunación y, por otra parte, en el rápido descenso de los niveles de anticuerpos tras las dosis recibidas en los primeros años de vida. Esta caída podría dejar vulnerables a los adolescentes que además suponen el mayor reservorio de *N. meningitidis*^{124,125}.

Desde la publicación del documento anteriormente citado han aparecido algunos otros trabajos que apoyan el esquema de vacunación de una dosis en el primer semestre de vida, seguida de un primer recuerdo precoz en el segundo año y un segundo en la preadolescencia^{126,127}.

8.1.7. Vacunación frente a las infecciones invasoras por *S. pneumoniae*

La experiencia acumulada en varios países, especialmente de la UE, avalan la alta efectividad de las vacunas conjugadas frente a las enfermedades invasoras por *S. pneumoniae* en un régimen de dos dosis en el primer año como primovacunación más una dosis de recuerdo precozmente en el segundo año de vida, tanto para la vacuna de trece^{128,129,130}, como para la de diez serotipos^{131,132}.

La menor inmunogenicidad observada para los serotipos 6B y 23F tras la primovacunación junto a la vacuna Infanrix hexa, ambas en régimen de dos dosis, puede verse obviada por las altas coberturas de vacunación, y por tanto mayor protección comunitaria, y por la administración precoz de un recuerdo en el segundo año de vida^{110,133}. Esta menor inmunogenicidad para los dos serotipos, tras las dos dosis de la serie primaria, también se ha constatado para la vacuna conjugada de 10 serotipos¹³⁴. Para la nueva vacuna hexavalente, Vaxelis, la interferencia solo se observó marginalmente para el serotipo 6B.

8.1.8. Vacunación frente a la varicela y triple vírica

En cuanto al número de dosis en vacunación infantil frente a varicela, poco tiempo tras la inclusión de la vacuna frente a varicela en el calendario sistemático de Estados Unidos, en pauta de una dosis, se observó la aparición en algunos vacunados de un cuadro atenuado de varicela (*breakthrough varicella*), consistente en lesiones cutáneas papulo-vesiculosas y febrícula de corta duración, aunque transmisible a contactos. Este fenómeno es debido bien a un fallo primario o secundario. En el primer caso la causa es una inadecuada respuesta inmune a la vacuna (fallo en la seroconversión o en la producción de una respuesta inmune protectora) y en el segundo a un descenso inmunitario a medida que pasa el tiempo desde la vacunación (*waning inmunitario*)¹³⁵.

Los datos actualmente disponibles apuntan a los fallos vacunales primarios como la causa de la varicela *breakthrough*¹³⁶. Está por demostrar, no obstante, si los fallos secundarios adquirirán un papel más preponderante en los países en los que la cobertura de vacunación sea tan alta que prácticamente haga desaparecer la circulación del virus salvaje de la varicela, como previsiblemente ocurrirá en nuestro medio. Estos cuadros de varicela *breakthrough* en vacunados motivó que algunos países cambiaran a una pauta de dos dosis con el objetivo de incrementar la efectividad vacunal, que se estima en un 86% para una dosis y del 98% para dos dosis, referida al padecimiento de varicela de cualquier gravedad^{49,137}. Esta segunda dosis de vacuna no actuaría como un refuerzo para una inmunidad menguante, sino principalmente para evitar fallos vacunales primarios. Por tanto, la vacunación sistemática en la infancia deberá realizarse con dos dosis, que es la pauta propuesta también a los 12 años y en grupos de riesgo.

Con el objetivo de disponer de una protección precoz y evitar los casos de varicela propios del inicio de patrones más intensivos de socialización en los niños, como asistencia a las escuelas de educación infantil, la edad óptima para la administración de la primera dosis sería la comprendida entre los 12 y los 15 meses de edad. Adicionalmente, tal y como consta en las fichas técnicas correspondientes, las cuatro vacunas autorizadas (dos monovalentes y dos tetravalentes junto con triple vírica) pueden administrarse a partir de los 9 meses de edad bajo circunstancias especiales.

Por otra parte, la literatura científica sugiere una administración precoz de la segunda dosis para proteger a aquellos que mostraron un fallo primario de vacunación, al margen de que hay evidencias de que los títulos de anticuerpos caen en el primer año tras la vacunación¹³⁸. La segunda dosis, por tanto, podría administrarse también en el segundo año de la vida. Ahora bien, la implantación de un corto intervalo entre las dos dosis debería evaluarse en función del calendario de vacunación ya existente, teniendo en cuenta, a pesar de lo anterior, que si las coberturas de vacunación son muy altas desde el inicio

de la vacunación, es bastante probable que se reduzca drásticamente la circulación del virus y como consecuencia sean menos probables los casos de varicela *breakthrough*.

Algunos países, como Alemania, Luxemburgo y Austria, han optado por un intervalo corto de vacunación entre dosis, mientras que otros, como EEUU, Grecia e Italia han optado por uno largo.

Vistas las características de los programas de vacunación y de la situación epidemiológica, la administración de la segunda dosis de vacuna puede coincidir con la administración actual de la vacuna triple vírica a los 3-4 años de vida.

Respecto a la utilización de vacuna triple vírica (sarampión/rubeola/parotiditis) o vacunas tetravíricas (sarampión/rubeola/parotiditis/varicela), estas últimas presentan algunas ventajas con respecto a la utilización de la vacuna frente a varicela monovalente, como son: menor número de pinchazos, menor manipulación, mejor aceptación por parte de los padres y los trabajadores sanitarios, mayores coberturas, etc. Sin embargo, el gran inconveniente asociado a las vacunas tetravíricas proviene del incremento de importantes reacciones febriles, a veces acompañadas de convulsiones a los 7-12 días tras la recepción de la primera dosis de vacuna (entre los 5-12 días según la ficha técnica). Los metanálisis realizados recientemente sugieren un incremento del riesgo de convulsiones febriles dos veces superior, respecto a la vacunación por separado (triple vírica + varicela), en niños de 10 a 24 meses y entre los 7 y los 12 días, lo que supondría una convulsión febril extra por cada 2.300-2.600 primeras dosis de vacuna tetravírica¹³⁹. La magnitud de este efecto adverso es similar en ambas vacunas tetravalentes¹⁴⁰.

Por lo tanto, parece más conveniente la utilización de vacunas monovalentes para la vacunación frente a varicela en la primera dosis, dejando la posibilidad de utilización de las vacunas combinadas para la segunda dosis, si estuvieran disponibles.

8.1.9. Vacunación en niños prematuros

Mención aparte merece la protección de los niños prematuros con el esquema propuesto de vacunación. En relación a este punto el *Haut Conseil de la Santé Publique* de Francia ha emitido un informe en el que constata que con los datos epidemiológicos disponibles no parece justificado recomendar un esquema “reforzado” de vacunación en prematuros respecto de la protección frente a difteria, tétanos, poliomielitis, hepatitis B, tosferina y frente a las infecciones invasoras por *H. influenzae* tipo b¹⁴¹. Solamente Suiza, con pauta de vacunación de 2-4-6 meses tal como se ha expuesto con anterioridad, adopta un esquema acelerado de inmunización para los nacidos con menos de 33 semanas de gestación^{92,141}.

Para los antígenos de difteria y de tétanos la prematuridad tiene un impacto marginal sobre la respuesta inmune^{142,143}. En cuanto a la tosferina, si bien se suele considerar la prematuridad como un factor de riesgo de gravedad, algunos estudios recientes no asocian la prematuridad con un riesgo incrementado de fallecimientos¹⁴⁴ aunque sí con un aumento de ingresos en unidades de cuidados intensivos, especialmente en aquellos con gran prematuridad y en los primeros meses de vida¹⁴⁵. No obstante, el *Haut Conseil de la Santé Publique* de Francia no considera que la administración de una dosis suplementaria de vacuna a los seis meses mejore la protección de los prematuros en el segundo semestre del primer año de vida¹⁴¹.

Aunque la respuesta inmune a la vacuna de hepatitis B está reducida en los prematuros, tras recibir tres dosis de vacuna se alcanzan títulos protectores en un porcentaje similar de prematuros respecto de los lactantes nacidos a término¹⁴⁶. La experiencia en países con esquemas 2+1 confirma la efectividad de la vacuna, independientemente de la edad gestacional¹⁴⁷. Un fenómeno similar al anterior se ha observado con la vacuna frente a la poliomielitis¹⁴⁸.

Los grandes prematuros, especialmente los nacidos con menos de 30 semanas, tienen una respuesta reducida a alguna de las vacunas frente a bacterias capsuladas, aunque la vigilancia epidemiológica de la enfermedad invasora en países con esquemas de vacunación 2+1, no ha mostrado mayor incidencia en los prematuros. En relación con esta pauta de vacunación, los elementos protectores clave son la alta cobertura poblacional y la administración precoz del recuerdo del segundo año.

En relación a la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b y tras una pauta de 2 y 4 meses el porcentaje de los prematuros con títulos protectores “a corto plazo” es significativamente inferior respecto de los nacidos a término, pero esta diferencia desaparece tras la administración de la dosis de recuerdo de los 12 meses¹⁴⁹.

Las respuestas inmunes a la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos en los prematuros, en régimen de tres dosis como primovacuna, también son inferiores tras las series primarias, de modo que más del 85% presentan unos títulos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ para todos los serotipos, excepto para el 5, 6A y 6B. Aun así, tras la dosis de recuerdo más del 97% alcanzaron ese nivel para todos ellos excepto para el 3¹⁵⁰. La inmunogenicidad de la vacuna conjugada de 7 serotipos, en pauta de 2+1, no mostró diferencias significativas en pretérminos frente a los nacidos a término¹⁵¹. La vacuna antineumocócica de 10 serotipos en un esquema similar de vacunación, también demostró una buena inmunogenicidad en lactantes prematuros¹⁵².

En un régimen de vacunación de 3, 5 y 11-12 meses con vacuna antineumocócica conjugada frente al serogrupo C, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta inmune en niños nacidos a término respecto de los pretérmino¹⁵³.

Por lo tanto, en general no se recomienda la administración de una pauta de vacunación diferente en niños prematuros, utilizándose la pauta de vacunación del calendario de vacunación.

8.2. Factibilidad de cambio de pauta en el programa de vacunación frente a HB

Autores: José Antonio Taboada, Elena Rego y José Antonio Navarro

El objetivo de la vacunación al nacimiento es el control de la infección perinatal por VHB, que es la vía de transmisión más efectiva. La capacidad infectiva del VHB desde la gestante a su hijo es muy alta en el entorno del embarazo-parto. La mayoría de los neonatos infectados evolucionan a un estado de portador crónico del virus con un alto riesgo de muerte por complicaciones derivadas a lo largo de su vida, constituyendo a su vez un conjunto de personas transmisoras de esta infección desde su infancia¹⁵⁴.

La transmisión perinatal puede evitarse eficazmente en un 85-95% de los nacidos de madre portadora con inmunoprofilaxis adecuada (vacuna HB e inmunoglobulina específica frente a hepatitis B, IgHB)¹⁵⁵. Para ello, es necesario identificar a la embarazada mediante un programa de cribado prenatal en el que se realice la determinación de Ag HBs.

Los programas de cribado prenatal necesitan un sistema capaz de asegurar su universalidad y que permitan garantizar la prevención primaria en los neonatos de madre portadora. En el caso de que se constate la universalidad de la realización del cribado gestacional que permita identificar los recién nacidos con riesgo de infección por VHB y la correspondiente administración de inmunoprofilaxis, puede plantearse la retirada de la vacunación sistemática frente a hepatitis B al nacimiento. De no existir esa garantía de alta cobertura en el cribado prenatal, la administración universal de la vacuna al nacimiento garantizaría que todo hijo de madre infectada por VHB la recibiera en las primeras horas de vida, siendo esta la razón fundamental por la que el CISNS recomienda una dosis al nacimiento.

En este apartado se revisa la situación actual de administración de la primera dosis de vacunación HB en las CCAA y el estudio realizado en Galicia para realizar un cambio de pauta no vacunando al recién nacido.

8.2.1. Situación actual

En este momento 8 CCAA (Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, La Rioja, Murcia, Navarra y País Vasco) no incluyen una dosis de vacuna HB al nacimiento en el programa de vacunación, trasladando la primera dosis a los dos meses de edad. Esta decisión está fundamentada en alguna o varias de las siguientes razones: muy alta cobertura en el cribado de embarazadas, baja prevalencia de infección antigua (Anti-HBc) y de portadores (Ag HBs), muy baja incidencia de infección por VHB en lactantes o niños pequeños por transmisión vertical madre-hijo, al menos en los últimos 15 años, y por la existencia de un alto porcentaje de embarazadas vacunadas en la infancia o adolescencia. Se debe tener en cuenta, además, que la respuesta inmune tiende a ser más potente a medida que aumenta la edad del vacunado.

