

Valoración de la utilización de la vacuna Hexyon en el calendario de vacunación

Noviembre de 2014

Valoración de la utilización de la vacuna Hexyon en el calendario de vacunación

Grupo de Trabajo
Hexavalentes 2014,
de la Ponencia de Programas
y Registro de Vacunaciones

Noviembre de 2014

SANIDAD 2015

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Grupo de Trabajo Hexavalentes 2014:

Aurora Limia Sánchez y Soledad Cañellas Llabrés (personal externo Tragsatec). *Área de Programas de Vacunación. SG Promoción de la Salud y Epidemiología. MSSSI.*

Flora Martínez Pecino. *Andalucía.*

Amós José García Rojas. *Canarias.*

Antonio Portero Alonso. *C. Valenciana.*

Elena Rego Romero. *Galicia.*

Jaime Jesús Pérez Martín. *Murcia.*

Rosa Cano Portero y Macarena Rodrigo Estepa. *Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII.*

Francisco Salmerón García, Susana López Hernández y Ana Sagredo. *AEMPS, MSSSI.*

Otras personas que han colaborado: Laura Sánchez-Cambronero Cejudo (*MSSSI*); Agustín Portela Moreira y Marta Soler Soneira (*AEMPS, MSSSI*)

Coordinación del Grupo de Trabajo y del informe: Aurora Limia Sánchez

Revisión y aprobación de la propuesta:

Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones: 17 diciembre 2014

Aprobación por la Comisión de Salud Pública el día 16 de junio de 2015.

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

Referencia sugerida de este documento:

Grupo de trabajo hexavalentes 2014 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. *Valoración de la utilización de la vacuna Hexyon en el calendario de vacunación.* Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

CENTRO DE PUBLICACIONES

PASEO DEL PRADO, 18. 28014 Madrid

NIPO: 680-15-171-X

El copyright y otros derechos de propiedad intelectual de este documento pertenecen al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Se autoriza a las organizaciones de atención sanitaria a reproducirlo total o parcialmente para uso no comercial, siempre que se cite el nombre completo del documento, año e institución.

Catálogo general de publicaciones oficiales

<http://publicacionesoficiales.boe.es>

Valoración de la utilización de la vacuna Hexyon en el calendario de vacunación

Grupo de Trabajo
Hexavalentes 2014,
de la Ponencia de Programas
y Registro de Vacunaciones

Noviembre de 2014



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Índice

Acrónimos utilizados	9
Resumen ejecutivo	11
Executive summary	13
1. Introducción	15
2. Justificación	17
3. Material y métodos	19
4. Características de las vacunas hexavalentes	21
4.1. Composición, presentación, indicaciones y posología	21
4.2. Eficacia y efectividad	23
4.3. Compatibilidad con otras vacunas	30
4.4. Seguridad de las vacunas hexavalentes	31
4.5. Resumen características de las vacunas hexavalentes	35
5. Vacunas hexavalentes y protección frente a hepatitis B	37
5.1. Vacunación frente a hepatitis B en España	37
5.2. Situación epidemiológica y evolución de la HB en España y en países de nuestro entorno	38
5.3. Protección a largo plazo. Experiencia en otros países	45
5.4. Resumen vacunas hexavalentes y protección frente a HB	54
6. Vacunas hexavalentes y protección frente a tos ferina	57
6.1. Protección en niños menores de 2 años de edad	57
6.2. Impacto de vacunas con diferentes componentes en el control de la enfermedad	59
6.3. Resumen vacunas hexavalentes y protección frente a tos ferina	63
7. Calendarios de vacunación en España y en países de nuestro entorno	65
7.1. Calendario de vacunación en países de la UE y EEE	65
7.2. Calendario de vacunación en España	66
7.3. Resumen calendarios de vacunación	68
8. Vacunas hexavalentes. Implicaciones en los programas de vacunación	69
8.1. Implicaciones relacionadas con la posología	69
8.2. Utilización en grupos especiales de población	70
8.3. Compatibilidad con otras vacunas	71

8.4.	Intercambiabilidad de las vacunas hexavalentes	72
8.5.	Otros aspectos a considerar	72
8.6.	Resumen de implicaciones en los programas de vacunación	73
9.	Conclusiones	75
10.	Anexos	77
11.	Bibliografía	83

Acrónimos utilizados

Vacunas y enfermedades

Ag HBe	Antígeno e del VHB
Ag HBs	Antígeno de superficie del VHB
Anti-HBc	Anticuerpos frente al antígeno core del VHB
Anti-HBs	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB
BCG	Vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (tuberculosis)
D	Difteria
dTpa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular con baja carga
DTPa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular de alta carga o infantil
DTP-HB	Vacuna combinada frente a difteria, tétanos, tos ferina y hepatitis B
DTPc	Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina de célula completa
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
Pc	Componente de vacuna frente a tos ferina de célula completa
Pa	Componente/s de vacuna frente a tos ferina acelular
PV	Poliovirus
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
T	Componente de vacuna frente a tétanos
VHB	Virus de la hepatitis B
VPI	Vacuna de poliovirus inactivada
VPO	Vacuna de poliovirus oral

Otros

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
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
CPPA	Cambio porcentual promedio anual
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>)
EPAR	Informe público de evaluación (<i>Evaluation Public Assessment Report</i>)
EPI	Programa Extendido de Vacunación (<i>Expanded Program on Immunization</i>)
GMTs	Títulos medios de anticuerpos (<i>Geometric mean titers</i>)
INE	Instituto Nacional de Estadística
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
mUI/ml	Miliunidades internacionales/mililitro
OMS	Organización Mundial de la Salud
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SAGE	Grupo Asesor de Vacunas de la OMS (<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>)
SIV	Sistema de Información Vacunal de la C. Valenciana
UE	Unión Europea

Resumen ejecutivo

La disponibilidad reciente de una nueva vacuna hexavalente hace necesaria la valoración técnica de su utilización en el calendario de vacunación.

En este documento se revisan las características de las dos vacunas hexavalentes actualmente disponibles en España (Infanrix hexa y Hexyon) y de los aspectos que según juicio técnico se han considerados prioritarios: protección frente a hepatitis B (HB) y protección frente a tos ferina.

Ambas vacunas hexavalentes presentan buena eficacia en términos de inmunogenicidad, sin embargo presentan diferencias en cuanto a la posología recomendada en sus fichas técnicas. En primovacunación Infanrix hexa se puede utilizar con esquemas de 2 ó 3 dosis mientras que Hexyon solo se ha estudiado con 3 dosis. En vacunación de recuerdo Infanrix hexa requiere una dosis frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y Hexyon frente a Hib y HB (en caso de no haber administrado una dosis extra al nacimiento). El perfil de seguridad de ambas vacunas es similar pero hay diferencias en la disponibilidad de estudios sobre compatibilidad con otras vacunas de calendario.

La HB presenta una tendencia descendente en España, más acusada desde que se introdujeron los programas de vacunación y en las cohortes vacunadas. La vacunación correcta frente a HB en la infancia (<24 meses de edad) proporciona una adecuada protección frente a la enfermedad a largo plazo. Por lo tanto, no es necesaria la administración de dosis de recuerdo en personas inmunocompetentes. Se debe continuar el seguimiento para asegurar que la protección conferida es de por vida.

La vacunación frente a tos ferina con vacunas acelulares posee una eficacia inicial más baja, una pérdida de la inmunidad más rápida y posiblemente un menor impacto sobre la transmisión que las vacunas de células enteras. La información disponible en el momento actual sobre la eficacia de las vacunas acelulares frente a tos ferina sugiere que las vacunas con 3 o más componentes ofrecen mejor protección que las de 1 ó 2 componentes. No hay evidencia suficiente para afirmar que existe diferencia clínicamente relevante en función de la presencia o ausencia de pertactina en vacunas con tres o dos componentes, respectivamente.

La disponibilidad de vacuna Hexyon supone una alternativa a la vacuna Infanrix hexa ampliamente utilizada en España. La pauta de administración de la vacuna Hexyon no coincide con la del calendario común de vacunación infantil acordado actualmente por el CISNS. Por esta razón, deberá tenerse en cuenta que su utilización requerirá ajustes en el calendario, fundamentalmente por la necesidad de administración de una dosis adicional frente a HB, así como la necesidad de abordar aspectos logísticos, de evaluación y de comunicación para el buen funcionamiento del programa de vacunación.

Executive Summary

The recent availability of a new hexavalent vaccine requires the technical evaluation of its use in the immunization schedule.

The characteristics of both currently available hexavalent vaccines (Infanrix hexa and Hexyon) and aspects considered priorities from the technical point of view (protection against both hepatitis B –HB- and pertussis) are reviewed in this document.

Both hexavalent vaccines show good efficacy in terms of immunogenicity. However, posology recommended differs for both vaccines on their summary of product characteristics (SPC). Infanrix hexa can be used in a scheme of 2 or 3 doses in primary vaccination and Hexyon has only been studied in a 3 dose scheme. In addition, Infanrix hexa requires booster vaccination against *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and Hexyon requires booster vaccination against Hib and HB (if an extra dose after birth has not been administered). Safety profile is similar for both vaccines but there are some differences in the compatibility studies with other vaccines included in the immunization program.

HB disease shows a downward trend in Spain. This trend is sharper since the introduction of the vaccine into the immunization program. Correct immunization against HB during infancy (<24 months of age) provides adequate protection against illness in the long-term. Therefore, it is not necessary to administrate a booster dose in immunocompetent individuals. Monitoring is important to ensure the lifelong protection.

Vaccination against pertussis with acellular vaccines has lower initial efficacy, faster loss of immunity and possibly minor impact on transmission than whole cell vaccines. The available efficacy data suggest better results for multicomponent acellular vaccines over one- and two- component vaccines. There is not enough evidence to show a clinically relevant difference between three- or two- component vaccines with or without pertactin.

The recent availability of Hexyon can be used as an option to Infanrix hexa which is widely used in Spain. However, the administration scheme of this vaccine does not agree with the schedule currently approved by the Interterritorial Council, mainly due to the need of an additional dose against HB, and logistic, evaluation and communication aspects need to be addressed for the proper performance of the immunization program.

1. Introducción

La vacunación es la estrategia de salud pública más efectiva para la prevención de algunas enfermedades infecciosas importantes en la infancia. En la actualidad, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) recomienda la vacunación sistemática para prevenir 12 enfermedades entre el nacimiento y los 14 años de edad. En los menores de 24 meses se administran varias dosis de vacunas para prevenir 10 enfermedades siguiendo el calendario de vacunación establecido.

La administración conjunta de varios antígenos en una única preparación mediante vacunas combinadas ha simplificado enormemente la administración de vacunas en la infancia. Las vacunas hexavalentes combinan antígenos frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B (HB), poliomielitis y enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

En este informe se repasan las características de las vacunas hexavalentes disponibles en la actualidad y su utilización en el marco del calendario común de vacunación infantil.

2. Justificación

En España se ha utilizado ampliamente la vacuna hexavalente que estaba disponible en el mercado, Infanrix hexa de la compañía farmacéutica Glaxosmithkline, S.A, siguiendo el calendario de vacunación recomendado. La reciente disponibilidad de otra vacuna hexavalente, Hexyon de la compañía farmacéutica Sanofi Pasteur MSD, hace necesaria una evaluación técnica y científica por parte de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones (en adelante, Ponencia de Vacunas) con la finalidad de valorar su utilización sistemática a nivel poblacional.

Es importante señalar que actualmente se está evaluando en la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) otra nueva vacuna hexavalente.

El **objetivo** de este informe es la evaluación técnica de la vacuna Hexyon para su utilización en el calendario de vacunación actual.

3. Material y métodos

La evaluación de una vacuna combinada para su utilización en salud pública requiere un abordaje muy complejo puesto que implica la evaluación independiente de cada uno de los componentes incluidos en dicha vacuna. Desde el punto de vista técnico, teniendo en cuenta la amplia experiencia existente con una vacuna hexavalente en España y el plazo concedido para llevar a cabo la evaluación, el grupo de trabajo ha optado por centrar el estudio sobre los aspectos más relevantes: revisión de las vacunas hexavalentes disponibles y análisis detallado de los componentes de la vacuna frente a HB y frente a tos ferina.

Se han revisado las fichas técnicas autorizadas y los informes públicos de evaluación (*evaluation public assessment report*, EPAR) de Infanrix hexa, Hexavac y Hexyon. Estos documentos están disponibles en las páginas web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹ y de la EMA². Adicionalmente, se han realizado búsquedas bibliográficas para localizar los estudios publicados en los últimos años.

Teniendo en cuenta que en el seno de la Ponencia de Vacunas no se ha realizado recientemente un análisis específico sobre la vacunación frente a HB que incluya un análisis de la situación epidemiológica de la HB en España, se ha considerado incluir en este documento (apartado 5.1). Para ello, se ha realizado un resumen del análisis de la información epidemiológica disponible en la base de datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)³. Para evaluar la protección de las vacunas hexavalentes frente a HB se ha resumido la evidencia actual sobre la protección a largo plazo, con especial atención al impacto sobre la enfermedad cuando el programa se administra en la infancia (apartado 5.3). Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, EMBASE y *The Cochrane Library Plus*. En el anexo 1 se detallan los términos de búsqueda utilizados y los criterios de selección.

En cuanto a la protección frente a tos ferina, se ha resumido la evidencia de la protección de niños menores de 24 meses de edad con las vacunas actualmente disponibles que se ha evaluado recientemente por parte de la Ponencia de Vacunas (apartado 6.1). Además, se ha revisado el impacto utilizando vacunas acelulares con diferente número de componentes. Para ello, se realizó inicialmente una exploración localizando dos revisiones sistemáticas y posteriormente se reprodujo la revisión sistemática realizada en una de ellas porque aunque su objetivo era más amplio, se aproximaba a nuestra pregunta, ampliándola hasta el momento actual (apartado 6.2). Los detalles metodológicos utilizados están disponibles en el anexo 2.

Se ha realizado una descripción del calendario de vacunación de los países de la Unión Europea (UE) y del Espacio Económico Europeo

(EEE). 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*⁴) sobre la vacunación incluyendo vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular de alta carga (DTPa), vacuna de poliovirus inactivada (VPI), Hib y HB en menores de 24 meses de edad (apartado 7.1).

4. Características de las vacunas hexavalentes

En octubre del año 2000, se autorizaron en la UE las dos primeras vacunas hexavalentes, Hexavac⁵, de la compañía farmacéutica Sanofi Pasteur MSD, e Infanrix hexa⁶, de la compañía farmacéutica Glaxosmithkline, S.A. En septiembre del año 2005, la compañía farmacéutica retiró la comercialización de la vacuna Hexavac tras la recomendación de suspensión de la autorización de comercialización realizada por la EMA debido a la baja inmunogenicidad a largo plazo mostrada por el componente frente a HB. Esta baja inmunogenicidad se suponía debida a la variabilidad en el proceso de producción del componente frente a HB⁷.

Desde entonces, la única vacuna disponible para la prevención simultánea de las seis enfermedades ha sido Infanrix hexa, que se ha utilizado ampliamente en España.

En mayo de 2013, se autorizó la vacuna Hexyon⁸, de la compañía farmacéutica Sanofi Pasteur MSD, comercializándose a finales de ese mismo año en España.

4.1. Composición, presentación, indicaciones y posología

A. *Limia y F. Salmerón*

Las vacunas hexavalentes disponibles actualmente presentan antígenos frente a seis enfermedades: difteria (D), tétanos (T), tos ferina (Pa), HB, poliomiелitis (VPI, vacuna inactivada frente a poliovirus 1, 2 y 3) e infección invasora por Hib.

La composición de las vacunas hexavalentes, incluyendo la antigua Hexavac, se muestra en la tabla 1. La vacuna Hexyon es muy similar a su antecesora Hexavac, con la diferencia de que en Hexyon se ha producido el antígeno de superficie de HB (Ag HBs) en una levadura diferente (*Hansenula polymorpha*) y se ha incluido el doble de cantidad de este antígeno en la vacuna combinada final. Comparado con Infanrix hexa, Hexyon incluye al menos 20 UI de toxoide diftérico (Infanrix hexa incluye al menos 30 UI) y dos antígenos frente a tos ferina, mientras que Infanrix hexa incluye un antígeno más (pertactina) frente a esta enfermedad.

En su presentación, Infanrix hexa contiene una parte como polvo liofilizado (componente Hib) y otra parte como suspensión (con el resto de componentes) para reconstituir en una suspensión inyectable en jeringa

Tabla 1. Composición de las vacunas hexavalentes (cantidad por dosis, 0,5 ml)

Composición	INFANRIX HEXA GlaxoSmithKline, S.A	IHEXYON Sanofi Pasteur MSD SNC	HEXAVAC Sanofi Pasteur MSD SNC
Toxoide diftérico	No menos de 30UI	No menos de 20UI	No menos de 20UI
Toxoide tetánico	TNo menos de 40UI	TNo menos de 40UI	TNo menos de 40UI
Ags <i>Bordetella pertussis</i>:			
Toxoide pertúsico	25µg	25µg	25µg
Hemaglutinina filamentosa	25µg	25µg	25µg
Pertactina	8µg	-	-
Virus polio (inactivados):			
tipo 1 (cepa Mahoney)	40U de ag D	40U de ag D	40U de ag D
tipo 2 (cepa MEF-1)	8U de ag D	8U de ag D	8U de ag D
tipo 3 (cepa Saukett)	32U de ag D	32U de ag D	32U de ag D
Ag HBs	10µg	10µg	15µg
PRP de Hib	12µg	12µg	12µg
Conjugado con TT	≈25µg	22-36µg	24µg

Ag/s: antígeno/s; Ag HBs: antígeno de superficie de virus de hepatitis B; PRP de Hib: polirribosil ribitol fosfato de *Haemophilus influenzae* tipo b; TT: toxoide tetánico.
Elaboración propia a partir de las fichas técnicas de las vacunas^{9,10,11}.

pre-cargada. Hexyon se presenta como suspensión inyectable en jeringa pre-cargada. Ambas vacunas se administran vía intramuscular.

En la tabla 2 se muestran el grupo de edad que figura en las indicaciones y la posología de las dos vacunas hexavalentes actualmente disponibles en España. Cuando en vacunación primaria se utiliza una dosis de HB en el momento del nacimiento, ambas vacunas hexavalentes pueden utilizarse para completar la pauta de vacunación frente a HB, considerando las recomendaciones de vacunación establecidas en el calendario de vacunación y también la posología de la vacuna hexavalente utilizada.

En cuanto a la vacunación de recuerdo, tras haber utilizado en primovacunación la vacuna Infanrix hexa (2 ó 3 dosis) es necesario administrar una dosis de recuerdo frente a D, T, Pa, VPI y Hib (vacuna pentavalente). En caso de haber utilizado Hexyon en la primovacunación (3 dosis), y en ausencia de vacunación frente a HB al nacimiento, es necesario administrar una dosis de recuerdo que incluya además vacuna frente a HB (vacuna hexavalente o vacuna pentavalente más vacuna monovalente frente a HB).

Tabla 2. Grupo de edad y posología de las vacunas hexavalentes disponibles en España

	INFANRIX HEXA GlaxoSmithKline, S.A	HEXYON Sanofi Pasteur MSD SNC
Grupo de edad	Hasta 36 m de edad	6 sem – 24 m de edad
Vacunación primaria^a	2d (3, 5 m) ó 3d (2, 3, 4 m; 3, 4, 5 m ó 2, 4, 6 m)	3d (2, 3, 4 m; 3, 4, 5 m ó 2, 4, 6 m) ^b
Si vacunación HB al nacimiento	Completar pauta	Completar pauta
Vacunación de recuerdo	<u>Tras 2d:</u> 1d al menos 6m tras última dosis de primovacuna (11-13m) <u>Tras 3d:</u> 1d al menos 6m tras última dosis de primovacuna (18m) ^c	1d al menos 6m tras la última dosis de primovacuna

d: dosis; **m:** meses; **HB:** hepatitis B.

a. Ambas vacunas pueden utilizarse con pauta 6, 10 y 14 semanas (según recomendación del Programa Extendido de Vacunación de la OMS).

b. No se han realizado ensayos clínicos con pauta de 2 dosis como primovacuna.

c. Como mínimo, administrar una dosis una dosis de vacuna conjugada frente a Hib.

Elaboración propia a partir de las fichas técnicas de las vacunas^{9,10}.

4.2. Eficacia y efectividad

F. Salmerón, S. López y A. Sagredo

Las vacunas Infanrix hexa y Hexyon se autorizaron por un procedimiento centralizado europeo. Ninguna de estas vacunas presenta estudios de eficacia clínica, sino que la autorización se basó en la evaluación de la inmunogenicidad en diferentes ensayos clínicos y en la extrapolación de estudios de eficacia previos realizados con vacunas que compartían algunos antígenos.

Hasta el momento actual únicamente se dispone de datos de efectividad de Infanrix hexa. No hay información disponible sobre la efectividad de la vacuna Hexyon, pero estos estudios figuran como uno de los compromisos postautorización requeridos a la compañía por la agencia reguladora (EMA).

4.2.1. Infanrix Hexa

La autorización de esta vacuna se basó en la evaluación de 9 ensayos clínicos que cubren los diferentes esquemas de primovacuna. En total se vacunó a 3.145 recién nacidos mayores de 6 semanas, incluyendo además, en 5 de los estudios, Infanrix hexa como dosis de recuerdo. Adicionalmente, se presentaron datos de 3 estudios en los que, independientemente de la vacuna utilizada en primovacuna, se utilizó Infanrix hexa como dosis de recuerdo.

Eficacia de Infanrix Hexa

No se han realizado estudios de eficacia con la vacuna Infanrix hexa. Todos los estudios se han basado en evaluar la inmunogenicidad según los diferentes parámetros subrogados de protección establecidos.

No obstante se dispone de datos de eficacia con la vacuna de tres antígenos, Infanrix (DTPa). Puesto que la composición antigénica frente a tos ferina en Infanrix hexa es la misma que en Infanrix, se espera que la eficacia protectora de la vacuna frente a la enfermedad sea equivalente.

La **eficacia frente a tos ferina** se estudió con la vacuna Infanrix en dos estudios de eficacia realizados en Alemania e Italia. En el primero de ellos, tras la serie de primovacunación con tres dosis (pauta 3, 4, 5 meses), se demostró la protección clínica frente a tos ferina, mostrando una eficacia del 88,7% en un estudio de exposición en el ámbito familiar⁹. En el estudio realizado en Italia, se demostró una eficacia del 84% frente a tos ferina durante 60 meses después de completar la serie primaria de vacunación con pauta de vacunación 2, 4, 6 meses, sin la administración de dosis de recuerdo¹².

Con una pauta de vacunación de dos dosis (3, 5 meses) y una dosis recuerdo a los 12 meses, los resultados de seguimiento a largo plazo llevado a cabo en Suecia demostraron que las vacunas que contienen Pa son eficaces¹³. Sin embargo, se observó que la protección frente a la tos ferina sería de unos 7-8 años. Por ello se consideró incluir en la ficha técnica la necesidad de administrar una segunda dosis de recuerdo frente a tos ferina a los 5-7 años en niños previamente vacunados siguiendo la pauta 3, 5 y 12 meses^{10,14}.

Inmunogenicidad de Infanrix hexa

Infanrix hexa se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos comparándola con otras vacunas combinadas, tanto con el componente de vacuna frente a tos ferina de célula completa (Pc) como con Pa (DTPc-VPI/Hib o DTPa-VPI-Hib).

La concentración de anticuerpos frente a D, T, Hib, HB, y Poliovirus (PV) 1, 2 y 3, obtenida un mes después de la primovacunación con dos o tres dosis y/o dosis recuerdo, se considera seroprotectora si es superior al parámetro subrogado de protección establecido en cada caso. En el caso de tos ferina, donde no está establecido un parámetro subrogado de protección, se ha considerado que la vacuna Infanrix hexa protege frente a la enfermedad cuando se produce un incremento tras la vacunación de 5 veces el título de anticuerpos basal (antes de comenzar la vacunación) para los tres componentes antigénicos frente a tos ferina incluidos en la vacuna.

La vacuna Infanrix hexa induce una respuesta inmunológica igual o superior a la del comparador para cada uno de los componentes.

Los resultados obtenidos para cada uno de los componentes de la vacuna siguiendo distintos esquemas de vacunación en la serie de primovacuna con un pauta de dos dosis (3 y 5 meses de edad) o tres dosis (2, 3, 4 meses; 2, 4, 6 meses; 3, 4, 5 meses) o el programa extendido de vacunación (*Extended Program on Immunization*, EPI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6, 10 y 14 semanas de edad) se muestran en la ficha técnica de Infanrix hexa⁹.

- Un mes después de completar la pauta de primovacuna con cualquiera de los esquemas, $\geq 98,0\%$ de los sujetos presentó anticuerpos seroprotectores frente a D y T, $\geq 96,8\%$ frente a HB, $\geq 95,7\%$ frente a PV 1, 2 y 3. Más de un 91,7% de los sujetos alcanzaron títulos protectores frente a Hib y $\geq 98,9\%$ frente a los tres componentes de tos ferina.
- Según el esquema de primovacuna utilizado se obtuvo una mejor respuesta cuando la primera dosis se administraba más tarde en la infancia y cuanto mayor fuera el intervalo entre las dosis⁷.
- Un mes después de la dosis de recuerdo en el segundo año de vida, $\geq 99,9\%$ de los sujetos presentó anticuerpos seroprotectores frente a D y T, $\geq 98,4\%$ frente a HB, $\geq 99,2\%$ frente a PV 1, 2 y 3, $\geq 99,6\%$ frente a Hib, y $\geq 99,2\%$ frente a los tres componentes de tos ferina⁹.

Inmunogenicidad frente a Hib

Analizando los diferentes ensayos clínicos presentados para la autorización de esta vacuna se observó que entre un 93,5% - 100% de los sujetos presentaban una concentración de anticuerpos seroprotectores frente a Hib, pero los títulos medios de anticuerpos (GMTs) obtenidos oscilaban entre 1,52- 3,53 $\mu\text{g/ml}$. Estos valores eran inferiores a los obtenidos con el componente Hib por separado, pero similares a los que se observaban con otras vacunas combinadas acelulares (DTPa/Hib y DTPa-VPI/Hib)⁸. Este fenómeno ya ha sido descrito en otras vacunas DTPa combinadas y parece deberse a la interferencia producida por Pa sobre el antígeno de Hib^{16,17}. Se ha demostrado que este hecho no parece tener una importancia clínica relevante¹⁵.

Inmunogenicidad frente a HB

Con una pauta de primovacuna de tres dosis con el esquema 2, 4, 6 meses se obtuvieron títulos ≥ 10 mIU/ml en el 98,9% de los sujetos. Después de completar la pauta con una dosis recuerdo, el 98,4% de los sujetos obtuvieron títulos ≥ 10 mIU/ml.

Se demostró que los anticuerpos protectores frente a HB persisten durante al menos 3,5 años en más del 90% de los niños a los que se les administraron 4 dosis de Infanrix hexa. Los niveles de anticuerpos no fueron diferentes a los observados en una cohorte paralela a la que se administraron cuatro dosis de vacuna HB monovalente⁹.

En la pauta de primovacunación con dos dosis (3 y 5 meses), los datos de un ensayo clínico mostraron que la respuesta frente a cada componente de Infanrix hexa era no inferior con respecto a la del comparador. En el caso de HB, en Infanrix hexa se observó una tasa de seroprotección superior respecto a la vacuna monovalente utilizada como comparador (96,5 % *versus* 82,6%) y mayores valores de GMTs respectivamente (582 *vs* 82 mUI/ml)¹⁵.

En un estudio de administración de la pauta EPI (6, 10, 14 semanas de edad) se comparó la respuesta frente a HB al añadir o no una dosis de vacuna HB monovalente al nacer. Se observó que el 77,7% de los sujetos que habían recibido sólo 3 dosis de primovacunación con Infanrix hexa tuvieron títulos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, en comparación con el 98,5% de los sujetos que habían recibido adicionalmente una dosis de vacuna de HB al nacer. Los resultados de este estudio quedaron reflejados en la posología de la ficha técnica donde se indica la necesidad de administrar una dosis de vacuna frente a HB al nacer cuando se utiliza esta pauta de primovacunación⁹.

Efectividad y vigilancia de inmunogenicidad post-comercialización de Infanrix hexa

Se investigó la efectividad de Infanrix hexa frente a Hib en un amplio estudio de vigilancia postcomercialización llevado a cabo en Alemania. Durante un periodo de seguimiento de 7 años la efectividad del componente Hib de dos vacunas hexavalentes, siendo una de ellas Infanrix hexa, fue del 90,4% para una serie completa de primovacunación y del 100% para una serie completa de primovacunación más una dosis de recuerdo a los 5 años y del 89,6% y 100% tras los 7 años (independientemente de la vacuna frente a Hib utilizada en primovacunación en ambos casos)¹⁸.

Adicionalmente, los resultados de la vigilancia nacional de rutina en Italia muestran que Infanrix hexa es efectiva en el control de la enfermedad por Hib en niños cuando la vacuna se administra según la pauta de primovacunación a los 3 y 5 meses, junto con una dosis de recuerdo a los 11 meses aproximadamente. Durante un periodo de 6 años que comenzó en 2006, en el que Infanrix hexa fue la principal vacuna utilizada que contenía Hib con una cobertura de vacunación superior al 95%, la enfermedad invasora por Hib permanecía bien controlada, notificándose cuatro casos confirmados de Hib en niños menores de 5 años de edad¹⁹.

Con respecto a la inmunogenicidad post-comercialización de la vacuna frente a HB, se ha estudiado en sujetos que recibieron tres dosis de Infanrix hexa como primovacuna seguido de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida (pauta 3+1). El 80,5% de los niños presentaron títulos de anticuerpos protectores frente a HB (≥ 10 mUI/ml) que se mantuvieron a los 7 u 8 años de edad⁵. Adicionalmente, se observó que el 55% de los sujetos presentaban niveles de anticuerpos protectores frente a HB 10 años después de la vacunación primaria con un esquema 2+1 (3, 5 y 11 meses)⁶.

Estudios en grupos de población específicos con la vacuna Infanrix hexa

Datos limitados en 169 niños prematuros indican que Infanrix hexa se puede administrar a niños prematuros. Sin embargo, se puede observar una respuesta inmune menor y todavía no se conoce el nivel de protección clínica.

4.2.2. Hexyon

La autorización de esta vacuna se ha basado en la evaluación de 12 ensayos clínicos que cubren diferentes esquemas de vacunación. En total 3.424 recién nacidos recibieron tres dosis en la vacunación primaria y 1.511 niños entre 1 y 2 años recibieron una dosis de recuerdo con Hexyon. Hasta el momento actual sólo se han aportado estudios realizados siguiendo un esquema de primovacuna con tres dosis.

Inicialmente esta vacuna evaluó en la EMA mediante el artículo 58 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, por el cual el Comité de Productos Médicos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), en colaboración con la OMS, evalúa medicamentos destinados fuera de la UE²⁰. Se consideró que los datos presentados podían ser extrapolables a la población europea y se aceptó la autorización de la vacuna también en la UE. Puesto que no se habían cubierto todos los esquemas de primovacuna utilizados en la UE, se ha requerido a la compañía la realización de ensayos adicionales como un compromiso post autorización, con la finalidad de incluir la comparación del esquema 3+1 frente a 2+1⁸. Hasta el momento no se ha recibido información sobre estos estudios.

Eficacia de Hexyon

No se han realizado estudios formales de eficacia con Hexyon. Todos los estudios se han basado en evaluar la inmunogenicidad según los diferentes parámetros subrogados de protección establecidos.

Únicamente se dispone de datos de eficacia frente a tos ferina tras la administración de la vacuna de cinco componentes, Pentavac, cuyos antígenos tienen la misma composición que los antígenos comunes de Hexyon.

La eficacia de los antígenos Pa contenidos en la vacuna Hexyon frente a la tos ferina se ha documentado en un estudio aleatorizado, doble ciego en niños con primovacuna con tres dosis utilizando una vacuna DTPa en un país altamente endémico (Senegal). En este estudio se observó la necesidad de administrar una dosis de refuerzo en el segundo año de vida^{21,9}.

Inmunogenicidad de Hexyon

Para estudiar la inmunogenicidad de Hexyon se utilizaron como vacunas control otras vacunas hexavalentes o vacunas pentavalentes conteniendo Pc o Pa combinadas con HB o Hib.

- La mayoría de los estudios utilizaron el esquema de 2, 4, 6 meses con y sin vacunación frente a HB al nacimiento. En uno de ellos se estudió la respuesta tras la administración de una dosis de recuerdo de Hexyon entre los 15-18 meses. En otro se añadió una vacuna pentavalente como dosis de recuerdo.
- En un ensayo clínico se estudió el esquema 2, 3, 4 meses sin vacunación frente a HB al nacimiento. Posteriormente se evaluó la respuesta tras la administración de una dosis de recuerdo de Hexyon entre los 15-18 meses.
- Hubo otro estudio que cubrió el esquema 6, 10, 14 semanas con y sin vacunación frente a HB al nacimiento, incluido dentro del EPI de la OMS.

En todos los ensayos se consideraron los parámetros subrogados de protección establecidos para los componentes D, T, VPI y Hib. En el caso de tos ferina se aceptó como parámetro subrogado de protección el incremento de más de 4 títulos de anticuerpos tras vacunación con tres dosis con respecto al nivel basal para los dos componentes antigénicos Pa.

Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos para cada uno de los componentes se resumen en la ficha técnica de Hexyon¹⁰.

- Un mes después de completar la pauta de primovacuna con cualquiera de los esquemas de tres dosis, $\geq 97,1\%$ de los sujetos presentaron un título de anticuerpos protector frente a D y T, $\geq 94,0\%$ frente a HB y $\geq 94,7\%$ frente a PV 1, 2 y 3. Más del 90,7% de los sujetos alcanzaron títulos protectores frente a Hib y $\geq 81,9\%$ de los sujetos presentaron títulos protectores frente a los dos componentes Pa.

En algunos estudios se observaron valores de GMTs algo inferiores para la mayoría de los componentes de Hexyon respecto a la vacuna control, siendo normalmente pequeñas diferencias, aunque a veces hubo diferencia significativa. La importancia clínica no parece ser relevante, teniendo en cuenta que los umbrales de seroprotección se alcanzaron en todos los casos y que además se prevé la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida⁸.

- Un mes después de la dosis de recuerdo, $\geq 97,2\%$ de los sujetos presentó anticuerpos seroprotectores frente a D y T, $\geq 98,5\%$ frente a HB, $\geq 100\%$ frente a PV 1, 2 y 3, $\geq 98,2\%$ frente a Hib y $\geq 86,7\%$ frente a los dos componentes Pa.

Inmunogenicidad frente a HB

La no inferioridad de Hexyon frente al comparador respecto al componente HB quedó demostrada en todos los estudios en los que éste se había incluido dentro de los objetivos del ensayo. En general se observó una proporción de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la HB (anti-HBs) ≥ 10 mUI/ml en el 94 - 100% de los niños 1 mes después de la primovacunación con los diferentes esquemas, siendo los títulos más elevados al utilizar un esquema de primovacunación menos condensado (2, 4, 6 meses) que con el más condensado (2, 3, 4 meses). Sin embargo, los valores de GMTs fueron menores con Hexyon que con las otras vacunas frente a HB (monovalentes o combinadas) utilizadas como control. Incluso estos estudios demostraron que se alcanzaban mayores tasas de seroprotección en las vacunas control que en Hexyon al considerar los puntos de corte más conservadores (≥ 100 mUI/ml)²².

Los mismos hallazgos se observaron antes de la administración de una dosis de recuerdo de Hexyon en el segundo año de vida (4.^a dosis), tanto si el control era una vacuna monovalente HB como si se trataba de la vacuna Infanrix hexa²². Sin embargo, un mes después de la administración de dicha dosis, independientemente de la vacuna utilizada como primovacunación, se observó un importante incremento de la respuesta para todos los componentes de la vacuna, incluida HB, demostrándose memoria inmunológica⁸.

Por todos estos resultados es necesario administrar una dosis de recuerdo frente a HB en el segundo año de vida tras la administración de 3 dosis de Hexyon como primovacunación. La vacunación de recuerdo puede realizarse con Hexyon.

Por otro lado, en uno de los principales estudios realizados en Latinoamérica donde, tras recibir una dosis de HB y de vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) al nacer, se comparó la respuesta inmune de los pri-

movacunados con tres dosis de Hexyon a los 2, 4, 6 meses con los que recibieron Infanrix hexa y se demostró la no inferioridad de la respuesta de Hexyon frente a Infanrix hexa. Esto se demostró respecto a las tasas de seroprotección, niveles de seroconversión y títulos de anticuerpos, tanto para la protección a corto como a largo plazo y frente a todos los componentes antigénicos de la vacuna²³.

Considerando que los títulos de anticuerpos tras la administración de tres dosis de Hexyon seguido de una dosis de recuerdo con HB al nacer son muy elevados, existe la opción de evitar la dosis de recuerdo con Hexyon en el segundo año de vida siempre y cuando se administre una dosis de vacuna frente a HB al nacimiento.

Ambos requerimientos quedan reflejados en la posología de la ficha técnica de la vacuna Hexyon¹⁰.