Las otras 9 CCAA y las ciudades de Ceuta y Melilla recomiendan una dosis de vacuna HB al nacimiento. Según una breve encuesta realizada a los responsables del programa de vacunación en estas CCAA para la elaboración de este apartado, las razones para mantener esa pauta son: garantías insuficientes sobre la cobertura del cribado y/o desconocimiento de la incidencia de la infección en embarazadas, alto porcentaje de partos en mujeres inmigrantes sin control sanitario y consenso con el calendario único de vacunaciones. Tres de estas CCAA se están planteando suprimir esta dosis al nacimiento y otras cinco no lo descartan.

En Galicia, como en la casi totalidad de CCAA que vacunan al nacer, no se disponía de datos que constatasen las coberturas del cribado en embarazadas. Por esta razón, se está realizando un estudio *ad hoc* para documentar una decisión al respecto. Este estudio parte de los dos factores decisivos en la prevención primaria de esta infección en neonatos: la cobertura de cribado en las embarazadas y la prevalencia de infección, ambos desconocidos.

Se diseñó una metodología mixta basada en el cruce de datos y revisión de una muestra de historias clínicas de mujeres que dieron a luz en Galicia en 2014. Los resultados obtenidos hasta el momento actual¹⁵⁶ muestran que en los partos realizados en el Servicio Gallego de Salud (SERGAS), aproximadamente el 90% del total, la cobertura del cribado alcanza el 99,3% (IC95%: 98,8-99,7%) y la prevalencia de infección VHB (Ag HBs+) es de 0,25% (IC95%: 0,18-0,34%), de lo que se deduce que entre las 19.500 mujeres que dan a luz anualmente en estos momentos en Galicia, en el peor de los escenarios se producirían 0,81 casos/año de madres Ag HBs+ que escaparían a los programas de screening y por tanto a la inmunoprofilaxis activa y pasiva.

Dos encuestas de seroprevalencia ofrecen datos de baja prevalencia de infección pasada (AntiHBc):

- Asturias 2009-10⁴⁰ encuentran un 1% (IC95%: 0,2-3,8%) en edades 25-29 años y 0,8% (IC95%: 0,2-3,3%) entre 30-39 años.

- País Vasco 2009¹⁹ un 1,3% (IC95%: 0,2-4,7%) en edades 25-29 años y 4,8% (IC95%: 4,8-7,1%) entre 30-39 años).

En la misma encuesta realizada en Asturias se detecta un 0,2% (IC95%: 0,02-1,3%) de portadores (Ag HBs) (la casi totalidad en mayores de 40 años).

También se debe tener presente que a partir de ahora el nivel de infección previsiblemente se verá condicionado a la baja al irse incorporando embarazadas que se vacunaron en los programas de vacunación infantil y de adolescentes. En Galicia¹⁵⁶, el 2% de las mujeres que dieron a luz en 2014 ya se encuentra en las cohortes vacunadas al nacimiento y al 40% se le recomendó a los 12 años y, de mantenerse la distribución etaria de las embarazadas, los porcentajes ascenderán en los próximos diez años a 29 y 69% respectivamente. En Asturias⁴⁰ un 63,5% (IC95%: 54,3-71,8%) de personas en edades entre 20-29 años presentan inmunidad frente a HB y un 14,2% (IC95%: 8,3-23,1%) en la población de 30-39 años.

Otro aspecto importante a valorar es la inmunidad conferida por la vacuna dependiendo de la edad de administración de la primera dosis. Este aspecto se revisa en el apartado anterior de este documento y muestra que la inmunogenicidad es mayor cuando se inicia tardíamente y que la respuesta inmune postvacunal será mayor si la primera dosis se recibe con dos o más meses de vida y si se alarga el intervalo entre la segunda y la tercera dosis.

8.2.2. Conclusiones

1. El primer objetivo de la vacunación en el postparto inmediato es el control de la infección perinatal por VHB, que es la vía de transmisión más efectiva.
2. Se deben revisar y potenciar las actividades de identificación de gestantes Ag HBs+ mediante cribado prenatal y dotarse de sistemas de información que monitoricen su cobertura.
3. Antes de realizar un cambio de estrategia eliminando la vacunación sistemática en el recién nacido, las CCAA deben asegurar alta cobertura de cribado prenatal y vacunación de todos los hijos de madres portadoras de hepatitis B (Ag HBs+).
4. En caso de administrar la primera dosis de HB a los dos meses de edad, deberá recomendarse la administración de una dosis de HB en las primeras 24 horas de vida a todo neonato de madre en la que no se haya realizado cribado de infección por VHB durante la gestación o en el periparto, continuando con la vacunación en las edades propuestas en el calendario de vacunación.

8.3. Objetivos de los programas de vacunación

Autoras: Aurora Limia, M^a del Mar Andreu, Flora Martínez y Marisa García

En este apartado se describen los objetivos de los diferentes programas de vacunación en relación con el calendario de vacunaciones sistemáticas en España. Para ello, se han tenido en cuenta las revisiones elaboradas por la Ponencia de Vacunas de algunos programas¹⁵⁷ y la información disponible en los documentos de posicionamiento de la OMS¹⁵⁸.

Los objetivos que se plantean con los diferentes programas pueden variar teniendo en cuenta las características de la enfermedad, las de las propias vacunas (efectividad y seguridad), y otros aspectos como carga de enfermedad, y consideraciones éticas y económicas¹.

8.3.1. Vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina, *Haemophilus influenzae* tipo b y poliomielitis

La vacunación frente a **difteria** confiere una importante inmunidad comunitaria, aunque se debe tener en cuenta la pérdida de inmunidad con el tiempo y la necesidad de administración de dosis de recuerdo, basadas en información epidemiológica¹⁵⁹.

En relación con **tétanos**, al ser *Clostridium tetani* un microorganismo ubicuo y con reservorio telúrico, la vacunación frente al mismo proporciona protección individual por lo que todas las personas deben recibir primovacunación y al menos dos dosis de recuerdo en el calendario de vacunación¹⁶⁰. Además, también hay una pérdida de inmunidad con el tiempo. Se ha observado que la administración total de 5 dosis en la infancia y adolescencia es suficiente para proporcionar una protección completa frente a tétanos y difteria y que sería suficiente con una dosis adicional de recuerdo a partir de los 65 años de edad¹⁶¹.

El programa frente a **tosferina** se ha revisado recientemente en el seno de la Ponencia de Vacunas⁷⁷, estableciendo como objetivo prioritario la reducción de la carga de enfermedad en el lactante, es decir, la prevención de las hospitalizaciones y los fallecimientos en niños menores de 3 meses de edad¹⁶². Para ello es fundamental la vacunación en tiempo, tanto en la primovacunación como también en la primera dosis de recuerdo. Al primovacunar con dos dosis, a los 2 y 4 meses de edad, el niño está protegido en la etapa más vulnerable de la vida⁸⁴ y, aunque es posible una pérdida de protección en el segundo

semestre de vida, se completa la protección al administrar la primera dosis de recuerdo a los 11-12 meses. En la reciente revisión de la OMS no se recomienda la administración de dosis de recuerdo en la adolescencia ni en la edad adulta para proteger a los lactantes¹⁶³.

La vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b es más efectiva cuando tras la primovacuna se administra una dosis de recuerdo en el segundo año de vida¹⁶⁴.

Las recomendaciones de vacunación frente a la **poliomielitis** para contribuir a su erradicación son alcanzar y mantener altas coberturas de vacunación en el programa de vacunación sistemático. Se recomienda además la administración de, al menos, una dosis de recuerdo. También deben administrarse dosis de recuerdo suplementarias con la finalidad de vacunar a la población susceptible¹⁶⁵.

En España, se utilizan vacunas combinadas con antígenos frente a estas cinco enfermedades y las coberturas de vacunación se mantienen $\geq 95\%$ desde 1998. La cobertura de la primera dosis de recuerdo es un poco más baja, situándose cerca del 95% en el año 2014.

Por lo tanto, el objetivo de la vacunación con DTPa/VPI/Hib es controlar la difteria, el tétanos, la tosferina y la infección por Hib, además de contribuir a la erradicación de la poliomielitis en el mundo. El programa de erradicación de la poliomielitis requiere unas coberturas de vacunación con tres dosis superiores al 95%. Además, la alta transmisibilidad de la tosferina también requiere de altas coberturas de vacunación, superiores al 90%.

8.3.2. Vacunación frente a hepatitis B

La Oficina Europea de la OMS está preparando un plan de acción que incluya el objetivo de control de la infección por VHB para el año 2020¹⁶⁶. Algunos países europeos industrializados se resisten a la vacunación universal frente a hepatitis B, debido a la baja endemicidad que presentan, implementando estrategias de vacunación para subgrupos de población de alto riesgo. Sin embargo, el grupo asesor técnico europeo de expertos en vacunación recomienda que los países que tienen implementada la vacunación universal de hepatitis B en el recién nacido mejoren la monitorización de las coberturas de vacunación y aseguren la vacunación a término en el recién nacido. Los países que implementen del programa de vacunación en la infancia debería evaluar la cobertura de los programas de cribado prenatal de hepatitis B y de la vacunación completa y a tiempo de los recién nacidos de madres portadoras.

El **objetivo** de la vacunación es el control de la infección por VHB. Teniendo en cuenta las altas coberturas de vacunación alcanzadas en los últimos años en España, se establece como objetivo la cobertura de vacunación completa igual o superior al 95% en España y en cada una de las CCAA.

8.3.3. Vacunación frente a varicela

Recientemente, en la reunión del CISNS, celebrada el 29 de julio de 2015, se acordó la introducción de la vacunación sistemática en edad pediátrica en el año 2016. Esto supone un cambio en el objetivo de este programa de vacunación con respecto al utilizado hasta este momento, que era prevenir la enfermedad en las edades en las que puede presentar mayor gravedad y número de complicaciones¹⁶⁷.

El virus de la varicela es muy contagioso y para conseguir la interrupción de su transmisión se debe alcanzar una cobertura de vacunación sistemática de al menos el 70-80%¹⁶⁸. Coberturas inferiores producirían una modificación del patrón epidemiológico de la infección, con desplazamiento de la misma a edades más avanzadas en las que existe la posibilidad de un mayor número de complicaciones graves y un especial riesgo para mujeres embarazadas y sus hijos (varicela congénita y neonatal)¹⁶⁸.

El **objetivo** de vacunación frente a varicela en la infancia es el control de la varicela mediante la interrupción de la circulación del virus de la varicela. Para ello es necesario alcanzar una cobertura de vacunación superior al 80% en España y en cada una de las CCAA.

También es preciso mantener la vacunación en grupos de riesgo y en los preadolescentes que no hayan pasado la enfermedad ni hayan sido vacunados previamente para evitar los casos en las edades en las que la enfermedad es más grave.

8.3.4. Vacunación frente a virus de papiloma humano

Teniendo en cuenta los documentos elaborados por la Ponencia de Vacunas, así como el documento de posicionamiento de la OMS, el **objetivo** del programa de vacunación en España es la disminución de la incidencia de infección por VPH con la finalidad de reducir la incidencia de cáncer de cérvix relacionado con los tipos oncogénicos del VPH incluidos actualmente en las vacunas, es decir, el 16 y el 18^{169,170,171}. Para ello se debe de alcanzar una cobertura de vacunación con dos dosis igual o superior al 80% de la población diana, que son las mujeres de 12 años de edad (en las CCAA que vacunan mediante un programa escolar la edad de vacunación puede variar ligeramente)¹⁷¹.

8.3.5. Vacunación frente a neumococo

Desde la Ponencia de Vacunas se recomendó la administración de la vacuna de 7 serotipos solamente a niños de riesgo¹⁷². Tras la comercialización de nuevas vacunas conjugada la Ponencia de Vacunas revisó de nuevo el tema, proponiendo su introducción en el calendario de vacunaciones¹⁷³. Una vez valorado por la Comisión de Salud Pública y por el CISNS se consideró pertinente la implementación del programa de vacunación frente a enfermedad invasora por neumococo en la infancia, antes de diciembre del año 2016.

El **objetivo** que se plantea es disminuir la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) causada por los serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en las vacunas actuales. Teniendo en cuenta la edad de administración, a los 2, 4 y 11-15 meses de edad, y las coberturas de vacunación que se alcanzan para las vacunas administradas a estas edades, se debe alcanzar una cobertura de vacunación con las tres dosis igual o superior al 95%.

8.3.6. Vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C

La Ponencia de Vacunas revisó recientemente este programa de vacunación¹³, que tiene como **objetivo** el control de la enfermedad invasora por meningococo de serogrupo C. Para ello se recomienda la administración de una dosis de primovacunación a los 4 meses de edad, una dosis de recuerdo a los 12 meses y otra dosis de recuerdo a los 12 años de edad. Según la vacuna administrada la pauta puede variar, ya que puede ser necesaria la administración de dos dosis en primovacunación¹³.