Efectividad de Hexyon

Actualmente no se han aportado a la EMA datos de efectividad con la vacuna Hexyon.

Se ha demostrado la efectividad del componente Hib contenido en Hexyon que también forma parte de otras vacunas pentavalentes y hexavalentes mediante un extenso estudio de vigilancia de la enfermedad posterior a la comercialización (periodo de seguimiento de más de 5 años) en Alemania. La efectividad de la vacuna fue de 96,7% tras primovacunación completa y de 98,5% tras haber administrado dosis de recuerdo (independientemente de la primovacunación)¹⁰.

Estudios en grupos de población específicos con la vacuna Hexyon

No se han realizado estudios específicos en estos grupos de población. Se excluyó a los niños inmunodeprimidos de los ensayos clínicos que se aportaron para la autorización de la vacuna. Los niños prematuros solo se incluyeron cuando tenían más de 2 kg de peso al nacer. No obstante, la compañía está realizando un estudio en niños inmunodeprimidos menores de un año⁸.

4.3. Compatibilidad con otras vacunas

F. Salmerón, S. López y A. Sagredo

Los resultados de la administración conjunta de la vacuna Infanrix hexa con las vacunas conjugadas frente a neumococo heptavalente, decavalente y tridecavalente no han mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada antígeno individual de Infanrix hexa^{24,25}. Tampoco se modifica la inmunogenicidad de esta vacuna cuando

se administra junto a las vacunas antimeningocócicas conjugadas frente a serogrupo C^{26,27,28,29} ni frente a serogrupos A, C, W, Y³⁰.

Respecto a la vacuna Hexyon, en uno de los principales estudios en los que se utilizaron de manera concomitante las vacunas conjugadas frente a neumococo heptavalente y frente a rotavirus monovalente los datos mostraron que no había ninguna interferencia clínicamente relevante sobre la respuesta de anticuerpos a los antígenos de las respectivas vacunas²³. De igual forma la administración concomitante con vacuna combinada frente a sarampión, rubéola y parotiditis no ha mostrado interferencia clínicamente relevante. Sin embargo, hasta el momento no hay datos que muestren la compatibilidad de Hexyon con la vacuna conjugada frente a neumococo decavalente y tridecavalente, ni tampoco con las vacunas conjugadas frente a meningococo. Estos estudios figuran como parte de los compromisos postautorización que se han requerido a la compañía en el momento de autorizar la vacuna^{5,10}.

Es posible que exista una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos de Hexyon y una vacuna frente a la varicela por lo tanto estas vacunas no se deben administrar al mismo tiempo¹⁰.

4.4. Seguridad de las vacunas hexavalentes

4.4.1. Antes de la comercialización

F. Salmerón, S. López y A. Sagredo

El perfil de seguridad para la comercialización de **Infanrix hexa** se basó en más de 16.000 sujetos estudiados en los diferentes ensayos clínicos realizados. Los estudios mostraron un incremento en la reactogenicidad local y la fiebre tras la vacunación de recuerdo cuando se comparaba con la primovacuna, como también se ha observado con las vacunas DTPa o combinaciones que las contienen.

Cuando esta vacuna se administra conjuntamente con la vacuna conjugada frente a neumococo heptavalente la tasa de reacciones febriles es mayor que cuando se administra sola. Estas reacciones son en su mayoría moderadas y transitorias. La incidencia de fiebre observada es más elevada después de la administración de la dosis de recuerdo que tras la primovacuna con ambas vacunas.

Respecto de **Hexyon**, se han analizado los datos de los ensayos clínicos presentados para su autorización en los que alrededor de 4.000 niños recibieron la primovacuna completa y 1.511 dosis se administraron como dosis de refuerzo. Se observó una mayor reactogenicidad, aunque ligera, en cuanto a las reacciones solicitadas locales y sistémicas al compararla con otras vacunas combinadas, como vacuna pentavalente (Pentaxim) + vacuna

HB monovalente (Engerix), aunque menor que las observadas con la anti-gua Hexavac. Igualmente, se observó la tendencia a una mayor reactividad frente a Infanrix hexa, especialmente respecto a las reacciones locales en el lugar de la inyección. Cuando se administraba conjuntamente con la vacuna conjugada frente a neumococo heptavalente, se observó mayor proporción de reacciones locales.

Del mismo modo, se observó una mayor proporción de niños con fiebre al administrar Hexyon conjuntamente con vacuna conjugada frente a neumococo heptavalente, siendo mayor que cuando se administra Infanrix hexa con esa misma vacuna conjugada^{6,8}.

El porcentaje de reacciones adversas graves observadas en los principales ensayos clínicos en los que se comparaba Hexyon con Infanrix hexa fue similar con ambas vacunas. En ningún caso se consideró relacionado con las vacunas del estudio⁸.

4.4.2. Vigilancia de la seguridad tras la comercialización

A. Portero

La evaluación de la seguridad de las vacunas después de la comercialización es fundamental para la detección de reacciones infrecuentes, las de aparición tardía y las que afectan a determinados grupos de población. La interconexión de grandes bases de datos permite estudiar los riesgos infrecuentes de algunas vacunas³¹. Esta metodología permite detectar diferencias en las frecuencias de los efectos adversos entre los diferentes fabricantes e incluso entre lotes^{32,33,34}.

La principal ventaja de los sistemas pasivos de farmacovigilancia radica en que pueden detectar con rapidez posibles problemas de seguridad relacionados con medicamentos, incluyendo vacunas, cuando son administrados a amplios sectores de población; es decir, son sistemas que tienen una elevada sensibilidad, por lo que son muy adecuados para establecer hipótesis. Sin embargo, tienen una serie de limitaciones importantes entre las que podemos citar una significativa infranotificación, junto con el hecho de que tienen una baja especificidad, de forma que en el caso de las vacunas muchas de las reacciones adversas notificadas no tienen realmente una relación causal directa con la administración de la vacuna sino que la relación es meramente casual³⁵.

Un estudio realizado en la Comunidad Valenciana³⁶ analizó las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los diferentes tipos de vacunas a partir de los actos de vacunación registrados en el Sistema de Información Vacunal (SIV) durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2011.

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas notificadas tras la administración de vacuna hexavalente. Se observó una mayor frecuencia de las reacciones correspondientes a trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, destacando principalmente la pirexia con diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de reacciones.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas a la vacuna hexavalente a través del SIV en Comunidad Valenciana. Años 2005-2011³⁶

Tipo de reacción	N	%	Tasa	IC 95%	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	78	82,11	14,712*	11,447	17,977
Pirexia	34	35,79	6,413*	4,589	8,961
Induración zona inyección/vacunación	13	13,68	2,452	1,433	4,195
Inflamación zona inyección/vacunación	13	13,68	2,452	1,433	4,195
Eritema zona inyección/vacunación	7	7,37	1,320	0,640	2,726
Calor en la zona de vacunación	5	5,26	0,943	0,403	2,208
Dolor zona inyección/vacunación	4	4,21	0,754	0,293	1,940
Edema zona inyección/vacunación	2	2,11	0,377	0,103	1,376
Trastornos del sistema nervioso	5	5,26	0,943	0,403	2,208
Convulsión	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Hipotonía	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Llanto	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Síncope	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Somnolencia	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2	2,11	0,377	0,103	1,376
Eritema	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Urticaria	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Trastornos gastrointestinales	4	4,21	0,754	0,293	1,940
Vómitos	3	3,16	0,566	0,192	1,664
Diarrea	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Trastornos respiratorios	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Dificultad respiratoria	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Trastornos del sistema inmunológico	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Reacción Anafiláctica	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Infecciones e infestaciones	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Celulitis	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Trastornos psiquiátricos	2	2,11	0,377	0,103	1,376
Irritabilidad	2	2,11	0,377	0,103	1,376
Desconocido	1	1,05	0,189	0,033	1,068
Total	95	100	17,919	14,66	21,902

* Diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$

Tasa de notificación por 100.000 vacunas administradas y registradas nominalmente en el Sistema de Información Vacunal.

Los datos obtenidos en este estudio mostraron que la tasa de notificación de pirexia fue mayor tras la administración de la vacuna hexavalente que tras la pentavalente, no siendo así para el global de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (pentavalente 18,256 por 100.000; hexavalente 15,089 por 100.000) pero sin diferencias significativas.

En todos los casos en los que se registraron reacciones de tipo sistémico como reacción adversa a la vacuna hexavalente, esta se administró junto a la vacuna conjugada frente a meningococo C. En una de las reacciones

descritas como irritabilidad se administró concomitantemente la vacuna conjugada frente a neumococo tridecavalente. Este efecto se ha descrito en ensayos clínicos realizados que concluyen que la administración concomitante de estas vacunas puede aumentar el número de reacciones de irritabilidad, apetito disminuido y fiebre, entre otras³⁷.

El mayor porcentaje de reacciones relacionadas con la vacuna hexavalente correspondieron a la dosis de vacuna administrada a los 6 meses de edad (57,89%)³⁶.

En el estudio realizado en Méjico²⁸ se analizó comparativamente la reactogenicidad de la formulación de vacuna líquida hexavalente (Hexaxim) frente a la vacuna Infanrix hexa en niños con una pauta primaria de vacunación de 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 15-18 meses, se observó que para la primovacunación la frecuencia de reacciones en la zona de la inyección fue similar para las dos vacunas y la mayoría eran de grado 1 ó 2, comenzaron en las primeras horas después de la vacunación y se resolvieron dentro de los 3 días siguientes a la administración de la vacuna. El dolor fue la reacción en el lugar de inyección más común y la irritabilidad fue de las reacciones a nivel sistémico más frecuentes. Excepto para la reacción catalogada como llanto anormal, para la que se registró una mayor frecuencia con DTPa-VPI-HB-Hib (67,2%) frente al control (54,8%) en el resto de reacciones fueron similares para ambas vacunas. Para la vacunación de recuerdo frente a DTaP-IPV-HB-Hib, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (77,4 - 81,4%) y las reacciones sistémicas (71,7 - 72,8%) fueron similares en ambos grupos.

En un estudio multicéntrico realizado en Canadá²⁹ con 756 niños, se analizó la inmunogenicidad y la seguridad de tres formulaciones distintas de la vacuna líquida hexavalente (Hib-12 µg; 10 µg; 6 µg) a los 2, 4, 6, y 12-14 meses de edad. Se observó en los perfiles de seguridad una mayor incidencia de acontecimientos adversos en respuesta a la formulación de Hib con 6 µg y la menor para la formulación de Hib con 12 µg, coincidiendo con otros estudios publicados^{38,39,40}.

El estudio realizado en Tailandia⁴¹ con lactantes (N = 412) que recibieron DTPa-VPI-HB-Hib frente a DTPa-VPI-HB/Hib (Infanrix hexa) a los 2, 4 y 6 meses de edad, administrada conjuntamente con vacuna frente al neumococo conjugada heptavalente y con administración de vacuna frente a HB al nacer, se observó una frecuencia de reacciones similar entre los grupos. La frecuencia de la reacción catalogada como hinchazón en el sitio de la inyección (grupo 1: 41,3% y grupo 2 (Infanrix hexa): 31,6%) y pirexia (grupo 1: 74,1% y el grupo 2: 63,6%) fue numéricamente mayor en el grupo 1 en comparación con el grupo 2, si bien un análisis posterior no mostró diferencias. Según este estudio, los perfiles de inmunogenicidad y seguridad de la nueva vacuna hexavalente en investigación (completamente líquida)

eran buenos y similares a la vacuna control en administración conjunta con vacuna conjugada frente a neumococo heptavalente.

La información descrita refleja una mayor frecuencia de algunos tipos de reacción para la vacuna Hexyon, si bien a nivel global los estudios reflejan un aceptable perfil de seguridad.

El estudio realizado en Italia referente a la utilización de vacunas hexavalentes en la edad pediátrica²², refiere que la incidencia de efectos adversos como fiebre y dolor en el lugar de administración fueron menores con Hexyon que con Infanrix hexa.

Se debe tener en cuenta que Hexyon, al ser una vacuna de reciente autorización, está sometida a vigilancia especial de efectos adversos.

4.5. Resumen características de vacunas hexavalentes

- Existen diferencias entre las dos vacunas hexavalentes actualmente disponibles en España en cuanto a la presentación, composición, posología y límite de edad de administración.
- Las dos vacunas hexavalentes son similares en cuanto a la inmunogenicidad, puesto que en ambos casos se han alcanzado niveles protectores superiores al 90% frente a todos los componentes tras la primovacunación.
- En primovacunación, Infanrix hexa se puede utilizar con esquemas de dos o tres dosis, mientras que Hexyon sólo se ha estudiado con la administración de tres dosis. A ello hay que añadir, en el caso de Hexyon, la necesidad de administrar una 4.^a dosis de vacuna de HB como refuerzo, que permita asegurar una respuesta a largo plazo frente a este antígeno.
- Se cuenta con una larga experiencia de utilización de la vacuna Infanrix hexa durante más de 10 años, por lo que se dispone de información sobre su efectividad, especialmente frente a tos ferina y Hib y datos de persistencia de anticuerpos frente a HB. Sin embargo, hasta el momento no se han aportado datos de efectividad tras la comercialización de la vacuna Hexyon. La vacuna Hexyon, de reciente aprobación, tiene además pendiente presentar a la EMA datos de administración concomitante con otras vacunas, como la vacuna frente a neumococo tridecavalente y de la primovacunación con dos dosis (esquema 2+1).
- No se dispone de datos de la administración concomitante de Hexyon con algunas vacunas conjugadas.
- Los datos disponibles hasta este momento muestran que tanto la vacuna Hexyon como la vacuna Infanrix hexa presentan un compor-

tamiento muy similar en lo que a efectos adversos se refiere, siendo los más frecuentes con ambas vacunas los trastornos locales en el punto de inyección y la irritabilidad tras la primovacunación. La reacción catalogada como llanto anormal fue más frecuente en los niños que habían recibido la vacuna Hexyon.

- En el estudio realizado en la Comunidad Valenciana se observó que en los casos en los que se había administrado la vacuna hexavalente junto con la vacuna conjugada frente a meningococo C o con la vacuna conjugada frente a neumococo tridecavalente se notificaron un mayor número de sospechas de reacciones adversas descritas como fiebre e irritabilidad.

5. Vacunas hexavalentes y protección frente a hepatitis B

5.1. Vacunación frente a hepatitis B en España

A. Limia y A. Portela

En el año 1983 se incorporó la recomendación de vacunación a grupos de riesgo en España, mediante el Real Decreto 3179/1983⁴². Los grupos de riesgo a vacunar se fueron revisando por parte del Ministerio de Sanidad y posteriormente mediante acuerdos alcanzados en el CISNS.

La primera vacuna disponible frente a HB estaba constituida por antígeno vírico que provenía de plasma de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). La disponibilidad de esta vacuna era limitada y costosa. En 1986 aparecieron las vacunas obtenidas por técnicas de recombinación de ADN compuestas por anti- HBs sintetizado en células de levadura en las que se ha introducido previamente el gen que codifica para la síntesis de dicha proteína. Estas vacunas no presentan problemas de disponibilidad por producción limitada ni elevado coste⁴³.

La incorporación de la vacunación sistemática frente a HB se realizó de una manera progresiva debido a la coincidencia en el tiempo con el proceso de traspaso de competencias en salud pública de la administración general del Estado a las comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla (CCAA). En el año 1992, el CISNS acordó el comienzo de la vacunación frente a HB en adolescentes, que ya se había implementado en el año 1991 en Cataluña. Progresivamente fue incorporándose en el resto de las CCAA y en el año 1996 todas las CCAA lo tenían implantado. Además, en el CISNS se acordó la inclusión progresiva de la vacunación en recién nacidos desde ese mismo año 1996, estrategia que no se llegó a completar en todas las CCAA hasta el año 2002.

Desde febrero de 2012, el CISNS recomienda la administración de las tres dosis frente a HB a los 0, 2 y 6 meses de edad⁴⁴, aunque siete CCAA (Baleares, Canarias, Cataluña, La Rioja, Murcia, Navarra y País Vasco) administran la vacunación sistemática con una pauta 2, 4 y 6 meses de edad. Adicionalmente, se continúa recomendando la vacunación de grupos de riesgo⁴⁵.

5.2. Situación epidemiológica y evolución de la hepatitis B en España y en países de nuestro entorno

R. Cano y M. Garrido

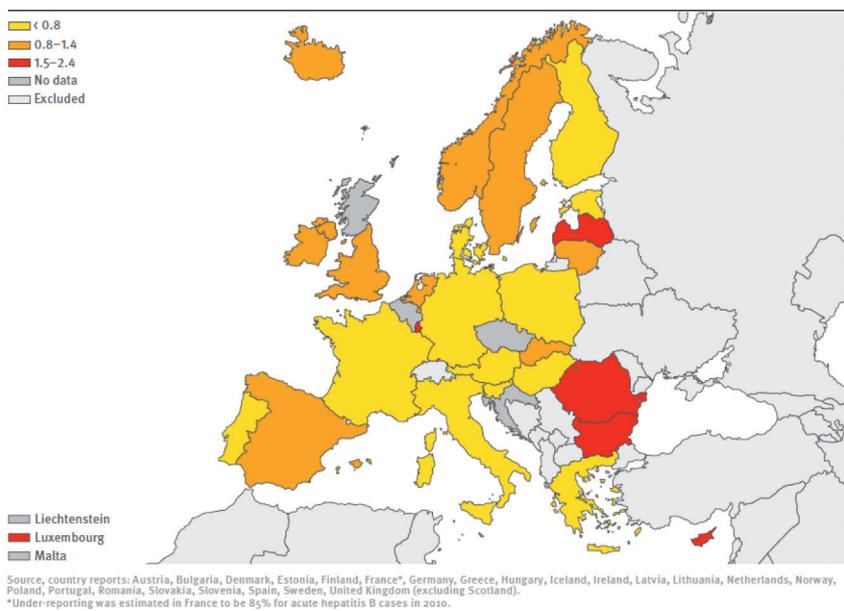
5.2.1. Situación en Europa

La HB es un grave problema de salud pública, la OMS ha estimado que más de 2.000 millones de personas (una tercera parte de la población mundial) ha sido infectada en algún momento de su vida y aproximadamente 350 millones están infectados de forma crónica en el mundo^{46,47}. Europa está considerada una zona de baja endemicidad para la HB con una prevalencia de portadores crónicos <2%⁴⁷.