Teniendo en cuenta las coberturas de vacunación que se han obtenido en los últimos años con el programa de vacunación en menores de 24 meses de edad, se establece que la cobertura de vacunación en primovacunación y primera dosis de recuerdo debe ser igual o superior al 95% y en la dosis de recuerdo a los 12 años igual o superior al 80%, en España y en las CCAA.

8.3.7. Vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis

El sarampión y la rubeola son dos enfermedades que tienen un objetivo de eliminación y las estrategias para conseguirlo, así como el progreso que van ha-

ciendo los países para su consecución, se verifican anualmente desde la OMS¹⁷⁴. El objetivo que se persigue con la vacunación frente a la parotiditis es el control de la enfermedad.

La vacunación frente a las tres enfermedades se realiza con la vacuna combinada triple vírica, y el objetivo de la cobertura de vacunación viene fijado por el plan para la eliminación del sarampión y la rubeola, que es alcanzar y mantener una cobertura de vacunación con dos dosis igual o superior al 95% en España.

9. Vacunas autorizadas y disponibles

Autora: Marta Soler Soneira

Se detallan en este apartado las vacunas comercializadas que se pueden utilizar en los programas de vacunación sistemática infantil en nuestro país. Se describen las pautas autorizadas y aquellas características que ayudan a diferenciar vacunas similares. Por otra parte, se aporta información de nuevas pautas de vacunación que han sido aprobadas recientemente.

Toda la información necesaria sobre características de las vacunas está disponible en las fichas técnicas de las mismas, que están disponibles en la página web de la AEMPS¹⁷⁵.

Tabla 15. Vacunas monovalentes frente al VHB. Las dos vacunas que se detallan a continuación pueden ser administradas: desde el nacimiento hasta 15 años.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Composición	Pautas posibles:
ENGERIX-B 10µg/0,5ml (Glaxosmithkline, S.A.) ¹⁷⁶	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B: 10 µg.	- 0, 1, 6 meses - 0, 1, 2, 12 meses
HBVAXPRO 5µg/0,5ml (Sanofi Pasteur Msd Snc)	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B: 5 µg.	- 0, 1, 6 meses - 0, 1, 2, 12 meses

Tabla 16. Vacunas combinadas pentavalentes DTPa-VPI-Hib. Las dos vacunas tienen autorizada la indicación desde los 2 meses de edad.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Composición	Pautas posibles:
<p>PENTAVAC (Sanofi Pasteur Msd, S.A.)¹⁷⁸</p>	<p>Toxoide diftérico (no menos de 30 UI). Toxoide tetánico. Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>: Toxoide pertúsico (PT) (25 µg); Hemaglutinina filamentosa (FHA) (25 µg). Poliovirus (inactivados): Tipo 1 (Mahoney); Tipo 2 (MEF-1); Tipo 3 (Saukett). Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora (aprox. 10 µg).</p>	<p>3 dosis a intervalos de 1-2 meses comenzando a los 2 ó 3 meses de edad 2 dosis con un intervalo de 2 meses empezando a los 3 meses de edad y una tercera dosis a los 12 meses de edad Una dosis de refuerzo durante el segundo año de vida si recibieron Pentavac como serie primaria de tres dosis entre los 2 y 6 meses de edad. (No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pentavac en niños mayores de 24 meses de edad)</p>
<p>INFANRIX-IPV+Hib (Glaxosmithkline, S.A.)¹⁷⁹</p>	<p>Toxoide diftérico (no menos de 30 UI). Toxoide tetánico. Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>: Toxoide pertúsico (PT) (25 µg); Hemaglutinina filamentosa (FHA) (25 µg); Pertactina (PRN) (8 µg). Poliovirus (inactivados): Tipo 1 (Mahoney); Tipo 2 (MEF-1); Tipo 3 (Saukett). Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora (aprox. 25 µg).</p>	<p>3 dosis que se administran durante los seis primeros meses de vida. Se deberá respetar un intervalo de al menos un mes entre cada dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. (No está recomendado el uso de Infanrix-IPV+Hib en pacientes de más de cinco años).</p>

Tabla 17. Vacunas combinadas trivalentes. (DTPa)*.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Protección frente	Pautas posibles:
INFANRIX	Toxoide diftérico (no menos de 30 UI). Toxoide tetánico (no menos de 40 UI) Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> : Toxoide pertúsico (PT) (25 µg), Hemaglutinina filamentososa (FHA) (25 µg), Pertactina (PRN) (8 µg)	La pauta de vacunación primaria se compone de 3 dosis separadas por un intervalo de 2 meses (entre 4- 8 semanas) /dosis de refuerzo. (Infanrix está indicado para la inmunización primaria activa a partir de los 2 meses de edad hasta los 7 años).
* Infanrix es la única vacuna DTPa autorizada y comercializada en España. Habitualmente la vacunación primaria se inicia a los 2-3 meses en cuyo caso las dosis de refuerzo se recomiendan en el segundo año de vida (aproximadamente a los 18 meses de edad) y en edad preescolar.		

En la actualidad no existen vacunas combinadas tetravalentes DTPa-VPI autorizadas en nuestro país. Sin embargo, si existen vacunas de este tipo comercializadas en países de nuestro entorno. Se están haciendo gestiones para iniciar el procedimiento de registro correspondiente.

Las tres vacunas que se mencionan en la tabla 18 están indicadas en la vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tosferina (en el caso de Boostrix Polio, también frente a polio) a partir de los 4 años de edad. La pauta de vacunación en las tres vacunas es de una dosis.

Tabla 18. Vacunas frente dTpa o dTpa-VPI.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Composición ⁴
BOOSTRIX (dTpa) (GlaxoSmithKline) ¹⁸⁰	Toxoide diftérico. Toxoide tetánico. Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> : Toxoide pertúsico: 8 µg, Hemaglutinina filamentososa: 8 µg; Pertactina 2,5 µg.
TRIAxis (dTpa) (Sanofi Pasteur Msd, SA) ¹⁸¹	Toxoide diftérico. Toxoide tetánico. Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> : Toxoide pertúsico: 2,5 µg, Hemaglutinina filamentososa: 5 µg, Pertactina: 3 microgramos, Fimbrias tipos 2 y 3: 5 µg.
BOOSTRIX POLIO (dTpa VPI)⁵ (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico. Toxoide tetánico. Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> : Toxoide pertúsico: 8 µg, Hemaglutinina filamentososa: 8 µg; Pertactina 2,5 µg. Poliovirus (inactivados): Tipo 1 (Mahoney), Tipo 2 (MEF-1), Tipo 3 (Sauket).

⁴ La composición cuantitativa se detalla cuando es diferente en las tres vacunas mencionadas.

⁵ En la actualidad Boostrix Polio es la única vacuna dTpa-VPI autorizada en nuestro país.

Tabla 19. Vacunas combinadas hexavalentes. (DTPa-VPI-Hib-HepB). Las tres vacunas hexavalentes que se especifican a continuación pueden ser administradas: desde “6 semanas de edad”.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Composición ³	Pautas posibles:
<p>INFANRIX HEXA (Glaxosmithkline Biologicals, S.A.)¹⁸²</p>	<p>Toxoide diftérico (no menos de 30 UI). Toxoide tetánico. Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>: Toxoide pertúsico (PT) (25 µg) - Hemaglutinina filamentosa (FHA) (25 microgramos); Pertactina (PRN) (8µg). Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (10 µg, producido en células de levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por tecnología de ADN recombinante). Virus de polio (inactivados): Tipo 1 (Mahoney); Tipo 2 (MEF-1); Tipo 3 (Saukett). Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora (aprox. 25 µg).</p>	<p>2, 3, 4 meses /una dosis de refuerzo¹ 2, 4, 6 meses /una dosis de refuerzo¹ 6, 10, 14 semanas (obligatorio vacuna Hep B en nacimiento) 3, 4, 5 meses /una dosis de refuerzo¹ 3, 5 meses /una dosis de refuerzo a los 11-13 meses 2, 4 meses/ una dosis de refuerzo a los 11 -13 meses (No se ha establecido la seguridad y eficacia de Infanrix Hexa en niños a partir de 36 meses de edad)</p>
<p>HEXYON (Sanofi Pasteur Msd Snc)¹⁸³</p>	<p>Toxoide diftérico (no menos de 20 UI). Toxoide tetánico. Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>: Toxoide pertúsico (PT) (25 µg); Hemaglutinina filamentosa (FHA) (25 µg). Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (10 microgramos, producido en células de levadura <i>Hansenula polymorpha</i> mediante tecnología recombinante de ADN). Poliovirus (inactivados): Tipo 1 (Mahoney) Tipo 2 (MEF-1) Tipo 3 (Saukett). Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora (aprox. 22-36 µg).</p>	<p>2, 3, 4 meses /una dosis de refuerzo² 2, 4, 6 meses /una dosis de refuerzo² 6, 10, 14 semanas (obligatorio vacuna Hep B en nacimiento) 3, 5 meses /una dosis de refuerzo a los 11-13 meses (No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hexyon en niños mayores de 24 meses de edad)</p>

Tabla 19. Vacunas combinadas hexavalentes. (DTPa-VPI-Hib-HepB). Las tres vacunas hexavalentes que se especifican a continuación pueden ser administradas: desde “6 semanas de edad”. (Cont.)

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Composición ³	Pautas posibles:
<p style="text-align: center;">VAXELIS (Sanofi Pasteur MSD)¹²³</p>	<p>Toxoide diftérico (no menos de 20 UI). Toxoide tetánico (no menos de 40 UI). Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>: Toxoide pertúsico (PT) (20 µg); Hemaglutinina filamentososa (FHA) (20 µg); Pertactina (PRN) (3 µg); Fimbrias tipos 2 y 3 (FIM) (5 µg). Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (10 µg, producido en células de levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por tecnología de ADN recombinante). Poliovirus (inactivados): Tipo 1 (Mahoney); Tipo 2 (MEF-1); Tipo 3 (Saukett). Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (3 µg) conjugado con proteína de meningococo (50 µg).</p>	<p>Vacunación primaria con pauta de dos o tres dosis. Debe administrarse una dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación.</p>
<p>¹ La dosis de refuerzo se debe administrar antes de los 18 meses y de acuerdo con las recomendaciones oficiales, como mínimo se debe administrar una dosis de la vacuna conjugada de Hib.</p> <p>² Las dosis de recuerdo se deben administrar al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Debe administrarse al menos, una dosis de la vacuna frente a Hib. Cuando se administra una vacuna frente a la hepatitis B en el nacimiento, Hexyon o una vacuna pentavalente DTPa-VPI/Hib se puede administrar como dosis de recuerdo después de tres dosis de vacunación primaria. En ausencia de la vacuna frente a la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de recuerdo de una vacuna frente a la hepatitis B. Hexyon puede utilizarse como dosis de recuerdo.</p> <p>³ La composición cuantitativa de los antígenos se detalla cuando no es la misma en las tres vacunas hexavalentes.</p>		

Tabla 20. Vacunas frente Td*.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicada para grupo de edad
<p>DIFTAVAX (Sanofi Pasteur Msd, SA)¹⁸⁴</p>	<p>Inmunización activa frente a tétanos y difteria en niños de 7 años de edad en adelante y en adultos, en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para la vacunación primaria en personas no vacunadas previamente frente a tétanos y difteria. • Para completar el ciclo primario de vacunación en personas que no completaron el mismo antes de los 7 años. • Como dosis de recuerdo en los casos en que se haya completado el ciclo de vacunación primaria. <p>En caso de heridas, como profilaxis frente a tétanos y como dosis de recuerdo frente a difteria.</p>
<p>DITANRIX adulto (Glaxosmithkline, SA)¹⁸⁵</p>	<p>Inmunización activa frente al tétanos y difteria en niños desde 7 años de edad en adelante y en adultos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta vacuna se puede utilizar para la vacunación primaria en personas no vacunadas previamente frente a tétanos y difteria. • Se puede utilizar para completar el ciclo primario de vacunación en personas que no completaron el mismo antes de los 7 años. • También se puede utilizar como dosis de recuerdo en los casos en los que se haya completado el ciclo de vacunación primaria. • La vacuna se puede utilizar en caso de heridas como profilaxis frente al tétanos y como dosis de recuerdo frente a la difteria.
<p>DITEBOOSTER (Statens Serum Institut)¹⁸⁶</p>	<p>Revacunación de niños (≥ 5 años de edad) y adultos que hayan recibido previamente inmunización primaria de al menos 3 dosis de vacuna contra la difteria y el tétanos.</p> <p>No debe utilizarse para la inmunización primaria contra la difteria y el tétanos.</p>
<p>* Las tres vacunas autorizadas y comercializadas tienen una composición similar (misma cantidad de Toxoide diftérico purificado y de Toxoide tetánico purificado). Diftavax y Ditranix adulto tienen la misma indicación, sin embargo Ditebooster sólo puede ser utilizada en sujetos que hayan recibido previamente inmunización primaria de al menos 3 dosis de vacuna contra la difteria y el tétanos.</p>	

Tabla 21. Vacunas conjugadas frente a neumococo.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Composición	Pautas posibles:
<p>PREVENAR 13 (Pfizer Limited)¹⁸⁷</p>	<p>Polisacárido del serotipo neumocócico 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F</p>	<p>3 dosis +1: Primera dosis se puede administrar a partir de 6 semanas (lo habitual es que la primera dosis sea a los 2 meses), 2ª dosis y 3ª dosis con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. Se recomienda dosis de refuerzo entre los 11 y los 15 meses de edad. 2 dosis +1: 2, 4 meses. Dosis refuerzo entre los 11 y los 15 meses de edad</p>
<p>SYNFLORIX (Glaxosmithkline Biologicals, S.A.)¹⁸⁸</p>	<p>Polisacárido del serotipo neumocócico 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F</p>	<p>3 dosis +1: Primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad (la primera dosis se suele administrar a los 2 meses), 2ª dosis y 3ª dosis de edad con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Dosis de refuerzo (cuarta) preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad. 2 dosis +1: 2, 4 meses. Dosis refuerzo entre los 11 y los 15 meses de edad</p>

Tabla 22. Vacunas conjugadas frente a meningococo C.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Datos complementarios	Pautas posibles:
<p>MENINGITEC (NURON BIOTECH)¹⁸⁹</p>	<p>Conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Datos de administración concomitante con vacunas conjugadas neumocócicas (7, 13 valentes)</p>	<p>2 dosis +1: Niños hasta los 12 meses: 2 dosis: la primera dosis se administrará no antes de los 2 meses y con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis /una dosis de recuerdo siguiendo las recomendaciones oficiales</p>
<p>MENJUGATE (GlaxoSmithKline, S.A.)¹⁹⁰</p> <p>Recientemente se ha autorizado una nueva presentación, suspensión inyectable, ya reconstituida</p>	<p>Conjugado a proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Datos de administración concomitante con vacuna conjugada neumocócica 7-valente)</p>	<p>2 dosis +1: Niños hasta los 12 meses: 2 dosis: la primera dosis se administrará no antes de los 2 meses y con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis /una dosis de recuerdo siguiendo las recomendaciones oficiales</p>
<p>NEISVAC-C (PFIZER, S.L.)¹⁹¹</p>	<p>Conjugado con toxoide tetánico Datos de administración concomitante con vacunas conjugadas neumocócicas (7-, 10- y 13-valentes)</p>	<p>2 dosis +1: Niños hasta los 12 meses: 2 dosis: la primera dosis se administrará no antes de los 2 meses y con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis /una dosis de recuerdo siguiendo las recomendaciones oficiales 1 dosis +1: Niños desde los 4 meses de edad en adelante, adolescentes y adultos: una dosis /Dosis de refuerzo entorno a los 12 – 13 meses de edad</p>

Tabla 23. Vacunas frente a varicela.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicada para grupo de edad	Pautas posibles:
<p>VARILRIX (GlaxoSmithKline, S.A.)¹⁹²</p>	<p>A partir de los 12 meses de edad. Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales.</p>	<p>Niños entre 12 meses y 12 años de edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se deben administrar dos dosis de Varilrix. - La segunda dosis se debe administrar preferiblemente al menos 6 semanas después de la primera dosis. - El intervalo entre dosis no debe ser inferior a 4 semanas bajo ninguna circunstancia. <p>Adolescentes a partir de los 13 años de edad y adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se deben administrar dos dosis de Varilrix. - La segunda dosis se debe administrar preferiblemente al menos 6 semanas después de la primera dosis. <p>El intervalo entre dosis no debe ser inferior a 4 semanas bajo ninguna circunstancia.</p>
<p>VARIVAX (Sanofi Pasteur MSD, SA)¹⁹³</p>	<p>A partir de los 12 meses de edad. Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales</p>	<p>Individuos entre 9 y 12 meses de edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se deben administrar dos dosis de Varivax. - Debe transcurrir un intervalo mínimo de 3 meses <p>Niños entre 12 meses y 12 años de edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se deben administrar dos dosis de Varivax. - Debe transcurrir un intervalo mínimo de 3 meses. <p>Individuos a partir de 13 años de edad y mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deben recibir dos dosis administradas con un intervalo de 4-8 semanas. Si el intervalo entre las dosis excede de 8 semanas, la segunda dosis deberá administrarse tan pronto como sea posible.

Tabla 24. Vacunas frente a sarampión, rubeola y parotiditis sin/con varicela.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicada para grupo de edad	Pautas posibles:
<p>M-M-RVAXPRO (Sanofi Pasteur Msd Snc)¹⁹⁴</p>	<p>A partir de los 12 meses de edad. Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales</p>	<p>Niños entre 9 y 12 meses de edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera dosis entre los 9-12 meses • Segunda dosis entre los 12 y 15 meses <p>Personas de 12 meses de edad o mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede administrarse una segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera dosis
<p>PRIORIX (Glaxosmithkline, S.A.)¹⁹⁵</p>	<p>A partir de los 9 meses de edad</p>	<p>Niños entre 9 y 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera dosis entre los 9-12 meses • Segunda dosis en el segundo año de vida, preferiblemente dentro de los tres meses siguientes a la administración de la primera dosis. <p>Personas a partir de 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe administrar una segunda dosis de acuerdo con las recomendaciones oficiales
<p>PRIORIX TETRA (GlaxoSmithKline)¹⁹⁵</p>	<p>Desde los 11 meses hasta los 12 años de edad inclusive. Se puede considerar el uso en niños de 9-10 meses de edad en circunstancias especiales</p>	<p>Niños desde los 11 meses hasta los 12 años: El intervalo entre dosis debe ser preferiblemente entre 6 semanas y 3 meses. Cuando se administra la primera dosis a los 11 meses de edad, la segunda dosis debe administrarse en un plazo de 3 meses. Bajo ninguna circunstancia el intervalo entre dosis debe ser inferior a 4 semanas</p>
<p>PROQUAD (Sanofi Pasteur Msd Snc)¹⁹⁶</p> <p><i>No comercializada actualmente en España</i></p>	<p>A partir de los 12 meses de edad Desde 9 meses de edad en circunstancias especiales</p>	<p>Las personas a partir de 12 meses de edad deben recibir dos dosis de ProQuad o una dosis única de ProQuad seguida de una segunda dosis de una vacuna monovalente de varicela para asegurar una óptima protección frente a varicela Es preferible que la segunda dosis sea administrada durante los tres meses posteriores a la primera dosis</p>

Tabla 25. Vacunas frente a virus de papiloma humano.

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Composición Proteínas L1 de VPH	Pautas posibles
<p>CERVARIX (GlaxoSmithKline)¹⁹⁷</p>	<p>16, 18</p>	<p>De 9 a 14 años (inclusive):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis <p>A partir de 15:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1, 6 meses. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis
<p>GARDASIL (Sanofi Pasteur Msd Snc)¹⁹⁸</p>	<p>6, 11, 16, 18</p>	<p>9 a 13 años (inclusive): Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0, 6 meses) o tres dosis (0, 2, 6 meses)</p> <p>Personas de 14 años en adelante: Gardasil debe administrarse según una pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses)</p>
<p>GARDASIL 9 (Sanofi Pasteur Msd Snc)¹⁹⁹</p> <p><i>No comercializada actualmente en España</i></p>	<p>6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58</p>	<p>A partir de los 9 años de edad: Gardasil 9 debe administrarse según una pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses)</p> <p>La pauta de dos dosis (0, 6 meses) en individuos de 9-14 años está actualmente en evaluación</p>

10. Aceptación del nuevo calendario

Autores: Amós García, Jaime Jesús Pérez, José M^a Arteagoitia y Fernando González

La mayoría de los estudios publicados sobre aceptación del calendario de vacunación en lactantes se centran en el aspecto del número de pinchazos tolerado por los padres y los sanitarios; a este respecto hay estudios que indican que los padres prefieren 2 a 3 pinchazos e incluso que el mayor número de pinchazos puede suponer un pequeño retraso de 2 días para la segunda dosis de vacuna y de 4 para la tercera dosis²⁰⁰. Un estudio realizado en Estados Unidos²⁰¹ sin embargo, sugiere que aunque los padres valoran el número de pinchazos valorarían más el número de enfermedades frente a las que se vacuna a sus hijos (47,6% vs 43,2%), llegando a la conclusión que los sanitarios tienen una tendencia a sobreestimar la importancia que dan los padres al número de pinchazos que sus hijos reciben en el acto de vacunación.

Entre los artículos encontrados únicamente uno²⁰² se adecua al objeto de este documento. El Estudio Percevac se realizó en Francia con motivo del cambio de calendario planteado en el país vecino, en el que se pasó de una pauta de 3 dosis en los primeros seis meses de vida a una pauta de 2 con un recuerdo posterior a los 11 meses. El estudio se realizó con médicos de familia y pediatras franceses mediante las técnicas de grupo focal y entrevista semiestructurada; los participantes en el estudio aceptaron en general bien el cambio propuesto en el calendario. Algunas preocupaciones surgieron durante el estudio, entre ellas: la posible pérdida de una visita al pediatra durante sus primeros meses de vida, miedo a una pérdida de la eficacia vacunal, desconfianza ante un posible origen economicista en el cambio propuesto y un ajuste necesario en el calendario vigente. Para evitar estos posibles inconvenientes se hicieron varias sugerencias: un fuerte apoyo desde las autoridades sanitarias, realizar recomendaciones sencillas y estables y proporcionar herramientas efectivas para comprobar el estado de vacunación de los pacientes. Uno de los objetos del cambio del calendario francés era mantener o incrementar las coberturas de vacunación, sin embargo aún no están disponibles los datos de cobertura del año 2014 por lo que no podemos saber si el cambio de calendario en Francia ha tenido repercusión sobre las coberturas de vacunación²⁰³.

Aunque la realización de un estudio específico era más necesario en Francia ante un cambio en el calendario que no venía acompañado de un

cambio en la ficha técnica de la vacuna, los resultados y conclusiones de este estudio pueden ser igualmente útiles al caso español.

Por otro lado, en nuestro país se han realizado cambios en las pautas de vacunación con reducción del número de dosis administradas sin que se hayan observado repercusiones negativas en el Programa de Vacunaciones. Aunque los ejemplos puedan ser varios, tal vez el más similar al cambio que se propone en este documento sea la reducción del número de dosis recibidas como pauta de primovacunación en la vacuna frente al meningococo C. Debido a cambios en la vacuna empleada, la Región de Murcia pasó en 2003-2004 de administrar una pauta de 3 dosis a otra de 2 dosis en primovacunación; mediante una explotación realizada ad hoc en el registro de vacunas, se observó que transcurridos 18 meses desde el cambio de pauta, ningún niño recibió una tercera dosis como pauta de primovacunación durante los doce primeros meses, siendo todos los vacunados correctamente con una pauta de dos dosis. Un cambio similar se produjo en 2014, pasando por el cambio de ficha técnica de una pauta de 2 dosis a una pauta de 1 dosis en primovacunación; aunque no ha transcurrido suficiente tiempo para hacer una evaluación en profundidad de este cambio, se ha podido comprobar mediante una explotación en el Registro de Vacunas que únicamente 349 niños de una cohorte de 17.515 niños (1,99%) habían recibido 2 dosis de vacuna en los primeros 6 meses de vida en lugar de 1 dosis como se fijaba en el calendario.

Los datos explotados respecto al cambio en la pauta de vacunación frente a meningococo C indican que este cambio se ha aceptado bien en ambas ocasiones, observándose desviaciones poco frecuentes en la pauta fijada que se pueden atribuir más a errores de administración que a una no aceptación del cambio propuesto.

Hay que destacar que los cambios realizados en el calendario de vacunación a lo largo de los últimos años han aportado mejoras, incorporando nuevos antígenos o bien vacunas combinadas, que en general se han aceptado bien y han permitido alcanzar o mantener buenas coberturas. Por tanto, nada indica que una propuesta con reducción del número de dosis de primovacunación, con una buena información y justificación, vaya a suponer un cambio de tendencia sobre lo anteriormente expuesto. Sin embargo no hay que descartar, al menos inicialmente, dificultades en su implantación, aunque debe hacerse hincapié en las ventajas o los aspectos positivos que aportaran estos cambios y abordar los posibles aspectos negativos.

Aspectos positivos:

1. La inmunogenicidad, efectividad y seguridad no se ve alterada con las nuevas pautas.
2. Los datos epidemiológicos expuestos en este documento avalan la dirección de los cambios a realizar.
3. Proporcionará una reducción del número de pinchazos, lo que debería tener una buena aceptación por los padres y profesionales.
4. Los cambios no alteran sustancialmente el esquema de vacunación actual.
5. Convergencia con otros países de nuestro entorno que han incluido ya estos cambios.
6. Dará espacio a la administración de las nuevas vacunas incluidas recientemente en el calendario.