En el año 2014, el ECDC ha publicado su segundo informe de vigilancia epidemiológica de la HB y C en Europa para los años 2006 a 2012⁴⁸. Este informe incluye información de aquellos países que notificaron sus casos cumpliendo la definición de caso del 2012 de la UE (Decisión N.º 2012/506/EU)⁴⁹ para promover la unificación de los criterios de notificación en los diferentes países. Según este informe, en 2012 se notificaron 2.798 casos de HB aguda en 29 Estados Miembros de la UE o EEE, la tasa cruda fue de 0,8 por 100.000 habitantes. Se apreció un descenso en la incidencia atribuido a los programas de vacunación puestos en marcha en los países. La incidencia fue mayor en hombres que en mujeres 1,3 y 0,6 respectivamente (razón hombre/mujer de 2,2). El grupo de edad más afectado fue el de 25 a 34 años que representó el 33,3% de los casos y las tasas en este grupo fueron de 9,2 por 100.000 en hombres y 8,1 en mujeres. El 15,8% de los casos tenían menos de 25 años. Las tasas oscilaron entre 0,1 por 100.000 en Portugal y 3,7 en Letonia. España notificó 525 casos (tasa de 1,1).

En los pacientes con infección aguda, las vías de transmisión notificadas con mayor frecuencia fueron la transmisión heterosexual y la nosocomial, mientras que para los casos crónicos fueron la transmisión madre-hijo, muy asociada a casos en personas procedentes de zonas de alta endemicidad para la HB.

Figura 1. Número de casos notificados de hepatitis B aguda por 100.000 habitantes en países de la UE/EEE, año 2012



Fuente: ECDC⁴⁸

5.2.2. Situación en España

Notificación de la enfermedad

La notificación de casos de hepatitis, sin diferenciar entre los diferentes virus que producen enfermedad, se incluyó en el sistema de notificación de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en el año 1982. En 1995 se propuso la declaración de los casos debidos a hepatitis A y B por un lado y mantener una rúbrica genérica con el nombre de «otras hepatitis» por otro lado. La notificación de HB se inició en 1997 con la declaración agregada semanal de casos por las CCAA. En el año 2005, se inició la recogida de información (variables demográficas, clínicas y sobre el estado de vacunación) de los casos diagnosticados sin interrumpir la declaración agregada. Esta información se enviaba anualmente al Centro Nacional de Epidemiología (CNE). A partir de 2014, la declaración de los casos pasa a ser semanal y se amplía la encuesta epidemiológica con variables de exposición y riesgo de infección. También cambia la definición de caso. Se desagregan las categorías de caso sospechoso y probable que estaban juntas en la definición de los antiguos protocolos.

Se recoge a continuación un resumen del informe de los casos notificados a la RENAVE. Se trata de un estudio descriptivo de la situación en 2013 y de la evolución de la enfermedad desde 1997. A partir de 2005 se analiza la información recogida sobre los casos notificados en la encuesta epidemiológica. Las variables básicas recogidas en la declaración individualizada son: lugar de residencia del caso, año y semana de declaración, sexo, edad, tipo de caso (sospechoso, probable o confirmado) e información sobre el estado de vacunación.

Incidencia anual y evolución de las tasas

La información de la etapa en que las hepatitis se vigilaban como un cuadro sindrómico (desde 1982 a 1996) sin diferenciar el agente causal recoge un máximo de número de casos en 1985 y 1986 (incidencia anual de 116 por 100.000 hab.) y a continuación un descenso progresivo, registrándose en 1996 una incidencia anual de 19 por 100.000 habitantes. A partir de ese año se dispone de información para los casos debidos a VHB y en la figura 2 se ha representado la evolución de los casos declarados. La declaración agregada de casos presentó una tendencia descendente en todo el periodo. En 1997 se notificaron 1.163 casos (tasa de 2,94 por 100.000 hab.) frente a los 691 notificados en 2013 (tasa de 1,48 por 100.000 hab.). A partir de 2005, año en que se inició la declaración individualizada, se produjo un aumento gradual de los casos notificados hasta alcanzar en 2008 un pico de incidencia (1.011 casos, tasa de 2,22) y vuelve a descender a valores mínimos históricos en 2012. El incremento de los casos a partir de 2005, coincidiendo con el inicio de la declaración individualizada, podría deberse a un refuerzo del sistema de vigilancia de la enfermedad. Este fenómeno también se observa para otras enfermedades, pero no puede descartarse un aumento real de la incidencia esos años.

El 97,6% de los casos notificados mediante declaración agregada semanal se notificaron de forma individualizada con la encuesta epidemiológica de caso como se observa en la figura 2. En promedio, el 89,7% de los casos notificados en el periodo 2005 a 2013 fueron casos confirmados (rango de 86,57-91,39), el 6,5% casos probables (rango de 2,5-8,9) y el 4,2% sospechosos (rango de 0,0 a 8,4) (tabla 4).

En el año 2013 las CCAA que presentaron tasas más elevadas fueron Aragón (5,10), Baleares (2,42), Castilla y León (2,15) y Andalucía (2,11). Las tasas más bajas correspondieron a Galicia (0,51) y La Rioja (0,63). Asturias, Ceuta y Melilla no notificaron casos (figura 3 y tabla 5).

Para estudiar la evolución global de la tendencia de la incidencia por CCAA se calculó el cambio porcentual promedio anual (CPPA) para la serie de años en que se dispone de datos por paciente (2005 a 2013). La mayor

Figura 2. Hepatitis B, evolución de los casos agregados e individualizados notificados a la RENAVE. España, 1997 a 2013

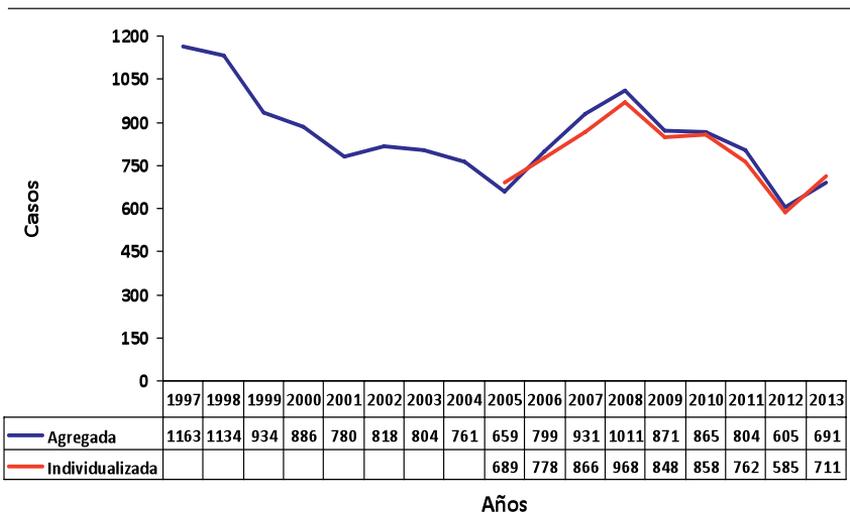
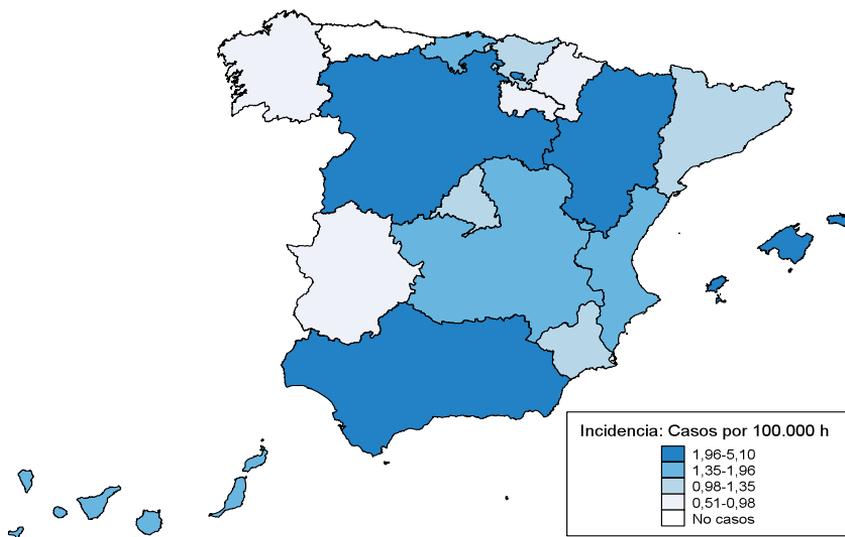


Tabla 4. Hepatitis B, declaración individualizada, casos y tasas según la confirmación y el sexo. España, años 2005 a 2013

Año	Total		Confirmados		% casos confir	Hombres		Mujeres	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas		Casos	Tasas	Casos	Tasas
2005	689	1,59	616	1,42	89,4	475	2,22	194	0,88
2006	778	1,77	709	1,61	91,1	563	2,59	192	0,86
2007	866	1,93	761	1,7	87,9	608	2,74	233	1,03
2008	968	2,12	838	1,84	86,6	675	3	248	1,07
2009	848	1,85	775	1,69	91,4	542	2,39	240	1,03
2010	858	1,86	780	1,69	90,9	602	2,65	213	0,91
2011	762	1,65	687	1,49	90,2	495	2,18	221	0,94
2012	585	1,27	525	1,14	89,7	416	1,84	168	0,72
2013	711	1,53	645	1,38	90,7	512	2,23	199	0,84

Figura 3. Vigilancia de hepatitis B, España, 2013. Incidencia por CCAA



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).
Declaración individualizada.

Tabla 5. Hepatitis B, declaración individualizada, tasas por 100.000 habitantes y cambio porcentual promedio anual (CPPA) e IC - 95% según la comunidad autónoma para el periodo 2005 a 2013

COMUNIDAD AUTÓNOMA	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	CPPA	IC-95%
ANDALUCÍA	1,06	1,07	1,26	1,73	1,64	1,68	1,64	1,37	2,11	6,3	1,3; 11,5
ARAGÓN	1,92	1,82	2,72	5,43	5,00	6,55	4,41	4,88	5,10	-0,0	-12,3; 14,0
ASTURIAS	1,61	0,95	1,23	1,32	0,66	1,23	0,76	0,57	0,00	-7,9	-16,7; 1,8
BALEARES	3,29	1,90	1,75	1,51	2,79	2,04	1,28	2,10	2,42	-2,6	-10,4; 5,9
CANARIAS	0,78	0,96	0,99	2,18	3,07	1,96	2,14	2,07	1,80	-8,8	-23,6; 8,9
CANTABRIA	2,35	2,32	4,58	3,83	1,21	1,21	1,73	2,08	1,53	-4,9	-16,0; -7,7
C.-LA MANCHA	2,35	1,99	2,41	2,10	0,88	2,01	1,12	0,88	1,68	-7,6	-15,4; 1,0
C.Y LEÓN	0,93	1,61	3,21	4,19	3,51	2,85	2,34	1,50	2,15	-17,2	-27,9; -4,9
CATALUÑA	1,63	1,87	1,21	0,91	1,51	1,37	2,27	1,12	1,05	-1,1	-10,1; 8,8
C.VALENCIANA	1,66	2,49	2,28	2,65	2,23	2,18	1,54	1,32	1,61	-5,0	-11,2; 1,7
EXTREMADURA	1,96	3,36	3,62	1,30	1,57	1,11	2,12	1,29	0,91	-12,5	-22,9; -0,7
GALICIA	1,51	1,29	1,32	2,23	1,61	1,32	0,99	1,10	0,51	-6,8	-16,6; 4,0
MADRID	2,33	2,36	3,08	2,69	1,52	1,56	1,07	0,44	1,17	-12,4	-21,3; -2,5
MURCIA	1,37	1,78	0,79	1,05	1,17	1,23	0,88	0,68	1,03	-5,7	-12,5; 1,7
NAVARRA	0,68	1,18	2,16	1,31	1,13	3,71	2,09	1,60	0,94	5,9	-12,5; 28,1
P.VASCO	1,33	1,56	1,60	2,10	1,36	1,64	1,08	0,94	1,06	-13,5	-25,3; 0,1
LA RIOJA	0,67	2,31	1,94	1,27	0,32	1,91	0,00	2,25	0,63	0,7	-16,9; 22,0
CEUTA	0,00	0,00	0,00	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NC	NC
MELILLA	0,00	1,49	2,92	0,00	1,42	1,35	0,00	0,00	0,00	NC	NC
TOTAL	1,59	1,77	1,93	2,12	1,85	1,86	1,65	1,27	1,53	-8,3	-14,8; -1,3

NC: no calculado.

En negrita los cambios significativos.

parte de las CCAA presentaron una tendencia descendente en los últimos años, pero sólo en Cantabria, Castilla y León, Extremadura y Madrid fue significativa. La tendencia fue creciente en Andalucía, Navarra y La Rioja, pero sólo en Andalucía fue significativa. La tendencia de la tasa nacional disminuyó un 8% en promedio al año y el descenso fue estadísticamente significativo (tabla 5).

Características de los casos

El 72% de los casos notificados en 2013 fueron hombres. La proporción de hombres se mantuvo durante todo el periodo (rango: 69,1 - 74,6). La tasa de incidencia para los hombres fue, en promedio, 2,6 veces superior a la de las mujeres (tabla 4).

Durante el periodo estudiado se observó un aumento de la edad media de los casos. En los años 2005 a 2009 la edad media fue de 39 años y entre 2010 y 2013 fue de 42 años ($p < 0,001$). Esto ha supuesto el desplazamiento del grupo de edad de mayor incidencia, que fue el de 25-34 años en 2005-2009 al de 35-44 años en 2010-2013 (tabla 6).

Las tasas globales más elevadas en 2013 se dieron en el grupo de 25 a 44 años de edad, a partir de los 44 años las tasas descienden paulatinamente. En hombres la tasa más alta correspondió al grupo de edad de 35-44 años y en mujeres al de 25 a 34. Llama la atención los 14 casos en menores de 15 años de edad notificados en 2013.

En la figura 4 se describen las tasas desde 2005 a 2013 agrupadas en seis categorías de edad. Se observa como la elevada incidencia en los grupos de 20 a 34 y 35 a 54 años de edad se mantiene a lo largo de todo el periodo. Las tasas más bajas correspondieron a los menores de 14 años que en 2013 fue de 0,20 y que osciló con un rango entre 0,30 en 2011 y 0,13 en 2009. En el periodo de 2005 a 2013 se notificaron 11 casos en menores de 1 año de edad. El segundo grupo etario con tasas más bajas es el de los pacientes con 65 y más años. La tasa de incidencia de estos casos se ha mantenido sin grandes cambios a lo largo del periodo.

Se han comparado las tasas de 2013 con la tasa mediana calculada para el quinquenio 2008 a 2012 para cada uno de los grupos de edad. Se observa una disminución en todos los grupos de edad aunque solo son significativos en los grupos de 20 a 34 (24% inferior) y 35 a 54 (16% inferior) (tabla 6). El grupo de edad que experimentó mayor disminución fue el de 15 a 19 años (38% inferior) pero no fue significativo.

Hasta 2013, la información del caso no incluía la evolución clínica de la enfermedad por lo que no se dispone del número de defunciones para este informe. En el registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2012, último año del que se dispone de información, constan

Figura 4. Hepatitis B, declaración individualizada, tasas por 100.000 habitantes según el año de notificación y el grupo de edad. España, años 2005 a 2013

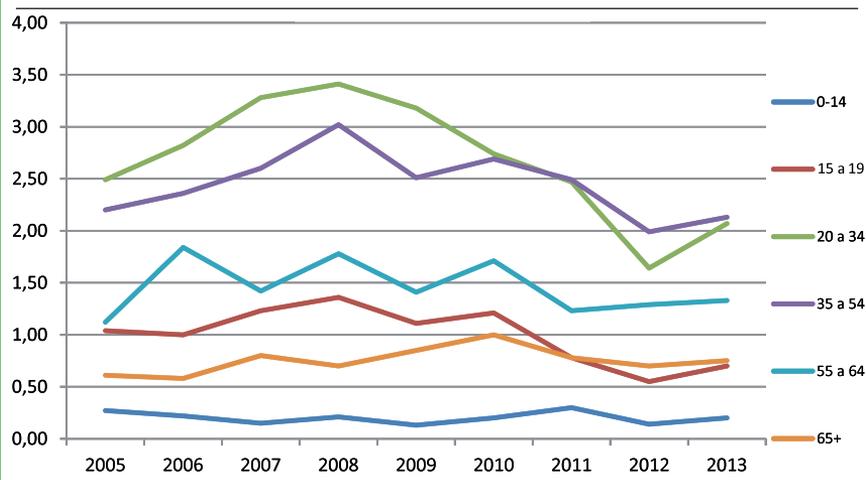


Tabla 6. Hepatitis B, declaración individualizada, casos y tasas por 100.000 habitantes según el grupo de edad año. Razón de tasas de 2013 con respecto mediana 2008-2012 e intervalo de confianza. España, años 2005 a 2013

EDAD	2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		Tasa mediana 2008-2012	Razón tasas	
	Casos	Tasa	RT	IC 99%																	
0-14	17	0,27	14	0,22	10	0,15	14	0,21	9	0,13	14	0,20	21	0,30	10	0,14	14	0,20	0,20	0,98	0,43 ; 2,21
15-19	24	1,04	23	1,00	28	1,23	31	1,36	25	1,11	27	1,21	17	0,78	12	0,55	15	0,70	1,11	0,62	0,30 ; 1,22
20-34	259	2,49	294	2,82	343	3,28	356	3,41	324	3,18	270	2,74	234	2,47	149	1,64	182	2,07	2,74	0,76	0,62 ; 0,92
35-54	277	2,20	305	2,36	347	2,60	414	3,02	351	2,51	382	2,69	358	2,49	289	1,99	317	2,13	2,51	0,84	0,72 ; 0,98
55-64	51	1,12	86	1,84	68	1,42	87	1,78	70	1,41	86	1,71	63	1,23	67	1,29	71	1,33	1,41	0,95	0,68 ; 1,36
65+	44	0,61	43	0,58	60	0,80	53	0,70	65	0,85	78	1,00	62	0,78	57	0,70	63	0,75	0,78	0,95	0,66 ; 1,37

En negrita los cambios significativos.

21 hombres fallecidos por HB (tasa de mortalidad de 0,093 por 100.000 habitantes) y 13 mujeres (0,055 por 100.000 habitantes). Esta cifra es un 10% inferior si se comparan con la media de 2007-2011. La HB se resuelve sin secuelas en el 90% de los casos y fallecen aproximadamente el 1% de los pacientes. La cifra de defunciones obtenida a partir de los datos de mortalidad del INE es probable que incluya tanto las defunciones en fase aguda de la enfermedad como las provocadas en los casos que con evolución crónica y aparición de secuelas.