Dificultades o aspectos negativos:

1. Esfuerzo de la red sanitaria y particularmente de los profesionales en conocer y adaptar los nuevos cambios.
2. Adaptar los nuevos intervalos de vacunas a las visitas programadas y respetar los intervalos entre dosis.
3. Conocer y aplicar la dosificación e intercambiabilidad entre las nuevas vacunas.
4. La convivencia en el tiempo de varios calendarios a la vez o la adaptación de los calendarios de otras CCAA si el cambio no es uniforme.
5. Adaptación para el registro informático de los diferentes cambios.
6. Posible percepción de padres y profesionales de un origen economicista de la medida.
7. Posible percepción de padres y profesionales de una posible pérdida de eficacia de la vacuna.

Para que la aceptación del cambio propuesto sea adecuada, se debe informar adecuadamente a los padres/tutores sobre los cambios producidos así como realizar estrategias de formación de los profesionales sanitarios implicados en la aplicación del nuevo calendario de vacunación. La experiencia previa de cambios en el Calendario de Vacunaciones así como los estudios publicados por países que como Francia han realizado un cambio similar al nuestro, puede ser de gran utilidad para el cambio actual.

11. Discusión y conclusiones

1. El actual calendario de vacunación infantil en España incluye vacunas frente a 13 enfermedades. Las pautas de administración suponen un elevado número de inyecciones que aumentarán con las recientes incorporaciones de vacunas frente a neumococo y varicela.
2. La evaluación realizada en este documento se ha centrado fundamentalmente en los programas que utilizan vacunas combinadas con pauta 3+1, administradas a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad, en el actual calendario de vacunación del año 2015. Las pautas de otros programas que figuran en el calendario se han revisado recientemente (como la vacunación frente a meningococo de serogrupo C) y algunos, como el programa de vacunación frente a neumococo y el que se inicia de varicela en la infancia, se han reajustado. No se han revisado la vacunación con triple vírica, la vacuna frente a VPH ni la vacunación con Td.

11.1. Vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis e infección por *H. influenzae* tipo b

3. Desde el comienzo del calendario de vacunación en 1975, se administran tres dosis en primovacunación frente a difteria, tétanos y tosferina más, al menos, una dosis de recuerdo. Los esquemas tradicionales de tres dosis en primovacunación obedecían a una medida de seguridad instaurada en los años setenta, en el contexto de una escasa información acerca de la respuesta inmune, tanto humoral como celular.
4. Desde el año 2004 se administran vacunas combinadas que incluyen las vacunas DTPa, VPI y Hib, que alcanzan coberturas en primovacunación con tres dosis iguales o superiores al 95% de la población diana.
5. El objetivo es mantener el control de la difteria, el tétanos y la infección por *H. influenzae* tipo b, además de prevenir la tosferina en niños menores de 1 año y contribuir a la erradicación de la poliomielitis.
6. Una reducción de tres a dos dosis en primovacunación no afecta a la protección frente a tétanos, difteria, poliomielitis, *H. influenzae* tipo b, ni tiene repercusión en la protección frente a tosferina.

Para asegurar la alta protección frente a estas enfermedades se debe administrar una dosis de recuerdo antes de los 12 meses de edad.

7. La experiencia de primovacunación con esquema 2+1 es amplia en países de nuestro entorno, fundamentalmente con la pauta de administración a los 3, 5 y 11-12 meses de edad. Aunque no se dispone de estudios que comparen la inmunogenicidad de los esquemas 3, 5 y 11-12 meses y 2, 4 y 11-12 meses, al margen de que no existe un parámetro serológico subrogado de protección para los antígenos de tosferina, no hay argumentos que justifiquen que el segundo esquema ofrezca una menor protección clínica. Es más, vacunar a los 2 y 4 meses adelanta la protección frente a tosferina con respecto a vacunar a los 3 y 5 meses. Es fundamental la vacunación en tiempo, es decir, el día que se cumplen 2 y 4 meses de vida.

Las causas del aumento de la tosferina en países con altas coberturas de vacunación no están claramente establecidas y es independiente del esquema de primovacunación con dos o tres dosis.

8. Recientemente se ha introducido la recomendación de vacunar a las mujeres embarazadas con dTpa para proteger al lactante frente a tosferina.
9. La utilización de vacuna DTPa (de alta carga antigénica) a los 6 años de edad asegura una mayor respuesta inmune y protección frente a difteria, tétanos y tosferina²⁰⁴, por lo que deberá sustituirse por la actual dTpa.
10. La vacuna inactivada frente a la poliomielitis (VPI) es altamente inmunógena independientemente del régimen de vacunación empleado, aunque no puede garantizarse la inmunidad protectora a largo plazo cuando la última dosis del esquema de vacunación se recibe antes de los 24 meses de edad. Teniendo en cuenta la recomendación de la OMS de administrar 4 dosis de vacunación y que en la mayoría de los países de nuestro entorno se administra al menos una dosis en mayores de 24 meses, debe administrarse una dosis de recuerdo junto con DTPa a los 6 años de edad.

11.2. Vacunación frente a la hepatitis B

11. La vacunación frente a hepatitis B en menores de 6 meses se realiza en toda España desde el año 2003. Desde entonces se ha utilizado un esquema de 3 dosis (pauta 3+0), administrando preferiblemente la primera dosis al nacimiento. La cobertura de vacunación desde su inicio ha sido igual o superior al 95% en menores de un año.

12. La evidencia indica que se obtiene una respuesta inmune más potente cuando la primera dosis se administra a mayor edad en el lactante y cuando el intervalo entre la segunda y la tercera dosis es mayor. Un esquema de vacunación 2+1, de 2, 4 y 11-12 meses puede garantizar una protección óptima y duradera frente a hepatitis B, al menos similar a la obtenida con la pauta actualmente utilizada.
13. Solamente si se dispone de una alta cobertura en el cribado prenatal de las embarazadas y una alta cobertura en la inmunoprofilaxis activa y pasiva de hijos de madres portadoras en las primeras 24 horas de vida, puede considerarse el inicio de la vacunación sistemática a los 2 meses de edad.
14. En un contexto de programa de vacunación frente a hepatitis B cuyo inicio es a los 2 meses de edad, deberá vacunarse en las primeras 24 horas de vida a los hijos de madres portadoras (junto con la administración de inmunoglobulina HB) y a los hijos de madres a las que no se les haya realizado cribado prenatal, y continuar con la pauta de vacunación propuesta (2, 4 y 11-12 meses).

11.3. Otros programas de vacunación incluidos en el calendario

15. El objetivo del programa de vacunación con MenCC es la prevención de la enfermedad invasora por meningococo de serogrupo C. Se obtienen elevadas coberturas de vacunación desde su instauración en el año 2000. El esquema de vacunación se ha modificado recientemente, administrando una dosis de primovacuna a los 4 meses de edad, una dosis de recuerdo a los 12 meses y otra dosis de recuerdo a los 12 años de edad. Según la vacuna administrada la pauta puede variar, ya que puede ser necesaria la administración de dos dosis en primovacuna (vacunación)
16. El objetivo de la vacunación frente a neumococo en la infancia es la prevención de la enfermedad invasora. Este programa se ha incluido en el calendario de vacunación recientemente con una pauta de primovacuna con dos dosis a los 2 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses.
17. El objetivo actual de la vacunación frente a varicela en la infancia es controlar la infección interrumpiendo la circulación del VVZ y para ello se ha recomendado recientemente la inclusión de la vacunación con una pauta de dos dosis, administrando la primera entre los 12 y los

15 meses de edad. La segunda dosis puede administrarse coincidiendo con la administración actual de la segunda dosis de vacuna triple vírica a los 3-4 años de edad.

11.4. Otros programas de vacunación no incluidos en el calendario

18. No se han evaluado los programas de vacunación frente a rotavirus ni meningococo de serogrupo B.

Como se ha establecido en la evaluación reciente realizada por la Ponencia de Vacunas, no se considera justificada la inclusión de la vacunación frente a meningococo de serogrupo B en el momento actual, caracterizado por un descenso de la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo B y teniendo en cuenta los aspectos pendientes. Se continuará la evaluación en función de la situación epidemiológica y en cuanto se disponga de nueva información relevante sobre la vacuna²⁰⁵. Se recomienda la vacunación en grupos de riesgo y en brotes epidémicos y situaciones específicas²⁰⁶.

19. Se ha revisado la vacunación sistemática frente a hepatitis A en Cataluña y, teniendo en cuenta la baja circulación del virus de la hepatitis A en España, no se considera su introducción en el calendario de vacunación.

11.5. Otros aspectos

20. Teniendo en cuenta la experiencia de otras modificaciones anteriormente realizadas en el calendario, se espera una buena aceptación de la propuesta de una modificación con reducción del número de dosis administradas, tanto por parte de la población como de los profesionales sanitarios. La modificación en el calendario se debe acompañar con estrategias de información para los padres/tutores y de formación dirigidas a los profesionales sanitarios.

12. Recomendaciones

Tras la evaluación realizada en este documento se realizan las siguientes recomendaciones con respecto a los programas de vacunación que se incluyen en el calendario de vacunación. Se establecen los objetivos de los programas y también el cronograma para su implantación en España.

12.1. Programas de vacunación

1. Programas de vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, polio-mielitis, infección por *H. influenzae* tipo b y hepatitis B:

- a. Incorporar el esquema de vacunación 2+1 a los 2, 4 y 11 meses de edad con vacunas que contengan los antígenos DTPa/VPI/Hib/HB.

De esta manera, se adelanta la primera dosis de recuerdo a los 11 meses de edad, con la finalidad de asegurar la protección frente a todos los antígenos.

- b. Administrar una dosis de recuerdo de DTPa de alta carga y de VPI a los 6 años de edad y una dosis de recuerdo de Td a los 14 años de edad

La dosis de dTpa a los 6 años se modifica por DTPa de alta carga junto con VPI. Al administrar una dosis menos de DTPa en primovacunación, la probabilidad de efectos adversos es menor y se consigue mayor duración de la protección.

Los niños que hayan recibido primovacunación con tres dosis de DTPa y refuerzo a los 18 meses, recibirán a los 6 años preferentemente la vacuna dTpa, de baja carga (*ver nota al final**).

- c. Las CCAA que vacunan con HB al nacimiento mantendrán esta dosis mientras no se disponga de alta cobertura en el cribado prenatal en las embarazadas, además de alta cobertura en la inmunoprofilaxis activa y pasiva en hijos de madres portadoras.

En todas las CCAA se mantendrá el programa de inmunoprofilaxis activa y pasiva (vacuna e inmunoglobulina HB) en todos los hijos de madres portadoras, que se administrará en las primeras 24 horas de vida. Los hijos de madres a las que no se les haya realizado cribado prenatal, también recibirán la vacuna en las primeras 24 horas de vida y se les añadirá inmunoglobulina HB en los primeros 7 días

según el resultado de los marcadores.

Los niños vacunados al nacimiento recibirán además la pauta de vacunación completa a los 2, 4 y 11 meses.

2. Programa de vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis

Se mantiene la administración de 2 dosis de vacuna triple vírica, la primera a los 12 meses y la segunda a los 3-4 años de edad.

3. Programa de vacunación frente a *N. meningitidis* de serogrupo C

Se mantiene la administración de una dosis a los 4 meses (dependiendo de la vacuna utilizada puede ser necesaria la administración de dos dosis, a los 2 y 4 meses de edad), una de recuerdo a los 12 meses y la segunda dosis de recuerdo a los 12 años.

4. Programa de vacunación frente a varicela

- a. Se introduce la vacunación frente a varicela en la edad infantil, que incluye dos dosis, la primera a los 15 meses y la segunda a los 3-4 años.

La segunda dosis, administrada a los 3-4 años, puede administrarse combinada con triple vírica.

- b. Se mantendrá la vacunación a los 12 años con dos dosis en aquellas personas que no hayan pasado la varicela ni hayan sido vacunados con anterioridad. A las personas que se les haya administrado una dosis con anterioridad se les administrará la segunda dosis.

5. Programa de vacunación frente a la infección por virus de papiloma humano

Se mantiene la vacunación con dos dosis a las niñas de 12 años de edad (en las CCAA que vacunan mediante un programa escolar, la edad de vacunación puede variar ligeramente).

6. Programa de vacunación frente a enfermedad invasora por *S. pneumoniae*

Se administrará pauta 2+1, con primovacuna a los 2 y 4 meses y una dosis de recuerdo a los 11 meses de edad.

La elección de la dosis de recuerdo a los 11 meses para algunos programas de vacunación (vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, infección por *H. influenzae* tipo b y hepatitis B y vacunación frente a enfermedad invasora por *S. pneumoniae*) se debe al número de antígenos a administrar al cumplir el primer año de vida. Además, este adelanto de la dosis de recuerdo a los 11 meses reforzará precozmente la protección frente a tosfe-

rina. Se adelanta la administración de la dosis de recuerdo frente a neumococo a esa misma edad para administrarla conjuntamente con la vacuna hexavalente, dejando para los 12 meses la administración de la primera dosis de triple vírica y la dosis de recuerdo frente a meningococo C.