Para elaborar la tabla 7 sobre el estado de vacunación de los casos, se han considerado sólo los 124 casos que se correspondían con cohortes candidatas a recibir vacuna de acuerdo con su edad, de un total de 325 casos con menos de 20 años. En 78 pacientes (63%) se desconoce el estado de va-

Tabla 7. Hepatitis B, declaración individualizada, información del estado de vacunación en menores de 20 años según el grupo de edad. España, años 2005 a 2013

Edad	Vacunados			No vacunados	Vacunación desconocida	Total
	Tres dosis	< tres dosis	dosis desc			
<1	2	2	-	2	5	11
1-4	1	1	2	6	23	33
5-9	1	2	1	3	23	30
10-14	1	-	1	6	23	31
15-19	6	1	2	6	4	19
Total	11	6	6	23	78	124

cunación, 23 (18%) no estaban vacunados y 23 sí recibieron vacuna. De estos últimos, 11 casos recibieron tres dosis, 6 casos menos de tres dosis y en seis más no se conoce esta información.

5.3. Protección a largo plazo. Experiencia en otros países

J. Pérez, E. Rego

Las vacunas frente a la HB producidas mediante tecnología de recombinación de ADN se introdujeron en el año 1986, con anterioridad se disponía de vacunas plasmáticas si bien su uso no fue generalizado. Estas vacunas se presentaron al principio en forma de vacunas monovalentes y con posterioridad se han desarrollado vacunas combinadas que incluyen diferentes antígenos.

Desde el comienzo de los ensayos clínicos, así como en los primeros programas de vacunación desarrollados, la forma más sencilla de investigar la duración de la protección con vacunas frente a la HB fue medir el título de anti-HBs. Históricamente, un título de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml obtenido 1-3 meses después de una pauta completa de primovacuna se ha considerado como protector⁵⁰; sin embargo, este valor se ha cuestionado para la evaluación de protección persistente, puesto que se ha comprobado la protección frente a la enfermedad en personas que presentaban un título menor e incluso en personas seronegativas. Esto es así para personas inmunocompetentes pero no para inmunodeprimidos donde el citado título de anticuerpos podría no ser protector.

Observando la cinética de anti-HBs, se describe que en niños las concentraciones son bajas o indetectables en un 15-50% 5-15 años tras la vacu-

nación completa mientras que en adultos estas concentraciones decrecen rápidamente a partir del primer año tras la vacunación y más lentamente después⁵¹. La duración de la positividad de anti-HBs se relaciona con el título máximo de anticuerpos conseguido tras la primovacuna⁵².

Así pues, la protección a largo plazo está presente a pesar de la disminución de anti-HBs con el tiempo. El mecanismo exacto de esta protección no está totalmente esclarecido pero la evidencia de los estudios a largo plazo (hasta 30 años) demuestra que no es necesaria la administración de dosis de recuerdo^{53,54} cuando la pauta de vacunación se administró correctamente en individuos inmunocompetentes.

La mayoría de los estudios demuestran la insuficiencia de la medición del título de anticuerpos para determinar la protección a largo plazo. Diferentes autores han propuesto que la misma se haga a través de los siguientes métodos:

- Memoria inmune (respuesta anamnésica después de una dosis de recuerdo)
- Pruebas de actividad de células B y T in vitro
- Estudios seroepidemiológicos y tasas de infección en poblaciones vacunadas

5.3.1. Memoria inmune

La memoria inmune es la capacidad de mantener un nivel protector de anticuerpos específicos mediante las células plasmáticas o la producción de una respuesta inmune rápida cuando se produce una re-exposición al mismo antígeno.

La respuesta anamnésica a una dosis de recuerdo es una manera de demostrar la protección a largo plazo. Con el fin de determinar si existe memoria inmunológica muchos estudios administran una dosis de refuerzo a aquellos que han completado la inmunización primaria, comparando los títulos previos y los posteriores a la dosis de refuerzo^{55,56}.

Se han monitorizado cohortes de personas vacunadas en todo el mundo hasta 23 años después de la vacunación e, independientemente de la endemia del país o del refuerzo natural, la respuesta anamnésica indica la duración prolongada de la protección frente a la HB incluso después de la desaparición de los títulos de anti-HBs^{57,58}. Se ha observado que todos los vacunados con pauta completa mostraron evidencia de inmunidad en forma de persistencia anti-HBs y/o estimulación in vitro de células B o una respuesta anamnésica tras la vacunación. Hasta la fecha, no se ha encontrado evidencia convincente que sugiera la necesidad de dosis de recuerdo, incluso tras más de 20 años de seguimiento^{57,58}.

En una revisión de varios estudios de seguimiento en países desarrollados y en vías de desarrollo⁵⁹ se observaron respuestas anamnésicas en personas con niveles bajos o indetectables de anti-HBs después de la estimulación administrando la vacuna frente a HB junto con la producción de anti-HBs por células B circulantes, lo que confirmó la presencia de memoria inmunológica en los vacunados. La respuesta anamnésica anti-HBs se correlacionó con la cinética y la magnitud con las respuestas de células T proliferativas. Los datos acumulados de los estudios evaluados en esa revisión indican que la protección es dependiente de la memoria inmunológica y añade un peso adicional a las recomendaciones que establecen que no es necesaria una dosis de refuerzo después de una pauta completa de vacunación en personas inmunocompetentes.

Los resultados de un estudio llevado a cabo en Italia se compararon con un estudio llevado a cabo en Alemania, ambos países de baja endemicidad. Tras la vacunación primaria en Italia⁶⁰ el 97% de los niños que eran seronegativos a los 10 años de la vacunación obtuvieron protección tras una dosis de refuerzo.

Sin embargo, también se han observado resultados en los que se describe la ausencia de respuesta inmune tras una dosis de refuerzo. En cuatro estudios recientes llevados a cabo 11 y 20 años tras la vacunación^{57,61,62,63}, se mostró que entre el 10 y el 50% de personas con concentraciones <10mUI/ml no alcanzaron dicha determinación tras una dosis de refuerzo. La comparación de estos estudios está obstaculizada por el uso de diferentes vacunas, diferentes edades de administración, diferentes tipos de muestras así como diferentes endemicidades según países.

En un estudio llevado a cabo en Alaska⁵⁷ se midieron los títulos de anti-HBs y la respuesta a una dosis de refuerzo (5µg) quince años después de una pauta con vacuna recombinante de 2,5µg en niños a partir del nacimiento. En este estudio, la mitad de los niños que habían recibido vacuna tras el nacimiento no tenían pruebas de memoria inmunológica medida por el desarrollo de respuesta anamnésica a la vacunación de refuerzo. Los autores concluyen que son necesarios estudios adicionales para evaluar si esto supone susceptibilidad a la infección y si las personas vacunadas al nacimiento podrían beneficiarse de un refuerzo para mantener la protección a largo plazo.

En un estudio realizado en China sobre los efectos de la dosis de refuerzo, se sugiere que la memoria inmunológica en algunos niños podría estar alterada o incluso haber desaparecido. Por lo tanto, los autores concluyen que en niños con un muy bajo nivel de anti-HBs varios años después de la primovacunación, no se debería ser demasiado optimista sobre la presencia de memoria inmunitaria protectora sin refuerzo inmunológico⁶⁴. Aunque se sugiere que posiblemente estas diferencias sean debidas a las dife-

rentes vacunas utilizadas, tanto en primovacunaación como en dosis de refuerzo, y a las limitaciones en algunos estudios.

Otro estudio llevado a cabo en Micronesia en adolescentes que recibieron vacuna frente a HB en el nacimiento⁶¹ mostró que la respuesta anamnésica a los quince años estaba influida por el título inicial alcanzado.

Una revisión Cochrane⁶⁵ realizada en el año 2010 abordó la necesidad o no de administración dosis de recuerdo para prevenir la HB. Los autores concluyen que no hay evidencia que apoye o descarte la necesidad de una dosis de recuerdo en individuos sanos que respondieron a una primovacunaación inicial. Esta conclusión deriva de la ausencia de ensayos clínicos específicos sobre el tema, siendo este el nivel de evidencia exigido por la revisión para evaluar el objetivo de la misma. A pesar de ello, la revisión aporta datos de gran interés. Se identificaron un total de 35 trabajos que evaluaron la memoria inmunitaria con un total de 58 grupos de intervención y 4.542 participantes. Las diferentes intervenciones se agruparon en función del tiempo transcurrido desde la primovacunaación hasta la administración de una dosis de recuerdo (estrato 1: 5 años, estrato 2: 6-10 años, estrato 3: 11-15 años y estrato 4: 16-20 años). Tomando los datos aportados por los 35 artículos se calculó de forma ponderada la tasa de respuesta en individuos no protegidos siendo del 0,78 (IC 95% 0,75; 0,8) en el estrato 1; 0,92 (IC 95% 0,91; 0,92) en el estrato 2; 0,75 (IC 95% 0,74; 0,75) en el estrato 3 y 0,76 (IC 95% 0,75; 0,77) en el estrato 4. Los autores concluyen que la presencia de títulos de anti-HBs <10 UI/ml no se puede considerar como ausencia de inmunidad sino que ésta debería evaluarse en función de la respuesta anamnésica.

La revisión Cochrane también evalúa cuál es el mejor momento para la medición de los títulos de anticuerpos tras la administración de la dosis de recuerdo, observando que en aquellos estudios que realizaron determinaciones seriadas en el tiempo, el pico de anticuerpos se observa en la segunda semana (con un título de 511,88 frente a 18,02 en la primera semana y 356,07 en la cuarta; diferencias estadísticamente significativas).

A pesar de que el conocimiento sobre la duración de la protección frente a la infección y la enfermedad tras la vacunación sigue siendo incompleto, no se recomienda la administración de dosis de refuerzo en los programas de vacunación⁶⁶. La OMS y diferentes organismos internacionales indican que debido a la existencia de memoria inmune, las personas adecuadamente vacunadas no necesitan la administración de una dosis de refuerzo incluso cuando los títulos de anti-HBs decrezcan a niveles muy bajos^{66,67}.

5.3.2. Prueba de actividad de células B y T in vitro

La actividad de las células B y T también se ha utilizado como medida de protección a largo plazo, a pesar de que el mecanismo inmunológico exacto no se entiende bien.

Los linfocitos B de memoria están involucrados en la inmunidad a largo plazo y en la protección frente a la HB. La respuesta de un aumento de los anticuerpos a una dosis de refuerzo es resultado de la activación de linfocitos B de memoria, sensibilizados a través de una exposición inicial al antígeno, que siguen siendo capaces de una rápida proliferación, diferenciación y producción de anticuerpos específicos tras un nuevo contacto con el mismo antígeno. Algunos estudios mostraron cambios en los linfocitos T específicos y las células B en todos los vacunados a pesar de la ausencia de anticuerpos específicos⁶⁸.

En un estudio realizado en Tailandia informaron de seguimiento a largo plazo en ambos parámetros inmunes humorales y celulares⁵⁵. Los mecanismos inmunológicos exactos de la protección a largo plazo no se comprenden aun suficientemente. Incluso individuos que no son capaces de desarrollar una respuesta inmune ante un recuerdo, pueden desarrollar una respuesta protectora a la infección. De hecho, los linfocitos T y B de memoria son capaces de persistir independientemente del título de anti-HBs y se cree que son capaces de proteger frente a infecciones agudas y crónicas. Esto sugiere que la investigación de la respuesta de anticuerpos a una dosis de recuerdo podría no ser suficiente para determinar la inmunidad y protección a largo plazo⁶⁹.

5.3.3. Estudios seroepidemiológicos y tasa de infección en población vacunada

Otra medida de protección a largo plazo son los estudios seroepidemiológicos, que muestran el descenso de la incidencia de la infección aguda y de portadores crónicos desde la introducción de los programas de vacunación. Adicionalmente, estos estudios muestran la baja tasa de infección en población vacunada, observándose mediante la detección de anticuerpos frente al antígeno core del VHB (anti-HBc) la presencia de infecciones intercurrentes, aunque pocas con diagnóstico clínico⁶⁶. Por último, la presencia de portadores crónicos entre las poblaciones vacunadas se puede calificar de anecdótica⁵³.

La tasa de infecciones por VHB en vacunados se sitúa entre 0 y 13,8%⁵³ en población general, dependiendo del nivel de endemicidad, pauta utilizada y edad de vacunación. En estudios de seguimiento de quince años después de la vacunación se ha alcanzado una tasa de infecciones en vacu-

nados de hasta un 33,3% en hijos de madres portadoras de Ag HBs y antígeno e del VHB (Ag HBe). Es precisamente en este grupo de niños en los que se producen las mayores tasas de fallos vacunales. Sin embargo, es destacable que en este estudio realizado en China, 26 de 78 niños desarrollaron infección (33,3%) y sólo 1 de ellos (1,3%) desarrolló estado de portador crónico⁷⁰.

En Taiwan se analizaron el impacto y las futuras estrategias a través de un estudio para valorar la protección a largo plazo tras dos décadas de vacunación universal frente a HB⁷¹. El efecto sobre la cohorte de nacimiento se evaluó mediante la comparación de los resultados de las mismas cohortes de nacimiento a diferentes edades entre este estudio y otros anteriores, concluyendo que la vacunación universal proporciona protección a largo plazo por lo menos hasta los 20 años. Los datos validan la hipótesis de que la vacunación en la infancia proporciona una adecuada protección a largo plazo frente a la infección por el VHB hasta la adolescencia en un área endémica y que la indicación de refuerzo universal no es necesaria tras la primovacunación. Estudios prospectivos previos a largo plazo^{72,73} demostraron también tasas de anti-HBc muy bajas en los vacunados que perdieron sus títulos anti-HBs y tenían una respuesta pobre o no respondían a una dosis de refuerzo de la vacuna. Estos hallazgos son compatibles con otros dos estudios de seguimiento a largo plazo en nativos de Alaska en el que las cohortes mostraron caída de anti-HBs pero no infección clínica por VHB^{74,75}. Por todo ello, estos estudios concluyen que no es necesaria una dosis de refuerzo 20 años después de la primovacunación porque la presencia de Ag HBs y anti-HBc en suero no se incrementa, demostrando el tremendo impacto de los programas de vacunación universal frente a HB y la efectividad de la protección a largo plazo.

Resultados similares a los anteriores se observaron en sendos ensayos clínicos realizados en dos países de alta endemia como China y Gambia. En China, tras 15 años de seguimiento de niños vacunados con vacuna plasmática en la infancia, la eficacia vacunal frente al estado de portador crónico fue del 96%, observándose únicamente un caso en los vacunados (0,3%) frente a 28 en los no vacunados (8,2%); este dato contrasta con que el 50% de los vacunados presentaban títulos no protectores⁷⁶. De forma similar, en Gambia, después de 15 años de seguimiento de niños vacunados en el primer año de vida, la efectividad vacunal estimada frente al estado de portador fue del 96,6% (IC 95%: 91,5-100); el 5% de los vacunados se consideró no respondedor frente a la primovacunación; de ellos, un 8,6% desarrolló el estado de portador frente a únicamente el 0,6% de los respondedores⁷⁷. La protección frente a la infección (anti-HBc positivo) parece relacionada con el título de anticuerpos alcanzado tras la primovacunación (>1000 mUI/ml frente a 10-100 mUI/ml)⁷⁷.

En el estudio realizado en Micronesia citado anteriormente⁶¹ se observa que 15 años después de la primovacunación al nacimiento, el 8% de los participantes tenían evidencia de infección pasada por VHB, pero ninguno tenía infección crónica. La ausencia de respuesta anamnésica a una dosis adicional de vacuna podría indicar una disminución de la inmunidad.

En la revisión Cochrane citada anteriormente⁶⁵, los autores informan que de los 4.542 participantes no se observaron señales de infección aguda o crónica por VHB.

En la revisión en países desarrollados y en vías de desarrollo citada anteriormente⁵⁹ se analizaron los datos acumulados de una serie de estudios de seguimiento a largo plazo en bebés, niños y adultos vacunados frente a la HB en los países industrializados y en desarrollo. Los autores describieron que a pesar de una baja o indetectable detección de anticuerpos años después de la vacunación, es rara la presencia de portadores de Ag HBs y, en caso de aparecer, sólo se presenta de forma transitoria. Algunos vacunados presentaban rastro de infección (presencia anti-HBc) pero ninguno desarrolló estado de portador crónico o manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En Italia, se estima que entre 2001 y 2010 se produjeron 5-6 fallos vacunales anualmente, definidos como infección aguda con clínica, por lo que se considera que los fallos vacunales son muy poco frecuentes puesto que la población vacunada en Italia se cifra en 16-17 millones de personas⁶⁹.

El éxito de la vacunación frente a HB se ha constatado igualmente mediante estudios de seroprevalencia en los países que la tienen introducida en calendario⁵². La tasa de portadores de Ag HBs en menores de 20 años en Taiwan descendió del 9,8 al 0,6% entre 1984 y 2004. De forma similar se observaron descensos en Gambia (del 10 al 0,6%), Malasia (del 1,6 al 0,3% en niños de 7 a 12 años entre 1997 y 2003), en Hawai (reducción del 97% desde 1991) o en Alaska, entre otros territorios.

En España solamente se ha realizado una encuesta de seroprevalencia a nivel de todo el Estado, en el año 1996⁷⁸, cuando la vacuna frente a HB todavía no se había incluido en el calendario de vacunación en la mayoría de las CCAA. El estudio se realizó en personas de 2 a 39 años de edad y se observó que la prevalencia de infección por VHB (presencia de anti-HBc) era del 0,8% para el total de la muestra. La prevalencia aumentaba con la edad, siendo inexistente o muy baja en menores de 20 años de edad y del 9,8% en el grupo de edad de 30-39 años. La prevalencia de mujeres portadoras de Ag HBs, en edades comprendidas entre los 15 y los 39 años, fue del 1,1%; y de ellas solamente una (0,1%) presenta además Ag HBe, condiciones para una transmisión perinatal muy eficiente.

Siete CCAA han realizado encuestas en su ámbito territorial y algunas han estudiado la seroprevalencia de marcadores de HB, aunque los gru-

pos de edad reflejados en los estudios no son homogéneos y el estudio de los marcadores de HB no sigue exactamente el mismo razonamiento en todos ellos por lo que resulta difícil compararlos.

La Comunidad de Madrid ha realizado cuatro estudios en los que incluyen marcadores de HB en los años 1988, 1993, 1999 y 2008. En la encuesta realizada en el año 2008⁷⁹ se observa en la población de 16 a 80 años de edad una prevalencia de infección por VHB del 11% (IC95%: 9,8-12,3), el 80% de ellos con infección pasada resuelta (anti-HBc positivo y anti-HBs positivo), y una prevalencia de infección crónica del 0,7% (IC95%: 0,5-1,1). Se observa una tendencia de la infección por VHB descendente en todos los grupos de edad, aunque con diferencias significativas entre las últimas dos encuestas en el grupo de edad de 41-60 años⁷⁹. La prevalencia de infección es muy baja en la población menor de 16 años⁸⁰.

En Cataluña, entre 1989 y 2002, se observó un descenso de prevalencia de infección (anti-HBc) del 15,6% al 8,7% y de portadores de Ag HBs del 1,5 al 0,7%⁸¹.

Experiencia con diferentes pautas y preparados de vacunación

Existen múltiples opciones a la hora de incorporar la vacuna HB en los programas de vacunación y los cambios de calendario dependen fundamentalmente de consideraciones programáticas. La transmisión perinatal o postnatal temprana es una importante causa de infección crónica a nivel mundial por lo que la primera dosis debería ser administrada lo más pronto posible después del nacimiento, especialmente en países con alta endemicidad. La dosis del nacimiento debe ir seguida de dos o tres dosis. Una revisión Cochrane constató que la administración de vacuna en los recién nacidos de madres infectadas tenían 3,5 veces menos probabilidades de infectarse⁸². Retrasar la dosis del nacimiento resulta en un aumento del riesgo de infección por VHB en estos niños. Un estudio demostró que el riesgo de infección por VHB en hijos nacidos de madres portadoras aumentaba significativamente cuando la primera dosis se recibía después de 7 días comparado con los que eran vacunados 1-3 días tras el nacimiento.

Aunque las pautas de vacunación habitualmente utilizadas han sido de tres dosis, en un estudio realizado en Gambia se valoró la eficacia de la protección de una pauta de dos frente a tres dosis y concluyeron que, tras un seguimiento de 4-7 años, dos dosis de vacuna ofrecen una protección similar frente a infección y el estado de portador⁸³.

En este sentido, un estudio de seguimiento a 22 años realizado en China⁸⁴ para valorar la inmunogenicidad a largo plazo y la eficacia de la vacunación frente a HB con tres pautas diferentes en niños (dos dosis de vacuna recombinante; tres dosis vacuna recombinante; tres dosis vacuna derivada

de plasma). Los sujetos que recibieron tres dosis tenían GMTs significativamente mayores de anti-HBs y se observó una proporción más alta de personas con anti-HBs ≥ 10 mUI/mL en el grupo que recibió tres dosis de vacuna recombinante frente al que únicamente recibió dos de la misma vacuna (35,3% frente a 76,5%). Aunque los resultados sugieren que las tres pautas usadas presentan una protección a largo plazo (ninguno de los vacunados desarrolló estado de portador), no se puede extraer una conclusión firme porque el número de individuos en seguimiento descendió al final del periodo.

Un reciente metanálisis de 46 estudios revisó los determinantes de la protección a largo plazo tras la vacunación en la infancia, concluyendo que el estatus de portador materno, el intervalo entre las dos últimas dosis de la serie primaria y la cantidad de antígeno de la vacuna eran los principales determinantes para la persistencia de anticuerpos. Dosis con menor cantidad de antígeno administradas en la infancia también se asociaron con la falta de respuesta a dosis de refuerzo⁸⁵.

Diferentes estudios apoyan que la naturaleza y contenido antigénico de la vacuna influyen en la persistencia de la inmunidad. Los datos de seguimiento muestran que las vacunas producidas mediante técnicas de recombinación de ADN con mayor contenido antigénico producen una respuesta inmune con títulos de anticuerpos más altos y una mayor persistencia de la protección después de 15 años^{57,60,61}.

En un estudio llevado a cabo con vacuna hexavalente se ha comprobado que esta también induce memoria inmune a largo plazo, incluyendo a la mayoría de personas con anti-HBs indetectables. Estos datos sugieren que la protección a largo plazo de la vacuna combinada (Infanrix hexa) es similar a lo observado tras la vacunación utilizando vacuna monovalente⁸⁶. Todos los estudios que evalúan la respuesta inmune han demostrado que los componentes de esta vacuna son altamente inmunogénicos y equivalente o no inferior a sus comparadores, con concentraciones de anticuerpos protectores y con potente respuesta a dosis de refuerzo⁸⁷. Debido a que se encontró que la vacunación durante la infancia aseguraba la inmunidad protectora hasta cerca de 20 años de edad, parece claro que Infanrix hexa puede asegurar la protección a largo plazo sin ninguna dosis de refuerzo adicional en la adolescencia en personas inmunocompetentes.

La vacuna Hexavac, se retiró por la incertidumbre de la inmunogenicidad a largo plazo de su componente frente a la HB; sin embargo, un estudio de seguimiento a 5 años realizado en Italia concluye que la memoria inmune persiste en niños con títulos de anticuerpos < 10 mUI/ml⁸⁸. El citado estudio identifica una diferencia entre el porcentaje de niños que conservaban títulos protectores frente a HB entre los que habían recibido Hexavac o Infanrix hexa (38,4% frente a 83,2%), sin embargo tras la administración a los

niños con un título <10 mUI/ml de una dosis de recuerdo con vacuna HB monovalente, la tasa de respuesta fue similar independientemente de la vacuna usada en primovacación (92,1% en Hexavac frente a 94,3% en Infanrix hexa). Los autores concluyen que la memoria inmune persiste en los niños no seroprottegidos haciendo innecesaria la administración de dosis de recuerdo. Aunque hacen falta estudios de seguimiento a más largo plazo, los resultados obtenidos hasta ahora no parecen indicar una caída de la protección a largo plazo. Respecto a la composición de las citadas vacunas señalar que Hexavac contiene 5 μg de Ag HBs e Infanrix hexa contiene 10 μg .

Aunque la mayoría de los estudios realizados, especialmente los de seguimiento más largo, lo han sido con vacuna monovalente, hay al menos tres estudios en los que se comparan directamente los resultados obtenidos con vacunas combinadas y monovalentes. En el estudio realizado en Eslovaquia⁸⁹ con un seguimiento de 10-11 años se observó que la persistencia de anticuerpos y la memoria inmune eran similares entre los niños vacunados en el primer año de vida con vacuna monovalente o combinada (Infanrix hexa). Otros dos estudios realizados en Tailandia con 4 y 10 años de seguimiento, respectivamente^{90,91}, compararon los resultados obtenidos con vacuna monovalente y combinada frente a D, T y tos ferina y HB (DTP-HB) observando que los niveles de seroprotección no se relacionaban con el hecho de que la vacuna se administrara de forma combinada sino con la carga antigénica presentada en su formulación.

5.4. Resumen vacunas hexavalentes y protección frente a HB

- En España se introdujo la vacunación frente a HB en grupos de riesgo en el año 1983. El CISNS recomendó la vacunación sistemática de adolescentes en 1992 y la vacunación en primera infancia desde el año 1996. Desde el año 2002 se vacuna de manera sistemática con tres dosis en menores de 6 meses de edad.
- La HB presentó una tendencia descendente en España desde que se inició su vigilancia en 1997, aunque el descenso solo ha sido significativo en los últimos años. Este descenso coincide con los años en que se introdujo y consolidó, primero la vacunación en adolescentes y luego la vacunación en recién nacidos. En 1997 todas las CCAA habían introducido en sus calendarios la vacunación en adolescentes, pero solo cuatro vacunaban a recién nacidos.
- La evolución e impacto de los programas de vacunación solo puede observarse en CCAA que vigilaban la enfermedad antes de 1997. En Cataluña, que introdujo la vacunación en adolescentes en

1991, las tasas descendieron de 6,2 por 100.000 habitantes en 1990 a 2,5 en 1991⁹². En el País Vasco los casos registrados disminuyeron desde 1986 hasta 1995 (tasas 11,6 - 2,1 casos por 100.000 habitantes)⁹³.

- Los grupos de edad de 25 a 34 y de 35 a 54 años son los que presentaron las tasas de incidencia más altas. Los casos con estas edades contribuyeron al aumento de la incidencia en los años 2005 a 2008. Estas cohortes se corresponden con las que también sufrieron tasas altas de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). También hay que tener en cuenta el papel de la inmigración procedente de países con alta prevalencia de HB. En España se ha visto un aumento en la prevalencia de marcadores serológicos en inmigrantes, principalmente en aquellos procedentes de Asia y África. A partir de 2008, las tasas de incidencia correspondientes a estas edades presentaron un importante descenso estadísticamente significativo que contribuyó al descenso de la incidencia global.
- Las tasas de incidencia en menores de 15 años se mantuvieron bajas y estables en todo el periodo. La información sobre el estado de vacunación en este grupo de edad es incompleta y no permite valorar el impacto del programa de vacunación en este grupo de población.
- En el periodo 2005 a 2013 no se dispone de información sobre factores de riesgo o exposición de los casos en el nivel nacional y la información sobre antecedentes de vacunación no es exhaustiva.
- La vigilancia de la carga de la enfermedad aguda y crónica en la población debe mejorar.
- Los estudios de eficacia vacunal han demostrado una casi total protección frente a HB aguda y crónica en personas inmunocompetentes con títulos posteriores a la vacunación con pauta completa ≥ 10 mUI/ml. La protección a largo plazo se asocia fundamentalmente con el desarrollo de memoria inmune que persiste más allá de la desaparición de los títulos de anticuerpos.
- La duración de la protección a largo plazo se ha constatado en niños, adolescentes y adultos y la evidencia ha ido aumentando en función del tiempo transcurrido desde el comienzo de los programas de vacunación. Los estudios de seguimiento son de más de dos décadas sin que se haya observado una disminución de la protección con repercusiones clínicas o epidemiológicas. Aunque en algunos estudios se ha constatado la presencia de infecciones postvacunación, con seroconversión anti-HBc, relacionando parcialmente la misma con la menor respuesta a la primovacunación, la eficacia frente al estado de portador crónico se ha estimado en más del

95%. Los fallos vacunales descritos no parece que tengan una repercusión significativa en la salud pública.

- Actualmente no se recomienda la administración de dosis de refuerzo salvo en población inmunodeprimida y en ocasiones en población que presente situaciones de riesgo laboral.
- Existen muy pocos datos sobre estudios de seguimiento a largo plazo con vacunas combinadas y menos aun comparando los resultados observados con estas vacunas frente a las monovalentes, sin embargo, los datos existentes apuntan a que las vacunas combinadas tienen un comportamiento similar respecto a las monovalentes.
- El éxito que han supuesto los programas de vacunación frente a la HB al disminuir la prevalencia de portadores crónicos de Ag HBs puede tener una doble consecuencia: una disminución de los recuerdos naturales (que podría repercutir en la protección a largo plazo) y, especialmente, una disminución de la presión de la infección en la población. La disminución de la presión de la infección se traduciría en una mayor efectividad de los programas de vacunación al disminuir las posibilidades de transmisión.
- La cuestión última es si esta protección será de por vida, para lo que serán necesarios estudios de seguimiento a más largo plazo en los que se constate de forma generalizada que la protección permanece durante la tercera década de la vida en aquellos niños que fueron vacunados al nacimiento.

6. Vacunas hexavalentes y protección frente a tos ferina

6.1. Protección en niños menores de 2 años de edad

A. Limia y S. Cañellas

La Comisión de Salud Pública aprobó las recomendaciones de la Ponencia de Vacunas plasmadas en el documento «Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España»⁹⁴ y el CISNS, en marzo de 2013, acordó el calendario de vacunación en el que se reflejaban dichas recomendaciones. Las recomendaciones se ratificaron en la aprobación del calendario para el año 2014⁹⁵.

La revisión realizada por la Ponencia de Vacunas, incluyó una actualización de la epidemiología de la tos ferina en España y de la evidencia disponible sobre diferentes estrategias de vacunación y sus resultados en el control de la enfermedad. Se acordó dirigir los esfuerzos del programa de vacunación frente a tos ferina a prevenir hospitalizaciones y fallecimientos en niños menores de 3 meses de edad, manteniendo la pauta de primovacuna (2, 4 y 6 meses de edad) e insistiendo en la importancia de la vacunación «en tiempo». Asimismo se acordó mantener las dos dosis de recuerdo en la infancia, a los 18 meses (DTPa) y a los 6 años de edad con vacuna frente a D, T y tos ferina acelular con baja carga (dTpa). Se realizan otras recomendaciones en cuanto a implementación de estrategias en situaciones epidemiológicas particulares⁹⁴. La reciente publicación de estudios realizados en babuinos evidencian la falta de efectividad de las vacunas acelulares en la prevención de la colonización y la transmisión de *B. pertussis*^{96,97} y refuerza la importancia de centrar los esfuerzos del programa en el objetivo acordado por la Ponencia.

Las estrategias de vacunación para el control de la tos ferina en el lactante podrían comenzar antes del nacimiento, vacunando a mujeres embarazadas⁹⁴. Aunque la evidencia reciente de la experiencia en el Reino Unido^{98,99} y en Estados Unidos (EEUU)^{100,101} muestran que es una estrategia segura y efectiva en la protección de recién nacidos en situaciones de epidemia, algunas cuestiones permanecen pendientes de respuesta, como las posibles interferencias inmunológicas en la mujer y en el niño y el coste-efectividad de la utilización de esta estrategia de manera universal en situaciones libres de epidemia^{94,98,100}.

A continuación, se resume la evidencia de las estrategias para el control de la tos ferina en el recién nacido y el lactante tratados en el documento de la Ponencia, ampliando la información cuando se ha considerado pertinente.

6.1.1. Vacunación neonatal

Esta estrategia resulta controvertida y no recomendada en la actualidad¹⁰². Los recién nacidos tienen un sistema inmune inmaduro y la respuesta generada frente a tos ferina tras recibir la vacuna frente a D, T y tos ferina de célula completa (DTPc) es inferior a si la reciben semanas más tarde^{103,104,105,106,107}. Sobre la respuesta inmune tras la vacunación neonatal con DTPa se han publicado estudios de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego realizados en Italia¹⁰⁸, Alemania¹⁰⁹, EEUU¹¹⁰ y Australia¹¹¹ y en ninguno de ellos se demostraron títulos de anticuerpos tras la primovacunación superiores en el grupo de niños vacunados en los primeros días de vida que en el grupo control. En los estudios de Alemania y Australia se constató además una tendencia decreciente de las respuestas frente a otros antígenos, como HB y Hib respecto del grupo control.

6.1.2. Vacunación en la infancia

La efectividad de las vacunas frente a tos ferina en la infancia varía según el tipo de vacuna¹¹², el número de dosis recibidas¹¹³, el espacio de tiempo entre dosis¹¹⁴ y las cepas de *B. pertussis* circulantes en la comunidad. Existe evidencia de que aunque las altas coberturas de vacunación reducen la incidencia de tos ferina en personas no vacunadas^{115,116,117,118}, las vacunas son más efectivas en proteger frente a la enfermedad que frente al transporte faríngeo y a la infección oligoasintomática^{119,120,121,122}.

Tanto las vacunas Pc como las Pa comienzan a proteger desde que el lactante recibe la primera dosis. La tasa de protección frente a ingresos hospitalarios en menores de 2 años con una, dos o tres dosis se estima en 37%, 72% y 93%, respectivamente¹²³; aunque ambos tipos de vacunas van perdiendo efectividad con el tiempo, tanto frente a la enfermedad clínica y asintomática como frente al transporte nasofaríngeo de *B. pertussis*.

Tres aspectos se deben tener en cuenta en la vacunación en la infancia⁹⁴:

- El momento de administración de las vacunas. Debe ser exactamente el día que el niño cumple la edad fijada en el calendario de vacunación, sobre todo en las dosis de primovacunación.

- El intervalo de tiempo entre las dosis de primovacunación. La pauta más favorable es la que deja un intervalo entre dosis de primovacunación de 2 meses, siendo la pauta más adecuada la que comienza a los 2 meses de edad.
- El momento de administración de la dosis de recuerdo. Es esencial la administración de una dosis durante el segundo año de vida. Es importante la administración de una segunda dosis de recuerdo en la edad escolar para proporcionar protección.

Aunque existe amplia heterogeneidad en los esquemas de vacunación en los países de nuestro entorno (ver apartado 7), todos ellos administran primovacunación en los primeros 6 meses, vacunación de recuerdo en el segundo año de vida y, frecuentemente, una segunda dosis de recuerdo en la etapa preescolar o principio de etapa escolar. En la UE, todos los países utilizan vacuna acelular frente a tos ferina salvo Polonia. En España, se utilizan exclusivamente vacunas acelulares desde el año 2005 en todas las CCAA debido a la menor reactogenicidad.

Las estimaciones de la duración de la protección teniendo en cuenta las diferencias en la circulación de *B. pertussis*, los distintos sistemas de vigilancia y esquemas de vacunación y las definiciones de caso, oscilan entre 7 y 20 años tras la infección y entre 4 y 12 años tras la vacunación frente a tos ferina^{124,125}.

6.2. Impacto de vacunas con diferentes componentes en el control de la enfermedad

F. Martínez y A. García

Las vacunas que se utilizan actualmente en España para la prevención de la tos ferina son vacunas Pa. Sin embargo, el número de componentes incluidos en las vacunas disponibles para la vacunación primaria en niños menores de 2 años es diferente. La vacuna Hexyon y Pentavac incluyen dos antígenos frente a tos ferina mientras que Infanrix, Infanrix-VPI+Hib e Infanrix hexa tienen un antígeno más frente a esta enfermedad (pertactina). Aunque existen otras vacunas para la prevención de tos ferina no se mencionan al no utilizarse en menores de 2 años.

Las vacunas Pa que se utilizan en los diferentes países van cambiando con el tiempo, así como puede variar también el esquema de vacunación. En el momento de elaboración del informe las vacunas Pa utilizadas según el número de componentes y el esquema de vacunación pueden encontrarse en la tabla 8.

Tabla 8. Utilización de vacunas acelulares (Pa) en diferentes países según el número de componentes y esquema de vacunación

Países que utilizan Pa de tres componentes	Países que utilizan Pa de dos o tres componentes	Países que utilizan Pa de dos componentes	Países que utilizan Pa de tres o cinco componentes
Austria (pauta de 2+1), Bélgica (3+1, vacuna según la región), Dinamarca (2+1), Irlanda (3+0), Italia (2+1), Luxemburgo (3+1), Holanda (3+1), Eslovaquia (2+1), Suiza (3+1)	República Checa (3+1), Francia (2+1), Alemania (3+1), España (3+1. Con pauta mixta, hexavalente y/o pentavalente, según la Comunidad Autónoma), Suecia (2+1, vacuna según la región)	Estonia (3+1), Finlandia (2+1), Grecia (3+1), Hungría (3+1), Noruega (2+1), Portugal (3+1), Rumanía (3+1), Eslovenia (3+1), Letonia (3+1)	Reino Unido (2+1).

Elaboración propia

6.2.1. Efectividad de vacunas con pertactina

En este apartado se revisa la eficacia/efectividad de las vacunas Pa que contienen pertactina en comparación con vacunas que no la contienen para la prevención de tos ferina en niños menores de 2 años.

Se realizó inicialmente una exploración del tema y no se localizaron estudios de efectividad de la vacuna Hexyon. Sin embargo se localizaron 2 revisiones sistemáticas con buena calidad metodológica que aunque no se centraban directamente en la pregunta se aproximaban a ella^{126,127}.