En la tabla 26 se muestra la comparación del calendario acordado para 2015 con el nuevo calendario propuesto.

12.2. Objetivos de vacunación

En la tabla 27 se muestran los objetivos de los programas de vacunación que componen el calendario de vacunación.

12.3. Cronograma

El nuevo calendario de vacunación se incorporará a partir de enero de 2017. En situaciones específicas, las CCAA podrán adoptar la introducción a lo largo de 2016.

12.4. Otras recomendaciones

Se considera necesario realizar un seguimiento del impacto del nuevo calendario en la epidemiología de las enfermedades prevenibles mediante vacunación.

*** Nota aclaratoria sobre el punto 12.1.b:**

Por la actual situación temporal de problemas en el suministro de vacunas con componente de tosferina, que en España afecta preferentemente a la vacuna dTpa de baja carga antigénica, la administración de la misma a los seis años puede retrasarse hasta disponer de dosis suficientes. Las cohortes de niños afectados reanudarán el calendario de vacunación en el momento en que se normalice el suministro, utilizando preferentemente para ello vacuna dTpa.

Tabla 26. Comparación del calendario de 2015 con la nueva propuesta de calendario del CISNS.													
CALENDARIO	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	11 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	
Actual (CISNS 2015)	HB	DTPa/ VPI/Hib/ HB	DTPa/ VPI/Hib	DTPa/ VPI/Hib/ HB		TV		DTPa/ VPI/Hib	TV	dTpa	VZ ^a	dT	
		VCN	VCN			VCN					MenC		
			MenC			MenC					VPH		
Nuevo calendario CISNS	HB ^a	DTPa/ VPI/Hib/ HB	DTPa/ VPI/Hib/ HB		DTPa/ VPI/Hib/ HB	TV	VZ		TV/VZ	DTPa/ VPI ^b	VZ ^a	dT	
		VCN	VCN		VCN						Men C		
			MenC ^c			MenC					VPH ^e		

^a Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos de madres portadoras de Ag HBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.

^b Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los niños vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los niños vacunados con pauta 3+1 recibirán dTpa.

^c Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

^d Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con dos dosis.

^e Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

Tabla 27. Resumen de los objetivos y los indicadores de cobertura de vacunación para el año 2017

PROGRAMA	OBJETIVO	INDICADOR 1	INDICADOR 2	INDICADOR 3
DTPa/Hib/VPI	Controlar la difteria, el tétanos, la tosferina en menores de un año y la infección por Hib; Contribuir a la erradicación de la poliomielitis en el mundo	Coberturas de primovacunación $\geq 95\%$ con vacuna combinada (pauta 2+1) en España y en cada CA	Coberturas de vacunación 1º dosis de recuerdo $\geq 95\%$ en España y en cada CA	
Hepatitis B	Control de la infección por VHB	Coberturas de primovacunación completa $\geq 95\%$ en España y en cada CA	Coberturas de vacunación 1º dosis de recuerdo $\geq 95\%$ en España y en cada CA	
Varicela	Controlar la varicela	Cobertura de vacunación con la primera dosis $> 80\%$ en España y en cada CA	Cobertura de vacunación con la segunda dosis $\geq 80\%$ en España y en cada CA	
VPH	Disminuir la incidencia de infección por VPH para reducir la incidencia de cáncer de cérvix por los serotipos oncogénicos 16 y 18	Cobertura de vacunación con dos dosis $\geq 80\%$		
Neumococo	Disminuir la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora por los serotipos de <i>S. pneumoniae</i> incluidos en las vacunas actuales	Coberturas de primovacunación con dos dosis $\geq 95\%$	Coberturas de vacunación 1º dosis de recuerdo $\geq 95\%$ en España y en cada CA	
Meningococo C	Controlar la enfermedad invasora por meningococo de serogrupo C	Cobertura de vacunación en primovacunación $\geq 95\%$ en España y en cada CA	Cobertura de vacunación en 1ª dosis de recuerdo $\geq 95\%$ en España	Cobertura de vacunación con la segunda dosis de recuerdo $\geq 80\%$, en España
Triple vírica	Sarampión y rubeola: eliminación Parotiditis: control de la enfermedad	Cobertura de vacunación con primera dosis $\geq 95\%$ en España y en cada CA	Coberturas de vacunación 2ª dosis $\geq 95\%$ en España y en cada CA	

13. Anexos

13.1. Anexo 1. Coberturas de vacunación frente a poliomielitis en las CCAA

Cobertura de vacunación frente a poliomielitis (3 dosis con vacuna VPI). CCAA, 2005-2014.

CCAA	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Andalucía	92,8	96,2	96,7	97,6	99,2	96,4	98,9	99,6	96,3	96,4
Aragón	98,5	98,7	97,8	95,1	98,7	97,3	94,7	98,0	97,9	98,4
Asturias	97,7	98,1	100,7	96,1	97,2	99,1	96,9	97,5	99,3	98,5
Baleares	91,8	95,0	97,0	98,3	98,3	99,4	97,5	97,5	94,8	94,8
Canarias	94,3	98,9	96,2	97,4	97,4	97,3	96,2	97,0	98,1	97,9
Cantabria	99,3	100,0	100,0	99,1	100,0	100,0	100,0	99,8	100,6	100,0
Castilla y León	98,6	98,3	94,2	97,9	94,2	96,1	96,3	97,7	91,3	93,5
Castilla-La Mancha	96,9	95,8	96,0	96,6	96,2	96,1	96,2	98,2	98,9	98,4
Cataluña	98,9	99,5	97,9	96,4	97,8	94,5	92,6	88,8	88,7	95,0
C. Valenciana	98,0	98,4	97,8	94,3		99,4	99,8	99,1	99,8	100,0
Extremadura	95,1	96,4	92,0	95,5	92,8	92,4	99,0	99,5	100,0	97,1
Galicia	99,8	99,5	99,5	99,5		97,6	99,6	96,4	96,5	96,7
Madrid	93,6	97,3	94,1	97,5	88,6	97,6	98,1	96,2	98,7	94,9
Murcia	99,3	99,5	97,5	97,6	97,1	95,4	97,3	96,6	93,0	98,6
Navarra	98,3	97,3	98,1	98,9	97,0	92,8	98,0	97,8	97,2	97,0
P. Vasco	95,2	92,8	93,1	93,0	94,8		95,5	95,1	95,2	95,2
La Rioja	97,4	97,2	98,2	98,1	98,1	98,5	98,1	98,3	98,1	98,7
Ceuta		80,7				100,0	100,0	95,7	89,3	100,0
Melilla	103,1	97,9	98,2	94,3	97,3	97,6	97,6	94,6	97,3	96,4
ESPAÑA	96,2	97,6	96,4	96,7	95,9	96,6	97,1	96,7	95,6	96,6

13.2. Anexo 2. Coberturas de vacunación frente a sarampión y rubeola en las CCAA

Cobertura de vacunación con la primera dosis de vacuna triple vírica. CCAA, 2005-2014.

CCAA	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Andalucía	97,4	95,3	96,4	98,0	96,0	97,5	94,6	99,7	97,1	98,1
Aragón	97,6	97,4	97,7	98,4	96,5	100,0	98,3	98,8	98,4	98,8
Asturias	99,7	98,5	99,7	98,0	97,8	99,1	97,5	98,3	98,0	96,1
Baleares	99,0	94,3	97,9	96,4	97,6	97,9	92,4	92,4	97,4	97,4
Canarias	94,3	97,9	95,6	96,5	97,3	95,1	96,2	95,4	97,6	96,1
Cantabria	102,1	100,0	107,5	111,6	100,0	101,0	105,5	94,4	90,9	103,1
Castilla y León	97,9	96,7	97,5	95,6	94,4	96,7	96,1	94,6	91,5	94,8
Castilla-La Mancha	96,0	95,5	94,7	94,3	94,4	95,4	95,0	95,4	97,2	96,9
Cataluña	99,2	98,8	99,0	99,5	99,0	89,4	95,2	91,8	90,3	90,9
C. Valenciana	97,1	98,7	99,0	96,2		96,4	100,0	100,0	94,4	97,7
Extremadura	92,0	92,1	92,1	94,5	96,9	96,5	104,5	100,0	100,0	94,3
Galicia	99,6	99,6	99,6	99,6		99,0	98,4	97,6	97,5	96,8
Madrid	92,1	94,6	94,4	97,4	100,0	96,1	98,9	96,7	96,6	97,4
Murcia	96,3	97,3	99,0	97,5	96,0	95,7	96,5	96,4	96,3	97,6
Navarra	100,0	99,2	97,7	99,3	94,3	93,6	96,8	100,0	98,2	98,6
P. Vasco	96,9	96,3	97,1	95,3	96,8		94,3	94,3	92,2	92,2
La Rioja	96,3	96,5	97,6	97,8	97,8	98,1	97,8	97,5	97,2	98,3
Ceuta		100,0				117,6		100,0	100,0	115,7
Melilla	100,0	100,6	98,4	96,5	96,0	97,5	96,0	97,0	97,7	97,7
ESPAÑA	96,8	96,9	97,2	97,6	97,4	95,5	96,8	97,1	95,3	96,1

Cobertura de vacunación con la segunda dosis de vacuna triple vírica.
CCAA, 2005-2014.

CCAA	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Andalucía	81,7		96,0	92,5	87,3	85,6	94,3	88,4	93,4	95,8
Aragón	93,9	94,6	95,3	91,8	97,7	95,7	96,3	98,3	93,6	97,7
Asturias	99,2	97,5	101,0	98,0	100,0	97,1	90,1	94,8	92,9	91,8
Baleares	88,1	95,3	97,5	93,5	96,6	91,5	96,8	96,8	95,1	95,8
Canarias	91,7	95,0	95,6	95,8	92,9	92,9	95,3	94,7	96,1	96,5
Cantabria	106,1	107,7	108,1	99,0	100,4	97,7	97,4	94,4	96,3	101,7
Castilla y León	92,5	95,5	89,9	93,3	93,2	94,8	94,8	93,6	80,4	87,2
Castilla-La Mancha	95,0	95,1	93,8	91,3	91,6	93,3	94,5	92,9	90,1	90,0
Cataluña	91,6	92,0	98,0	98,7	92,1	93,0	89,0	89,2	86,2	88,5
C. Valenciana	94,7	96,4	97,4	96,3		95,3	95,4	99,4	91,7	98,4
Extremadura	96,2	88,2	97,6	93,9	94,1	89,1	76,3	72,3	91,4	91,2
Galicia	97,2	96,7	96,7	96,7		96,4	92,8	93,2	91,4	90,8
Madrid	91,7	93,1	87,3	90,5	83,5	96,7	83,8	82,7	91,3	93,5
Murcia	93,0	81,9	96,2	93,2	92,5	83,4	84,9	85,9	84,8	83,1
Navarra	95,5	85,7	93,4	98,2	91,4	93,0	99,8	92,7	93,7	95,8
P. Vasco	98,5	94,1	96,3	95,4	96,6		94,0	94,2	94,7	92,7
La Rioja	95,0	95,1	96,0	95,3	95,9	95,7	95,9	95,3	94,5	95,0
Ceuta		85,1				77,6		100,0	161,3	114,9
Melilla	94,7	90,9	92,0	92,3	85,7	80,1	83,0	89,7	87,4	85,3
ESPAÑA	91,6	93,6	95,0	94,4	90,4	92,3	91,3	90,3	90,7	93,0

14. Bibliografía

1. 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: http://msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 30 de septiembre de 2015].
2. Pumarola A. Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona. *Anales de Medicina y Cirugía*. 1973; 53: 215-234. Disponible en: <http://www.raco.cat/index.php/AnalesMedicina/article/viewFile/98815/170536> [consultado 30 septiembre 2015].
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Scientific Panel on Childhood Immunisation Schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis vaccination. ECDC Guidance. October 2008. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf [consultado 30 de septiembre de 2015].
4. Comisión de Salud Pública. Comunicación para profesionales sanitarios. Adaptación temporal del calendario común de vacunación del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adaptacion_temporal_Calendario_Vacunacion.pdf [consultado 30 de octubre de 2015].
5. Pachón del Amo I. Historia del programa de vacunación en España. En: Amela C. Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2004. Disponible en: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia1_vacunas.pdf [consultado el 9 de septiembre de 2015].
6. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/consejoInterterri/home.htm> [consultado el 24 julio 2015].
7. Acuerdo nº 174 del CISNS, 18 de diciembre de 1991. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/174.pdf> [consultado el 24 julio 2015].
8. Acuerdo nº 764 del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/764.pdf> [consultado el 9 de septiembre de 2015].
9. Calendario de vacunación recomendado. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm> [consultado el 9 de septiembre de 2015].
10. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado año 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2015.pdf> [consultado el 9 de septiembre de 2015].

11. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo número 192. Pleno 22 junio 1992. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/192.pdf> [consultado el 23 de julio de 2015].
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [consultado el 23 de julio de 2015].
13. Grupo de Trabajo MenCC 2012, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión de la pauta de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf> [consultado el 23 de julio de 2015].
14. Limia Sánchez A, Molina Olivas M. Programa y coberturas de vacunación frente a sarampión y rubeola en España. Retos para alcanzar la eliminación de ambas enfermedades. *Rev Esp Salud Pública* 2015. 89: 1-8.
15. Amela C, Pachón I, et al. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Instituto de Salud Carlos III, editor. Madrid. 2000.
16. Eliminating measles and rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2014. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/247356/Eliminating-measles-and-rubella-Framework-for-the-verification-process-in-the-WHO-European-Region.pdf?ua=1 [consultado el 23 de julio de 2015].
17. Limia A, Pachón I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Euro Surveill*. 2011;16:pii=19873.
18. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidem Rec*. 2012;87: 261-276.
19. Arteagoitia J, García M, Sáez I, Muniozguen N, González I, Dorronsoro M et al. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/vacunas_epidem/es_4330/adjuntos/seroprvalencia.pdf [consultado el 10 de septiembre de 2014].
20. Enquisa galega de seroprevalencia 2013. *Boletín epidemiológico de Galicia*. Vol. XXVI - nº 4 setembro de 2014. Disponible en http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG_XXVI_4_290914.pdf [consultado el 10 de septiembre de 2014].
21. García L, Ordobás M, Sanz J, Ramos B, García J, Cevallos C et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: IV Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid [consultado el 10 de septiembre de 2014].
22. Scheifele DW, Hepatitis A vaccines: the growing case for universal immunisation of children. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:157-64.

23. Torner N, Broner S, Martínez A, et al., Hepatitis A outbreaks: the effect of a mass vaccination programme. *J Viral Hepat.* 2011;18:e1–4.
24. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006 ;55(RR-7):1-23.
25. RENAVE. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Series temporales 2004/2013. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fdenfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-series-temporales.shtml> [consultado el 10 de septiembre de 2014].
26. Arteaga-Rodríguez A, Carrasco-Garrido P, de Andrés A, de Miguel A, Santos J, Jiménez-García R et al. Changes in the epidemiology of hepatitis A in Spain (2005–2008): trends of acute hepatitis A hospitalizations, comorbidities, and costs associated with the hospitalization. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1284-1289.
27. Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2004. Disponible en <http://www.mspsi.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [consultado el 10 de septiembre de 2014].
28. Varela Martínez MC. Situación de la hepatitis A en España. (Informe no publicado, elaborado en el año 2009).
29. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A, et al. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el período 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 406-408.
30. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Bruguera M, Salleras L et al. Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *Vaccine* 2008; 26: 1737-1341.
31. Rodríguez C, Basile L, Urbiztondo L, Borràs E, Batalla J. Vacunación antihepatitis A: ¿selectiva o universal?. *Vacunas* 2009; 10: 4-8.
32. Martínez A, Broner S, Sala M, Manzanares-Laya S, Godoy P, Planas for The Study Of The Immune Status In Health Care TW, Hepatitis A In Catalonia FT. Changes in the epidemiology of hepatitis A outbreaks 13 years after the introduction of a mass vaccination program. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 192-197.
33. Shouval D, Mikhaylov M, van Herck K. Hepatitis A vaccines – impact of universal childhood vaccination programmes. *Eur Gastroenterol Hepatol Rev* 2011; 7: 77–83.
34. Gil J, Nóbrega L, Almeida M, Mendes de Oliveira J, Lewis-Ximenez L, Hasselmann B et al. A single dose of inactivated hepatitis A vaccine promotes HAV-specific memory cellular response similar to that induced by a natural infection. *Vaccine* 2015; 33: 3813–3820.
35. Vizzotti C, Pippo T, Urueña A, Altuna J, Palópoli G, Hernández M et al. Economic analysis of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Vaccine* 2015; 33 Suppl 1: A227-32.

36. Whelan J, Sonder G, van den Hoek A. Declining incidence of hepatitis A in Amsterdam (The Netherlands), 1996–2011: Second generation migrants still an important risk group for virus importation. *Vaccine* 2013; 31: 1806– 1811.
37. Malla I. El control de la hepatitis A por vacunación en la Argentina. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2012; 72: 350-352.
38. Vizzotti C, González J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M, Cañero-Velasco M et al. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 84-88.
39. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fdenfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf> [consultado el 4 de octubre de 2015].
40. Encuesta de Seroprevalencia de Asturias 2007-2008. Dirección General de Salud Pública. Gobierno del Principado de Asturias (datos no publicados).
41. WHO position paper. Varicella and herpes zoster vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89:265–288.
42. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 132-137.
43. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; 9: 643-647.
44. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984; 310: 1409-1415.
45. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 3: S330-4.
46. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 555-561.
47. Kreth HW, Lee BW, Kosuwon P, Salazar J, Gloriani-Barzaga N, Bock HL, et al. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine (Varilrix). *Biodrugs* 2008; 22: 387-402.
48. Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: A review. *J Infect Dis* 2008; 197: S82-S9.
49. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 Doses of Varicella Vaccine in Children. *J Infect Dis* 2011; 203: 312-315.
50. Nguyen MD, Perella D, Watson B, Marin M, Renwick M, Spain CV. Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, Pennsylvania 2006. *Pediatr Infect Dis Journal* 2010; 29: 685-689.50.

51. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291: 851-855.
52. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine* 2010; 28: 686-691.
53. Mahamud A, Wiseman R, Grytdal S, Basham C, Asghar J, Dang T. Challenges in confirming a varicella outbreak in the two-dose vaccine era. *Vaccine* 2012; 30: 6935-6939.
54. García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill* 2013; 18(32): pii=20552.
55. Cenoz MG, Martínez-Artola V, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1172-1176.
56. García L, Ordobás M, Cañellas S, Gutiérrez A. Varicela en la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2010; 16: 7.
57. Servicio de Epidemiología. Red de médicos centinela de la Comunidad de Madrid, Años 2007 a 2010. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. 2011; 17: 8.
58. Servicio de Epidemiología. Morbilidad por enfermedades de declaración obligatoria. Comunidad de Madrid, 2010. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2011; 17: 11.
59. García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, Arriazu M, Ezpeleta C, Barricarte A. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill* 2013; 18(32): pii=20552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.32.20552> [consultado el 10 de septiembre de 2014].
60. García Cenoz M, Castilla J, Irisarri F, Arriazu M, Barricarte A. Impacto de la vacunación universal frente a la varicela en Navarra, 2006-2010. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34: 193-202.
61. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2013. Madrid, 2015. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Renave_informe_anual_2013.pdf [consultado 4 octubre 2015].
62. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/protocolos.shtml> [consultado 19 octubre 2015].
63. Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de Erradicación de la Poliomieltis. Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda, año 2013. Madrid, 2014. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformePFA_2013.pdf [consultado 4 octubre 2015].

64. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP ISCIII. Informe sobre la situación de la tosferina en España, 1998-2014. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fdenfermedades-prevenibles-vacunacion/Informe_Tosferina_Espana_1998_2014.pdf [consultado 4 octubre 2015].
65. Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubéola. Informe anual 2013. Madrid. Julio de 2015. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-preveniblesvacunacion/pdf_2015/Informe_anual_SAR_RUB_2013_VERSION_FINAL.pdf [consultado 4 octubre 2015].
65. Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2014. Madrid, 2015. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fdservicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacionmicrobiologica/pdf_2015/Informe_anual_2014_20150918.pdf [consultado 8 octubre 2015].
67. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. Disponible en: <http://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> [consultado el 24 julio 2015].
68. Centers for Disease Control and Prevention. Birth-18 Years & "Catch-up" Immunization Schedules. United States, 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html> [consultado el 24 julio 2015].
69. Public Health Agency of Canada. Publicly Funded Immunization Programs in Canada - Routine Schedule for Infants and Children including special programs and catch-up programs (as of March, 2015). Disponible en: <http://www.phacasc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-eng.php> y <http://www.phac-asp.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-12-eng.php#tab1> [consultado el 24 julio 2015].
70. National Immunisation Program Schedule (From 20 April 2015). Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-programschedule> [consultado el 24 julio 2015].
71. European Centre for Disease Prevention and Control. A case of diphtheria in Spain. Rapid Risk Assessment. 15 June 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/diphtheria-spain-rapid-risk-assessmentjune-2015.pdf>. [consultado en junio 2015].
72. Wagner K, White J, Crowcroft N, De Martin S, Mann G, Efstratiou A. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1519-1530.
73. World Health Organization. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines. 26-27 August 2014 Meeting. Geneva, Switzerland. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1. [consultado en junio 2015].
74. Beeler Assay G. Tdap vaccination to prevent pertussis in infants: a decision and cost-effectiveness analysis. ACIP Meeting Minutes. June 22, 2011.
75. Zamir Ch, Dahan D, Shoob H. Pertussis in infants under one year old: risk markers and vaccination status-A casecontrol study. *Vaccine* 2015; 33: 2073-2078.

76. Carlsson R, von Segebaden K, Bergström J, Kling A, Nilsson L. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998-2012; severity of disease in relation to the national vaccination programme. *Euro Surveill* 2105; 20(6): pii=21032.
77. Grupo de Trabajo Tosferina 2012 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tosferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf>[consultado mayo 2015].
78. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanidad. Generalitat Valenciana. Vacunación de las embarazadas frente a la tosferina en la Comunidad Valenciana. Diciembre 2014. Disponible en: http://portalcecova.es/output/files/VAC_EMBARAZADAS_FRENTE_TOS_FERINA_CCVV.pdf. [consultado mayo 2015].
79. Programa de vacunacions. Vacunació de les dones embarassades contra la tosferina a Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya. Gener 2014. Disponible en: http://canal-salut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vacunacions/documents/arxius/vac_tos_ferina_embarassades_170114.pdf [consultado en junio de 2015].
80. Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry N, George R, Harrison T et al. Accelerating control of pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:38-47.
81. Quinn H, Snelling T, Macartney C, McIntyre P. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014; 133: e513-e519.
82. Tiwari T, Baughman A, Clark T. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics* 2015; 135: 990-999.
83. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König C, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 162-167.
84. Miller E. Summary of evidence: Strategies to prevent early mortality. SAGE Working Group on Pertussis Vaccines. WHO SAGE meeting April 1-3, 2014. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_SAGE_April_Pertussis_Miller_Strategies.pdf?ua=1. [consultado en junio de 2015].
85. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL_4_web.pdf?ua=1. [consultado en julio de 2015].
86. Nilsson L, Lepp T, von Segebaden K, Hallander H, Gustafsson L. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalizations after one and two doses: Analyses of 10 years of pertussis surveillance. *Vaccine* 2012; 30: 3239-3247.
87. Staten Serum Institute. Whooping cough 2014. *EPI-NEWS* 2015; 18.
88. Gonfiantini M, Carloni E, Gesualdo F, Agricola E, Rizzuto E, Lannazzo S et al. Epidemiology of pertussis in Italy; disease trends over the last century. *Euro Surveill* 2014; 19(40): pii=20921.
89. Haut Conseil de la Santé Publique. Simplification du calendrier vaccinal. Rapport. 21 décembre 2012.

90. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Disponible en: http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_publicazioni_1721_allegato.pdf. [consultado en junio de 2015].
91. Woestenberg P, van Lier A, van der Maas N, Drifhout I, Oomen P, de Melker H. Delayed start of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated polio vaccination in preterm and low birth weight infants in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 190-198.
92. Confederation Suisse. Office Fédéral de la Santé Publique. Adaptation des recommandations de vaccination contre la coqueluche: pour les adolescents, les nourrissons fréquentant une structure d'accueil collectif et les femmes enceintes. *Bulletin* 9/2013.
93. Shinall M, Peters T, Zhu Y, Chen Q, Poehling K. Potential impact of acceleration of the pertussis vaccine primary series for infants. *Pediatrics* 2008; 122: 1021-1026.
94. Foxwell A, McIntyre P, Quinn H, Roper K, Clements M. Estimated impact of first vaccine dose at 6 weeks versus 8 weeks in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 161-163.
95. Muñoz F et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis immunization during pregnancy in mothers and infants. *JAMA* 2014; 311: 1760-1767.
96. Hardy-Fairbanks A, et al. Immune response in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1257-1260.
97. Ladhani Sh, Andrews N, Southern J, Jones Ch, Amirthalingam G, Waight P et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1637-1644.
98. Maertens K, Nadege Caboré R, Huygen K, Hens N, Van Damme P et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine* 2016; 34: 142-150.
99. ECDC. Shortage of acellular pertussis-containing vaccines and impact on immunization programmes in the EU/EEA. Rapid Risk Assessment. 8 October 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/vaccineshortage-rapid-risk-assessment-october-2015.pdf> [consultado el 26 de octubre de 2015].
100. FitzSimmons D, Hendrickx G, Vorsters A. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? *Vaccine* 2013; 31: 584-590.
101. Spradling Ph, Kamili S, Xing J, Drobeniuk J, Hu D, Middleman A. response to a challenge dose among young adults vaccinated for hepatitis B as infants: importance of detectable residual antibody to hepatitis B surface antigen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 529-533.
102. Bassily S, Kotkat A, Gray G, Craig Hyams K, Brown F, Zaghoul I et al. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of hepatitis B vaccine in neonates. *Am J Trop Hyg* 1995; 53: 419-422.
103. Patel D, Butler J, Feldman S, Graves G, Rhodes Ph. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1997; 131: 641-643.
104. Schillie S, Murphy T. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine* 2013; 31: 2506-2516.