- Una de las revisiones sistemáticas¹²⁶ se actualizó en 2011 y evaluaba la eficacia y la seguridad de las vacunas Pa en niños. Esta revisión incluyó 6 ensayos de eficacia y 52 de seguridad y concluyó que las vacunas Pa multicomponente eran eficaces y mostraban menos efectos adversos que las vacunas Pc para primovacunación, al igual que para la dosis de refuerzo. Por otro lado, los estudios sugieren que las vacunas Pa con 3 componentes tienen una eficacia mayor que las vacunas de 1 y 2 componentes frente a tos ferina típica y enfermedad leve. Esta conclusión se basa en pruebas indirectas porque la mayoría de las vacunas actualmente autorizadas no se han comparado en ensayos directos de eficacia. La eficacia de las vacunas con 3 componentes varió del 84% al 85% para prevenir la tos ferina típica y del 71% al 78% para prevenir la enfermedad leve. La eficacia de las vacunas de 1 y 2 componentes varió del 59% al 75% frente a tos ferina típica, y del 13% al 54% frente a la enfermedad leve. La superioridad de las vacunas de 5 componentes sobre las de 2 componentes para prevenir la tos ferina típica se confirmó mediante la comparación de estas vacunas en dos ensa-

vos. Sin embargo, los datos no son suficientes para determinar si hay una diferencia clínicamente relevante entre las vacunas de 3 y 5 componentes.

- El objetivo de la segunda revisión sistemática localizada¹²⁷ era evaluar la protección clínica, la inmunogenicidad, y la reactogenicidad de las vacunas combinadas DTP, aplicado a las vacunas DTPc y DTPa, HB y Hib conjugada, con o sin VPI o VPO concomitante, en comparación con vacunaciones separadas de DTP, HB, Hib conjugada, VPI y vacuna frente a poliovirus oral (VPO) en niños de hasta 2 años. Se realizó finalmente un metanálisis con los resultados de 18 estudios, de ellos 9 utilizaron Pa y 9 Pc. No hubo datos para el resultado primario (incidencia de tos ferina). No se encontraron diferencias significativas en la inmunogenicidad frente a tos ferina. Hay que tener en cuenta que en esta revisión no se hace referencia al número de componentes de la vacunas Pa y que en la mayoría de los estudios, las vacunas combinadas estaban preparadas como formulaciones de investigación y estaban reconstituidas con diferentes diluyentes.

Tras la exploración inicial del tema se reprodujo la búsqueda de la revisión sistemática¹²⁶ porque aunque su objetivo era más amplio, se aproximaba a nuestra pregunta. Los detalles metodológicos y la estrategia de búsqueda utilizados está disponible en el anexo 2.

No se han localizado estudios publicados de eficacia clínica ni con Infanrix hexa, ni con Hexyon. No se localizaron ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia clínica de las dos vacunas objeto de este informe.

6.2.2. Posición de la OMS sobre la elección de vacunas antipertussis

El documento de la OMS publicado en julio de 2014¹²⁸ se ha incluido por su relevancia al ser una actualización de las recomendaciones sobre la elección de vacunas frente a tos ferina y porque indirectamente puede dar respuesta a nuestra pregunta.

Está previsto la publicación del documento completo a principios de 2015, tras la revisión sistemática llevada a cabo por el grupo de expertos asesor de la OMS en aspectos de vacunación (*Strategic Advisory Group of Experts*, SAGE) sobre la primovacuna óptima en los calendarios de vacunación incluyendo efectividad y seguridad. Se espera que este trabajo se presente a finales de 2014.

SAGE ha realizado una revisión a partir de los datos epidemiológicos de la tos ferina en 19 países en desarrollo e industrializados en diversas regiones del mundo que tienen en los programas de vacunación vacunas Pc o vacunas Pa que alcanzan unas tasas de cobertura altas, el control eficaz de la enfermedad y proporcionan datos de vigilancia que cumplen con los indicadores de calidad.

Los datos indican que la vacunación frente a tos ferina es altamente efectiva para la reducción de la enfermedad causada por *B. pertussis*, con una gran reducción en la totalidad de la incidencia global de la mortalidad comparada con el periodo antes de la vacunación en países que usaron ambas vacunas Pa y Pc. Actualmente no hay evidencia de un resurgimiento global de la tos ferina. Sin embargo, esta enfermedad ha resurgido en 5 de los 9 países revisados, 4 de ellos utilizaban exclusivamente vacunas Pa. El incremento del número de casos en uno de los países que utilizaba vacunas de Pc se consideró debido al reflejo de otros factores más que a la vacuna Pc tales como diferencias en vigilancia, métodos de laboratorio y baja cobertura de vacunación.

La evidencia sugiere que una cobertura de 90% con vacunas muy eficaces conduce a altos niveles de protección en los niños en el grupo de edad de menores de 5 años. Cualquier reducción en la cobertura general puede conducir a un aumento de casos de tos ferina.

Aunque no se hace mención a la pertactina, la evidencia disponible sugiere que las vacunas Pa autorizadas tienen una eficacia inicial más baja, una disminución de la inmunidad más rápida y posiblemente un impacto reducido sobre la transmisión si se comparan con las vacunas Pc disponibles a nivel internacional. Por tanto, plantean que cuando se considere un cambio de vacunas de Pc a Pa, los países deben tener en cuenta el objetivo general del programa de inmunización.

La vigilancia y datos obtenidos a partir de modelos sugieren que el uso de vacunas Pa puede dar lugar al resurgimiento de la tos ferina después de una serie de años y este resurgimiento también podría conducir a un aumento del riesgo de muerte en los niños demasiado pequeños para ser vacunados. La magnitud y el momento del resurgimiento son difíciles de predecir, debido a los muchos factores que intervienen, como la cobertura de vacunación, la inmunidad natural, el tipo de vacuna utilizada y el esquema de vacunación.

Las razones del resurgimiento son complejas y varían según el país. SAGE concluye que la menor duración de la protección y posiblemente la reducción en el impacto de la infección y la transmisión conferida por vacunas Pa juega un papel crítico. La influencia de los cambios en las cepas circulantes de *B. pertussis* sobre la efectividad de las vacunas de Pc o Pa no parece que pueda contribuir al resurgimiento de la enfermedad.

La mortalidad relacionada con la enfermedad en el primer año de vida se puede reducir significativamente utilizando una primovacuna bien mediante vacunas Pc o Pa, mientras que la protección de niños mayores o adultos requiere dosis de recuerdo con vacunas Pa ya que son menos reatogénicas.

Los países que utilicen menos de cinco dosis de vacuna frente a tos ferina (solamente tres dosis de primovacuna o tres dosis de primovacuna y una dosis de recuerdo) deberían continuar con el uso de vacunas Pc.

Los países que actualmente utilizan la vacuna Pa pueden continuar usando esta vacuna pero deberían considerar la necesidad de dosis de recuerdo adicionales y estrategias para prevenir la mortalidad en niños pequeños en caso de resurgimiento de tos ferina.

6.3. Resumen vacunas hexavalentes y protección frente a tos ferina

- La estrategia de vacunación frente a tos ferina tiene como objetivo prevenir hospitalizaciones y fallecimientos en niños menores de 3 meses de edad. La vacunación en la infancia es efectiva y debe realizarse en tiempo, fundamentalmente en las dosis de primovacuna.
- No se han localizado estudios publicados de eficacia clínica frente a tos ferina con Infanrix hexa ni con Hexyon.
- No se han localizado ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia de las vacunas autorizadas.
- Actualmente no hay datos suficientes para poder afirmar que la presencia o ausencia de pertactina en vacunas acelulares de dos y tres componentes supone una diferencia clínicamente relevante.
- Las pruebas disponibles en el momento actual sugieren que las vacunas con tres o más componentes ofrecen mejor protección frente a tos ferina clásica y a la enfermedad leve que las vacunas que contienen uno o dos componentes.
- La vacunación frente a tos ferina es efectiva para reducir la enfermedad causada por *B. pertussis*, con reducción de mortalidad, comparando con el periodo previo a la vacunación en países que usaron ambas vacunas Pc y Pa.
- La evidencia disponible sugiere que las vacunas acelulares autorizadas tienen una eficacia inicial más baja, una disminución de la inmunidad más rápida y posiblemente un impacto reducido sobre la transmisión si se comparan con las vacunas de células enteras disponibles a nivel internacional.

7. Calendarios de vacunación en España y en países de nuestro entorno

A. Limia, F. Martínez, S. Cañellas y M. Soler

En este apartado se han revisado las pautas de vacunación frente a VPI, D, T, Pa, Hib y HB en los países de la UE y del EEE en los niños menores de 24 meses de edad. También se describe la pauta de vacunación que se recomienda en España para la administración de estos antígenos.

7.1. Calendario de vacunación en países de la UE y EEE

Existe una gran heterogeneidad en los calendarios de vacunación en el entorno de la UE y EEE (Noruega, Islandia y Liechtenstein). En la tabla 9 se muestran los 31 países de la UE y EEE clasificados en función de la pauta de vacunación utilizada: 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 (3±1). Todos los países administran los antígenos VPI, DTPa y Hib en menores de 24 meses. Además, todos excepto 8 países administran HB de manera sistemática en este grupo de edad (23 países en total).

La pauta de administración de los antígenos en este grupo de población de menores de 24 meses es muy diversa, tanto en número de dosis como en las edades de administración. Aunque varios países administran todos los antígenos incluidos en las vacunas hexavalentes, solamente 9 de los 31 países administran las vacunas en las edades correspondientes que figuran en las fichas técnicas de Infanrix hexa o de Hexyon. La pauta de los países restantes no coincide con la de las fichas técnicas, bien porque no vacunan frente a HB o bien porque la administración de HB no coincide en tiempo con la administración del resto de los antígenos.

Tabla 9. Pautas de vacunación con antígenos DTPa-VPI-Hib y HB en ≤24 meses en países de la UE y EEE

Países	Antígenos DTPa, VPI, Hib		Antígeno HB		Antígenos DTPa, VPI, Hib, HB	
	Edad primo-vacunación	Edad vacunación recuerdo	Vacunación sistemática	Pauta vacunación	Edad administración de los 6 antígenos	
Pauta 2+1	Austria	12m	sí	3, 5, 12m	3, 5, 12m	
	Italia	11-13m	sí	3, 5-6, 11-13m	3, 5-6, 11-13m	
	Eslovaquia	10-11m	sí	2-3, 4-5, 10-11m	2-3, 4-5, 10-11m	
	Dinamarca	12m	GR	-	-	
	Finlandia	12m	GR	-	-	
	Noruega	12m	GR	-	-	
	Suecia	12m	GR	-	-	
	Islandia	12m	no	-	-	
	Francia	2, 4m	11m	sí	2, 4, 11m	2, 4, 11m
	Grecia	2, 4, 6m	15-18m	sí	2, 4, 6-18m	1, 4, 6, 15m
Irlanda	13m (Hib)		sí	2, 4, 6m	2, 4, 6m	
Portugal	18m (DTPa, Hib)		sí	0, 2, 6m	2, 6m	
España	18m		sí	0, 2, 6m	2, 6m	
Rumania	12m		sí	0, 2, 6m	2, 6m	
Lituania	18m		sí	0, 1, 6m	6m	
Liechtenstein	15-23m		no	-	-	
Letonia	12-15m		sí	2, 4, 6, 12-15m	2, 4, 6, 12-15m	
Chipre	15-18m		sí	2, 4, 8-12m	2, 4m	
Croacia	12-23m		sí	0, 2, 6m	2, 6m	
Pauta 3+1	Alemania	2, 3, 4m	11-14m	sí	2, 3, 4, 11-14m	2, 3, 4, 11-14m
	Bélgica		15m	sí	2, 3, 4, 15m	2, 3, 4, 15m
	Holanda		11m	sí	2, 3, 4, 11m	2, 3, 4, 11m
	Luxemburgo		13m	sí	2, 3, 13m	2, 3, 13m
	Reino Unido		12-13m(Hib)	GR	-	-
	Malta		18m	sí	12, 13, 18m	18m
	Hungría		18m	sí	*	-
	Rep. Checa		10m	sí	2, 3, 4, 10m	2, 3, 4, 10m
	Bulgaria		16m	sí	0, 1, 6m	-
	Estonia		24m	sí	0, 1, 6m	6m
Eslovenia	3,4-5, 6m	12-24m	GR	*	-	
Polonia	2, 3-4-5-6m	16-18m (DTPc,VPI,Hib)	sí	0, 2, 7m	-	

GR: sólo grupos de riesgo

^ Eslovaquia. Primovacunación a 2-3, 4-5 P

* Pauta de vacunación en mayores de 2 años

Fuente: Elaboración propia a partir de información del ECDC⁴.

7.2. Calendario de vacunación en España

La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública¹²⁹ establece en su artículo 19 que el CISNS acordará un calendario único de vacunación en España y que las CCAA solo podrán modificarlo por razones epidemiológicas. Teniendo en cuenta esta ley, el CISNS acordó un calendario común de vacunación infantil el 21 de marzo de 2013, continuación del acordado el 29 de febrero de 2012, tras un esfuerzo por parte de todas las CCAA.

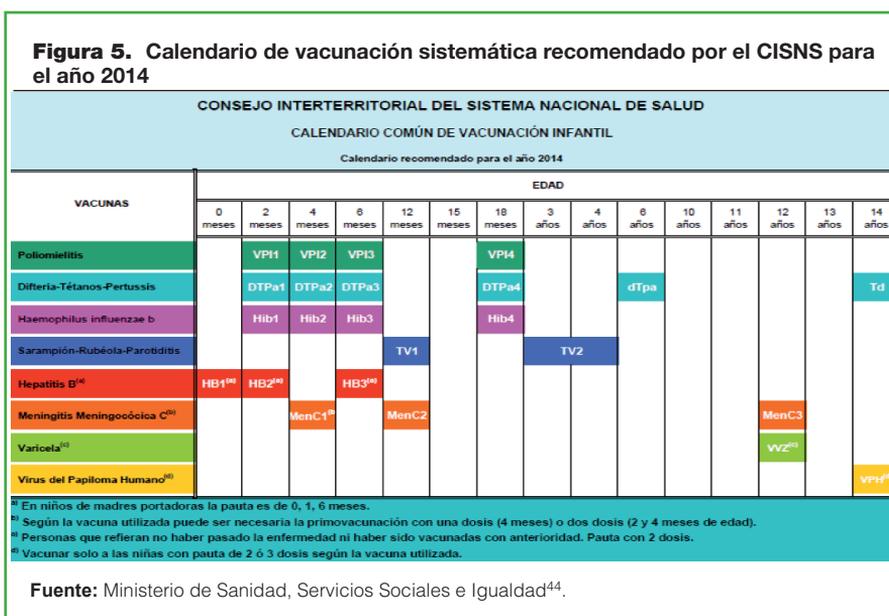
Los calendarios de vacunación acordados en el CISNS anteriores a febrero de 2012 eran flexibles en cuanto a la edad de administración de cada una de las dosis de vacunas (calendarios con «bandas»). La finalidad de las bandas en los calendarios anteriores era garantizar la administración de las vacunas facilitando las diferentes estrategias de vacunación y los aspectos

logísticos en las diferentes CCAA. Los calendarios de vacunación actuales fijan el mes o año de edad de administración de cada una de las dosis.

En la figura 5 se muestra el calendario común de vacunación infantil acordado por el CISNS para el año 2014. En menores de 24 meses se recomienda la administración de las vacunas DTPa, VPI y Hib a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad (pauta 3+1); y HB con pauta de tres dosis a los 0, 2, 6 meses de edad. Adicionalmente, en esta edad se administra la primera dosis de vacuna triple vírica frente a sarampión, rubeola y parotiditis, a los 12 meses de edad y dos dosis de vacuna conjugada frente a enfermedad meningocócica invasora frente a serogrupo C, a los 4 y a los 12 meses de edad.

Todas las CCAA administran los antígenos VPI, DTPa y Hib en la pauta recomendada por el CISNS, es decir, a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. En cuanto a la administración de la vacunación frente a HB, 12 CCAA administran la pauta a los 0, 2 y 6 meses de edad y siete CCAA (Balears, Canarias, Cataluña, La Rioja, Murcia, Navarra y País Vasco) administran la vacunación sistemática con una pauta 2, 4 y 6 meses de edad. Todas las CCAA administran la vacunación a los recién nacidos de madres portadoras completando la vacunación con pauta 0, 1 y 6 meses.

Haciendo el mismo razonamiento que para los países de la UE y EEE, en España se administran los 6 componentes simultáneamente a los 2 y 6 meses de edad en 12 CCAA y a los 2, 4 y 6 meses en 7 CCAA.



7.3. Resumen calendarios de vacunación

- Hay una gran variabilidad en cuanto a pautas de vacunación en los países de UE y EEE. Desconocemos la utilización real de vacunas hexavalentes en estos países, pero tras revisar los calendarios vigentes se estima que pocos países utilizan estas vacunas de manera sistemática.
- En España se administran los 6 componentes de las vacunas hexavalentes a los 2 y 6 meses de edad en 12 CCAA y a los 2, 4 y 6 meses en 7 CCAA.

8. Vacunas hexavalentes. Implicaciones en los programas de vacunación

J. Pérez, E. Rego, A. Limia

La autorización de una nueva vacuna debe considerarse, en general, como algo positivo puesto que en el mejor de los casos complementa las estrategias preventivas frente a patologías para las que hasta entonces no se disponía de ninguna vacuna, en otras ocasiones mejora técnicamente las herramientas presentes hasta ese momento, o cuando menos se aumenta la competencia entre empresas fabricantes. Este último aspecto habitualmente conlleva menor posibilidad de problemas en el abastecimiento y menor precio de las vacunas, que se traduce en un mayor coste-efectividad de los programas de vacunación.

La autorización y disponibilidad de la vacuna Hexyon puede suponer una alternativa a la utilización de Infanrix hexa, pues ambas son vacunas hexavalentes y protegen frente a las mismas enfermedades. Sin embargo, como se ha indicado en el apartado 4, estas dos vacunas no son iguales ni tampoco se adaptan por igual al calendario de vacunación en vigor.

Las diferencias entre las dos vacunas se han descrito y discutido en los apartados anteriores de este documento. La diferencia más importante se observa en la inmunogenicidad de ambas vacunas, sobre todo frente a HB, que se refleja en la ficha técnica con una diferente posología (apartado 4). Actualmente no hay datos suficientes para poder afirmar que hay una diferencia clínicamente relevante entre las vacunas de 2 componentes sin pertactina y las de 3 componentes con pertactina (ver apartado 6.2).