105. Dentinger C, McMahon B, Butler J, Dunaway Ch, Zanis C, Bulkow L et al. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 786-792.
106. Middleman A, Baker C, Kozinetz C, Kamili S, Nguyen C, Hu J et al. Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. *Pediatrics* 2014; 133: e1500.
107. Schömberger K, Riedel Ch, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, von Kries R. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 307-313.
108. Van der Sande, McMahon B, Roznovsky L, Leroux-Roels G. Viral Hepatitis Prevention Board. Factors influencing long-term protection. *Viral Hepatitis* 2012; 20: 2.
109. Van der Sande M, Mendy M, Waight P, Doherty C, McConkey S, Hall A et al. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine* 2007; 25: 1509-1512.
110. Thollot F, Scheifele D, Pankow-Culot H, Chevart B, Leyssen M, Uliyanov L et al. A randomized study to evaluate the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* b, and meningococcal serogroup C combination vaccine administered to infants at 2, 4, and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1246-1254.
111. Faden H, Modlin J, Thoms M, McBean A, Ferdom M, Ogra P. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990; 162: 1291-1297.
112. McBean M, Thoms M, Albrecht P, Cuthie J, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 15-28.
113. Vidor E, Plotkin S. Poliovirus vaccine-inactivated. En: *Vaccines*. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
114. Bottiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 595-601.
115. Rennels M. Need for polio boosters after age two years. *Vaccine* 2009; 27: 179-181.
116. Global Polio Eradication Initiative. Planning for IPV introduction. Frequently asked questions. March 2014. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/8_Planning_for_IPV_Introduction_FAQs.pdf?ua=1. [consultado en junio de 2015].
117. Centers for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>. [consultado en junio de 2015].
118. Carlsson R, Claesson B, Selstam U, Fagerlund E, Granström M, Blondeau ch et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-*Haemophilus influenzae* type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1026-1033.

119. McVernon J, Mitchison N, Moxon R. T helper cells and efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 40-43.
120. Silfverdal A, Icardi G, Vesikari T, Flores Sh, Ngal A, Pagnoni M et al. A phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. Presented en: 33th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. May 12-16. Leipzig, Germany.
121. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b vaccination. Position Paper-July 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88: 413-428.
122. Abramson J. What are the optimal schedules for Hib vaccines for children living in different epidemiological settings. SAGE Meeting on April 2013. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/4_Hib_SAGE_Apr_2013_conclusions_J_Abramson.pdf [consultado en junio de 2015].
123. Ficha técnica Vaxelis. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160215133902/anx_133902_es.pdf [consultado el 25 febrero de 2016].
124. Jeppesen C, Snape M, Robinson H, Gossger N, John T, Voysey M et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *J Infect* 2015; 71: 43-52.
125. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter C. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 853-861.
126. Pace D, Khatami A, McKenna J, Campbell D, Attard-Montalto S, Birks J et al. Immunogenicity of reduced dose priming schedules of serogroup C meningococcal conjugate vaccine followed by booster at 12 months in infants: open label randomized controlled trial. *Br Med J* 2015; 350: h1554.
127. Findlow H, Borrow R. Is a single infant priming dose of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the United Kingdom sufficient? *Human Vaccines Immunother* 2015; 11: 1501-1506.
128. Waight P, Andrews N, Ladhani Sh, Sheppard C, Slack M, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 535-543.
129. Harboe Z, Dalby T, Weinberger D, Benfield Th, Molbak K, Slotved H et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1066-1073.
130. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 2015; 33: 359-366.
131. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals Ph. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine* 2015; 33: 2684-2689.
132. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu A, Virtanen M, Nohynek H et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish-children - A population-based study. *PLOS ONE* 2015; 10: e120290.

133. Scott P, Rutjes A, Bermetz L, Robert N, Scott S, Lourenco T et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2011; 29: 9711-9721.
134. Silfverdal A, Høgh B, Bergsaker M, Skerlikova H, Lommel P, Borys D et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: e276-e282.
135. Arvin A, Gershon A. Control of varicella. Why is a two-dose schedule necessary? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 475-476.
136. Gershon A, Arvin A, Shapiro E. Varicella vaccine. *N Eng J Med* 2007; 356: 2648-2649.
137. Chaves S, Gargiullo P, Zhang J, Civen R, Guris D, Mascola L, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Eng J Med* 2007; 356: 1121-1129.
138. Bonanni P, Gershon A, Gershon M, Kulscár A, Papaevangelou V, Rentier B, et al. primary versus secondary failure after varicella vaccination: implications for interval between 2 doses. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e305-e313.
139. Juan Ma S, Xiong Y, Jiang L, Chen Q. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine, A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2015; 33: 3636-3649.
140. Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine* 2014; 32: 645-650.
141. Haut Conseil de la santé publique. AVIS relatif à la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* b, et l'hépatite B des prématurés. 22 mai 2015.
142. Omeñaca F, García Sicilia J, García Corbeira, Boceta R, Romero A, López G, et al. Response to preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005; 116: 1292-1298.
143. Omeñaca F, García Sicilia J, Boceta R, Sistiaga Hernando A, García Corbeira P. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 824-829.
144. Berger J, Carrillo J, Shanley T, Wessel D, Clark A, Holubkov R, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 356-365.
145. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, BATTERY J, Reynolds G, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 339-345.
146. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87: 336-338.
147. Bonanni P, Pesavento G, Bechini A, Tiscione E, Mannelli F, Benucci C, et al. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 2003; 21: 685-691.

148. Adenyi-Jones S, Faden H, Ferdon M, Kwong M, Ogra P. Systemic and local immune responses to enhanced potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr* 1992; 120: 686-689.
149. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 525-529.
150. Martínón Torres F, Czajka H, Center K, Wysocki J, Majda-Stanislawski E, Omeñaca F, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm versus term infants. *Pediatrics* 2015; 133: e876-e886.
151. Omeñaca F, Merino J, Tejedor J, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2011; 128: e290.
152. Esposito S, Corbellini B, Bosis S, Pagni L, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of meningococcal C CRM197 conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre-ad full-term infants. *Vaccine* 2007; 25: 4889-4894.
153. Esposito S, Pagni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre-and full-term infants. *Vaccine* 2005; 23: 1703-1708.
154. Mast E, Margolis H, Fiore A, Brink E, Goldstein S, Wang S, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54 (RR-16).
155. Stevens CE, Toy P, Tong M, Taylor P, Vyas G, Nair P, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA*. 1985;253:1740-5.
156. Boletín Epidemiológico de Galicia (BEG), 2015. Vol. XXVII, nº 4. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saudepublica/Documents/3149/BEG%20XXVII-4.pdf> [consultado el 14 de octubre de 2015].
157. Recomendaciones de vacunación en España. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasEspana.htm> [consultado el 30 de septiembre de 2015].
158. World Health Organization. Vaccine Position papers. Disponibles en: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/> [consultado el 30 de septiembre de 2015].
159. WHO position paper. Diphtheria vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*. 2006; 81: 21-32.
160. WHO position paper. Tetanus vaccine. *Wkly Epidemiol Record*. 2006; 81, 197-208.
161. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización de 2009. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf [consultado el 9 de septiembre de 2015].

162. Grupo de Trabajo tosferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tosferina en España: vacunación en el embarazo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adenda_TosFerinaEmbarazo.pdf [consultado el 9 de septiembre de 2015].
163. WHO position paper. Pertussis vaccine. Wkly Epidemiol Rec. 2015; 90, 433-460.
164. WHO position paper. Conjugate Hib vaccine. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88, 413-428.
165. WHO position paper. Polio vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2014; 89, 73-92
166. WHO Regional Office for Europe. 14th meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on Immunization (ETAGE). Copenhagen, Denmark, 8-9 October 2014. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/mediacentre/events/events/2014/10/14th-meeting-of-the-european-technical-advisory-group-of-experts-on-immunization> [consultado el 11 de septiembre de 2015].
167. VARICELA. Epidemiología y Situación Actual. Vacunas: Características y Eficacia/Efectividad. Recomendaciones de Vacunación y sus implicaciones en Salud Pública. Mayo 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VARICELA1.pdf> [consultado el 30 septiembre 2015].
168. WHO position paper. Varicella and herpes zoster vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2014; 89: 265-288. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1> [consultado el 30 de septiembre de 2015].
169. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. 2007. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VPH_2007.pdf [consultado el 30 septiembre 2015].
170. Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf> [consultado el 30 septiembre 2015].
171. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014-Recommendations. Vaccine. 2015;33 4383-4384.
172. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugadaheptavalente. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/neumo.pdf> [consultado el 30 septiembre 2015].
173. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado el 30 septiembre 2015].

174. Santos JI. Verificación de la eliminación del sarampión y la rubéola en la Región Europea de la OMS: el caso de España. Jose Ignacio Santos. Rev Esp Salud Pública 2015. 89: 353-355.
175. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [consultado el 2 octubre 2015].
176. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Engerix- B Junior 10 microgramos/0,5 ml. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [consultado el 30 septiembre 2015].
177. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. HBVAXPRO 5µg/0,5ml. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=01183024> [consultado el 2 octubre 2015].
178. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Pentavac. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=62483> [consultado el 2 octubre 2015].
179. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Infanrix IPV-Hib. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=62827> [consultado el 2 octubre 2015].
180. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Boostrix. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=63684> [consultado el 2 octubre 2015].
181. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Triaxis. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=71870> [consultado el 2 octubre 2015].
182. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Infanrix hexa. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=INFANRIX%> [consultado el 2 octubre 2015].
183. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Hexyon. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=hexyon> [consultado el 2 octubre 2015].
184. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Diftavax. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=61025> [consultado el 2 octubre 2015].
185. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Ditanrix adulto. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=60548> [consultado el 2 octubre 2015].
186. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Ditebooster. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=68579> [consultado el 2 octubre 2015].
187. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Prevenar 13. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=09590002> [consultado el 2 octubre 2015].

188. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Synflorix. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=SYNFLORIX> [consultado el 2 octubre 2015].
189. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Meningitec. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=69333> [consultado el 2 octubre 2015].
190. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Menjugate kit. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=menjugate%20kit> [consultado el 2 octubre 2015].
191. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Neisvac-C. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=64096> [consultado el 2 octubre 2015].
192. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Varilrix. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=61671> [consultado el 2 octubre 2015].
193. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Varivax. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=65709> [consultado el 2 octubre 2015].
194. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. M-M-RVAXPRO. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=06337011> [consultado el 2 octubre 2015].
195. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Priorix. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=62314> [consultado el 2 octubre 2015].
196. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Proquad. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&numDefinitivo=05323010> [consultado el 2 octubre 2015].
197. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Cervarix. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=CERVARIX> [consultado el 2 octubre 2015].
198. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Gardasil. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=GARDASIL> [consultado el 2 octubre 2015].
198. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Gardasil 9. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=1151007002> [consultado el 2 octubre 2015].
200. Hamid A, Guay M, Lemaire J. Impact des injections multiples sur l'observance du calendrier de vaccination et opinions des parents en Montérégie. *The Canadian Journal of Public Health* 2010.101(1): 20-4.
201. Healy CM, Montesinos DP, Middleman AB. Parent and provider perspectives on immunization: are providers overestimating parental concerns?. *Vaccine* 2014; 32 (5): 579-584.

202. Lungarde K, Blaizeau F, Auger-Aubin I, Floret D, Gilberg S, Jestin C, et al. How French physicians manage with a future change in the primary vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis? A qualitative study with focus groups. *BMC Fam Pract* 2013; 14: 85.
203. Institut de Veille Sanitaire. Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche à l'âge de 9 mois, France, 2006-2013. Disponible en <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-aprevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphterie-tetanos-poliomyelite-coqueluche> [consultado el 13 de octubre de 2015].
204. Rigo Medrano M, Mendoza-García J, Gimeno-Gascón A, Roda-Ramón J, Cremades-Bernabeu I, Antequera-Rodríguez P et al. Vacunas acelulares (DTPa/dTpa) contra la tosferina: duración de la protección. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2016 ;34 :23-28.
205. 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. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf> [consultado el 10 diciembre 2015].
206. Grupo de Trabajo “uso de 4CMenB en situaciones especiales”. Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones y Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf [consultado el 10 diciembre 2015].



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

www.mssi.gob.es