Pero la utilización de una u otra vacuna puede tener otras implicaciones en el programa de vacunación que se comentan a continuación.

8.1. Implicaciones relacionadas con la posología

La posología de la vacuna Hexyon no coincide con la pauta de administración establecida en el calendario común de vacunación infantil para el año 2014 (figura 5). La ficha técnica de Hexyon¹⁰ indica la necesidad de administración de cuatro dosis (3+1), fundamentalmente para asegurar protección frente a Hib y HB. Por lo tanto, y siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica en cuanto a la utilización de las vacunas siguiendo las reco-

recomendaciones oficiales, Hexyon no podría utilizarse siguiendo estrictamente el calendario de vacunación infantil actualmente recomendado⁴⁴.

En el caso de Infanrix hexa, la ficha técnica⁹ indica que en primovacuna-ción se puede utilizar la administración de tres dosis o dos dosis (según el es-que-ma 3, 5 meses). Como en algunas CCAA se está utilizando una vacuna mono-valente frente a HB a los 0 meses, se utiliza Infanrix hexa para comple-tar la pauta de primovacuna-ción de HB, es decir, a los 2 y 6 meses de edad, ad-ministrando además una vacuna pentavalente a los 4 meses. Esta pauta com-binada supone una primovacuna-ción con tres dosis para todos los antígenos.

Tal y como figura en la ficha técnica de Hexyon, la pauta de utilización de esta vacuna necesitaría un ajuste que podría realizarse de la siguiente manera:

- *CCAA con pauta frente a HB a los 0, 2 y 6 meses* → Vacuna mono-valente frente a HB al nacimiento y Hexyon a los 2, 4 y 6 meses de edad. Vacunación de recuerdo a los 18 meses con vacuna pentava-lente.
- *CCAA con pauta frente a HB a los 2, 4 y 6 meses* → Hexyon a los 2, 4 y 6 meses. Vacunación de recuerdo a los 18 meses con vacuna hexa-valente o con vacunas pentavalente + monovalente frente a HB.

8.2. Utilización en grupos especiales de población

En niños prematuros

En el EPAR de Hexyon⁸ se describe que una de las limitaciones de la vacuna es la ausencia de información sobre su utilización en niños prematuros con peso al nacer menor de 2.000 gramos, sin embargo es aceptable que estos datos se generen en la fase postautorización. No se espera que los datos de inmunogenicidad y seguridad presenten grandes diferencias respecto a otras vacunas inactivadas de similar composición antigénica en esta población. A diferencia de Hexyon, la vacuna Infanrix hexa tiene recogida en su ficha técnica datos sobre respuesta inmune y seguridad en niños prematuros⁹.

Aunque no es esperable que este punto presente trascendencia clínica, la existencia de un producto en cuya ficha técnica consta información sobre grupos específicos como son los niños prematuros representa una ventaja añadida.

Hijos de madres portadoras

Las pautas de vacunación que se utilizan actualmente para la prevención de transmisión perinatal incluyen la administración en las primeras 12-24 ho-

ras (hasta las 72 horas) de vida de inmunoglobulina HB junto con la primera dosis de vacuna frente a la HB seguida de otra dosis a los 1 y 6 meses de vida. Esta pauta ha demostrado que es efectiva en un 85-95% en la prevención de la enfermedad aguda y crónica en los recién nacidos de madres portadoras. En estos niños es necesaria la determinación de Ag HBs y anti-HBs a los 1-2 meses tras la pauta de vacunación¹³⁰.

No hay datos de vacunación en hijos de madres portadoras en la documentación presentada en el EPAR de Hexyon⁸, ya que estos niños nacidos de madres portadoras han sido excluidos de todos los ensayos clínicos, aunque se ha evaluado la administración de una dosis de vacuna al nacimiento.

Cuando se administra una vacuna monovalente frente a la HB en el nacimiento y posteriormente se completa la pauta con tres dosis en total, se puede administrar la vacuna Hexyon como dosis de recuerdo.

Diferente edad límite de administración

Infanrix hexa presenta datos de administración hasta los 36 meses de edad mientras que Hexyon está indicada hasta los 24 meses. Esta diferencia en la edad límite de utilización de las vacunas puede resultar importante en algunos casos específicos, como por ejemplo en la revacunación de niños que han recibido trasplante de medula ósea y en otros casos en los que es necesaria la adaptación del calendario.

8.3. Compatibilidad con otras vacunas

Deberá tenerse en cuenta la compatibilidad con las otras vacunas en la administración concomitante (ver apartado 4.3). No se dispone de información sobre la compatibilidad de administración de Hexyon con vacuna conjugada frente a meningococo C, que se recomienda administrar a los 4 meses de edad.

Tampoco se dispone de datos de compatibilidad con vacuna conjugada frente a neumococo decavalente ni tridecavalente, aspecto que habrá que tener en cuenta en la vacunación de niños que pertenezcan a grupos de riesgo.

La ausencia de estos datos requiere de cierta prudencia ante el uso sistemático de esta vacuna en el calendario. Este hecho se ve reforzado por los antecedentes de retirada del mercado de una vacuna hexavalente previa (Hexavac) ante las menores tasas de seroconversión frente a HB observadas al administrarla conjuntamente con vacunas conjugadas frente a neumococo y meningococo^{5,131}.

8.4. Intercambiabilidad de las vacunas hexavalentes

No se dispone de estudios de utilización de ambas vacunas en una misma persona para completar la pauta de primovacunación establecida en el calendario. En principio, debe utilizarse la misma vacuna para administrar la pauta completa. En caso de no disponer de la vacuna específica con la que completar la pauta en una persona se utilizará la vacuna disponible, teniendo en cuenta que, en caso de utilizar la vacuna Hexyon para la administración de alguna dosis, será necesaria la administración de cuatro dosis en total frente a HB.

Se dispone de estudios de utilización de Hexyon como dosis de recuerdo tras haber utilizado previamente otra vacuna, tanto hexavalente como pentavalente⁸.

8.5. Otros aspectos a considerar

Preocupación de los aspectos logísticos del programa de vacunación

- Cambio de pauta. La necesidad de administrar una dosis adicional frente a HB debe preverse con antelación desde el momento de realizar los concursos para la adquisición de vacunas por parte de la Administración, así como en la distribución y almacenamiento de las mismas.
- La vacuna Hexyon presenta una ventaja logística al no necesitar reconstitución. En un estudio realizado en India¹³² se cuantificó un ahorro de tiempo en la vacunación del 35,12% (46 segundos) por acto vacunal al emplear un preparado que no necesitaba reconstitución. Los autores del estudio concluyen que el uso de estas vacunas es más sencillo y potencialmente más seguro (menor número de errores) que las vacunas que requieren de reconstitución.

Cohortes de niños con diferentes pautas de vacunación

La mayoría de los concursos de vacunación son anuales o bienales. El hecho de disponer de dos vacunas con diferentes recomendaciones en cuanto a posología puede suponer un cambio de pauta en función del preparado a administrar. Podría darse el caso de tener una cohorte de niños que requieran dos o tres dosis de vacuna hexavalente en lugar de tres o cuatro en función de si la comunidad autónoma (CA) administra una dosis frente a la

HB al nacimiento o no. Este posible cambio se produciría cada vez que se alternasen los preparados en la adjudicación del concurso de compra de vacunas, algo que sin duda puede tener repercusiones logísticas importantes y que puede inducir a errores por parte de los profesionales sanitarios.

También será necesario tener en cuenta la vacuna administrada en la evaluación de las coberturas de vacunación, ya que según la vacuna utilizada la vacunación completa frente a HB será con/sin dosis de recuerdo.

Comunicación a los profesionales y a la población/ padres/tutores

Es necesario utilizar estrategias de información y difusión de manera oportuna a los profesionales sanitarios en función de la vacuna que se vaya a utilizar, ya que puede generarse confusión e incertidumbre acerca de la selección de combinaciones de vacunas así como intervalos en su aplicación en las dosis posteriores, especialmente al utilizar vacunas de diferentes proveedores y con pautas diferentes de aplicación.

Al mismo tiempo sería necesario comunicar a la población/ padres/ tutores la importancia de la vacunación en la prevención de estas enfermedades así como las diferencias posibles en la pauta según el producto a utilizar, (por qué un niño de una determinada CA tiene en su calendario una dosis más o menos) e intentar mejorar la comunicación en cuanto a las recomendaciones de vacunación.

8.6. Resumen de implicaciones en los programas de vacunación

- La disponibilidad de Hexyon puede suponer un aumento de la competencia que puede resultar beneficioso para el programa de vacunación.
- La diferencia esencial entre ambas vacunas hexavalentes reside en la inmunogenicidad, sobre todo frente a HB. En caso de utilizar Hexyon es necesario la administración total de cuatro dosis frente a HB para asegurar la inmunización correcta.
- La pauta de utilización de Hexyon no coincide con la actualmente vigente en el calendario común de vacunación infantil, por lo que es necesario realizar ajustes en caso de utilizar esta vacuna.
- La utilización de Infanrix hexa en el calendario de vacunación no se adecua en general a las pautas establecidas en su ficha técnica para vacunación primaria, aunque su uso para completar las dosis adicionales frente a HB sí se describe en la misma.

- Hay diferencias en cuanto a la información disponible sobre la utilización en grupos especiales de población de las vacunas hexavalentes actualmente disponibles.
- No se dispone de información sobre la compatibilidad de Hexyon con vacunas conjugadas frente a meningococo C ni frente a neumococo decavalente ni tridecavalente.
- Es recomendable utilizar la misma vacuna para completar la pauta de primovacunación. En caso de utilizar la vacuna Hexyon para la administración de alguna dosis será necesaria la administración total de cuatro dosis en frente a HB.
- No se deben olvidar aspectos fundamentales de la utilización de vacunas hexavalentes que repercuten en el buen funcionamiento del programa de vacunación, como son los aspectos logísticos, la presencia de cohortes vacunadas con diferentes vacunas y aspectos de comunicación a profesionales y población/padres/tutores.

9. Conclusiones

A. Limia y F. Martínez

1. En España se ha utilizado ampliamente Infanrix hexa en el marco del calendario de vacunación. Actualmente disponemos además de la vacuna Hexyon para la protección de las mismas seis enfermedades en niños menores de 24 meses: D, T, tos ferina, HB, poliomielitis e infección invasora por Hib.
2. Ambas vacunas hexavalentes presentan buena eficacia en términos de inmunogenicidad tras la primovacunación, con una seroprotección superior al 90% frente a cada uno de los componentes. Sin embargo, hay aspectos en la posología que hay que tener en cuenta:
 - 2.1. La primovacunación con Infanrix hexa puede realizarse administrando dos o tres dosis, mientras que es necesario la administración de tres dosis con Hexyon.
 - 2.2. Para asegurar el mantenimiento de protección a largo plazo es necesario la administración de una dosis de recuerdo frente a Hib cuando la primovacunación se ha realizado tanto con Hexyon como con Infanrix hexa.
 - 2.3. Ninguna de las vacunas combinadas con HB puede administrarse por debajo de las 6 semanas de edad. Por tanto los hijos/as de madres portadoras de HB recibirán una vacuna frente a HB monovalente a los 0-1 mes y después, en caso de utilizar vacunas hexavalentes, se vacunarán a los 2 y 6 meses de edad con Infanrix hexa o bien a los 2, 4 y 6 meses con Hexyon.
 - 2.4. Cuando la primovacunación se ha realizado con Hexyon es necesario la administración de una cuarta dosis frente a HB.
3. Existen datos de administración conjunta de Infanrix hexa con vacunas conjugadas frente a meningococo C y neumococo. No hay datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de la administración concomitante con vacunas frente a sarampión, rubéola y parotiditis.

En este momento se dispone de información de administración concomitante de Hexyon con vacunas frente a rotavirus, vacuna conjugada frente a neumococo heptavalente y vacuna combinada frente a sarampión, rubéola y parotiditis. No se debe administrar Hexyon con vacunas frente a varicela al mismo tiempo porque es posible que exista una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos de Hexyon. No hay datos disponibles relativos a la administración concomitante con vacunas conjugadas frente a meningococo.

4. Ambas vacunas presentan un perfil de seguridad similar. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia tras primovacunación son los trastornos locales en el punto de inyección y la irritabilidad. Se ha observado un aumento de notificación de efectos adversos postautorización cuando se administra vacuna hexavalente concomitantemente con otras vacunas conjugadas. Al ser vacuna de reciente autorización, Hexyon está sometida a vigilancia especial.
5. La HB presenta una tendencia descendente en España, más acusada desde que se introdujeron los programas de vacunación y en las cohortes vacunadas. La información sobre factores de riesgo y antecedentes de vacunación es incompleta.
6. La vacunación correcta frente a HB en la infancia (<24 meses de edad) proporciona una adecuada protección frente a la enfermedad a largo plazo. Por lo tanto, no es necesaria la administración de dosis de recuerdo en personas inmunocompetentes. Se debe continuar el seguimiento para asegurar que la protección conferida es de por vida.
7. No se han encontrado estudios publicados de eficacia clínica frente a tos ferina ni con Infanrix hexa, ni con Hexyon, ni ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia de estas dos vacunas autorizadas. La información disponible en el momento actual sobre la eficacia de vacunas frente a tos ferina sugiere que las vacunas con 3 ó más componentes ofrecen mejor protección frente a tos ferina clásica y enfermedad leve que las vacunas que contienen 1 ó 2 componentes. Actualmente no hay datos suficientes para poder afirmar que la presencia o ausencia de pertactina en vacunas acelulares de 2 y 3 componentes supone una diferencia clínicamente significativa.
8. La pauta de administración de la vacuna Hexyon no coincide con la del calendario común de vacunación infantil acordado actualmente por el CISNS. La utilización de esta vacuna implica la necesidad de ajustar la pauta de vacunación y abordar aspectos logísticos, de evaluación y de comunicación para el buen funcionamiento del programa de vacunación.

10. Anexos

Anexo 1

Estrategia de búsqueda utilizada en el apartado 5.3

Búsqueda bibliográfica en PubMed

Términos de búsqueda: hepatitis b, vaccination, long-term protection.

Fecha de búsqueda actualizada a 6 de octubre de 2014. La búsqueda reporta 151 artículos de los que se seleccionan los que en función del título (y en ocasiones el resumen) se consideran de interés para el tema tratado. Posteriormente, en aquellos artículos seleccionados se revisa en PubMed los clasificados como artículos relacionados y se procedió a revisar la bibliografía citada en los artículos seleccionados que pudiera ser de interés y que no se hubiera obtenido mediante la búsqueda bibliográfica inicial.

Búsqueda bibliográfica en EMBASE

Términos de búsqueda: hepatitis b, vaccination, long-term protection.

Fecha de búsqueda actualizada a 6 de octubre de 2014. La búsqueda reporta 282 artículos de los que se seleccionan los que en función del título (y en ocasiones el resumen) se consideran de interés para el tema tratado. Después de cruzar la búsqueda con la realizada en Medline, se incorporaron 13 nuevos artículos a la revisión. Se procedió a revisar la bibliografía citada en los artículos seleccionados que pudiera ser de interés y que no se hubiera obtenido mediante la búsqueda bibliográfica inicial.

Búsqueda bibliográfica en *The Cochrane Library Plus*

Términos de búsqueda: vaccine, hepatitis, Booster.

Fecha de búsqueda actualizada a 6 de octubre de 2014. La búsqueda reporta una sola revisión Cochrane de interés que se incorpora a la bibliografía de la revisión.

Anexo 2

Detalles metodológicos del apartado 6.2.1

Se actualizó de 2011 a la tercera semana de agosto de 2014 a través de Ovid en MEDLINE y a la primera de septiembre de 2011 en EMBASE. Adicio-

nalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE solo con pertactina y se cruzó con la que se obtuvo de Medline. Además se buscó en la base *The Cochrane Library Plus*, y en webs de diferentes instituciones como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro para el Control y Prevención de enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) y el Centro Europeo para el Control y prevención de enfermedades (ECDC).

Se optó por utilizar dicha estrategia por ser muy sensible evitando que se escaparan estudios. Con respecto a la revisión¹²⁶ se restringieron los criterios de selección de los estudios, que fueron los siguientes:

- *Tipo de estudios*: ensayos clínicos, controlados con asignación al azar, doble ciego de eficacia de las vacunas Pa frente a tos ferina, con seguimiento activo de participantes y verificación por laboratorio de los casos de tos ferina, siendo conscientes de que los ensayos clínicos miden la eficacia no la efectividad de un programa de vacunación a gran escala. Revisiones sistemáticas u documentos o posicionamiento de Instituciones que respondieran a la pregunta basados en revisiones sistemáticas que respondieran o se aproximaran a nuestra pregunta.
- *Tipo de participantes*: niños de hasta 6 años de edad al ingresar en el estudio.
- *Tipo de intervenciones*: Vacuna Pa que contenga el antígeno pertactina comparadas preferiblemente con otras vacunas Pa que no la contengan o con placebo.
- *Tipo de resultado*: incidencia de tos ferina después de la vacunación. Para la definición de tos ferina clásica y de enfermedad leve se utilizaron las mismas que de la revisión¹²⁶.

La selección de los artículos se realizó a partir de las referencias localizadas y lectura de los resúmenes o el texto completo cuando planteaban duda.

Se localizaron 411 referencias en MEDLINE, utilizando solo pertactina se localizaron 460 y cruzándola con la anterior se reducía a 27 y en EMBASE se localizaron 44 referencias.

Estrategia de búsqueda utilizada en el apartado 6.2.1

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) <1946 to August Week 3 2014>

Estrategia de búsqueda:

1 exp Pertussis Vaccine/ (6815)

2 pertussis vaccin*.tw. (3116)

3 Whooping Cough/ (6581)

- 4 whoop*.tw. (2883)
- 5 Bordetella pertussis/ (4449)
- 6 pertuss*.tw. (22608)
- 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (27622)
- 8 exp Vaccines, Acellular/ (946)
- 9 (acellular adj5 vaccin*).tw. (1657)
- 10 8 or 9 (2041)
- 11 7 and 10 (1967)
- 12 limit 11 to yr=«2011 -Current» (411)
- 13 limit 11 to yr=«2009 - 2011» (287)
- 14 limit 12 to yr=«2011 - 2014» (411)

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) <1946 to August Week 3 2014>

Estrategia de búsqueda:

- 1 exp Pertussis Vaccine/ (6815)
- 2 pertussis vaccin*.tw, (3116)
- 3 Whooping Cough/ (6581)
- 4 whoop*.tw. (2883)
- 5 Bordetella pertussis/ (4449)
- 6 pertuss*.tw. (22608)
- 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (27622)
- 8 exp Vaccines, Acellular/ (946)
- 9 (acellular adj5 vaccin*).tw. (1657)
- 10 8 or 9 (2041)
- 11 7 and 10 (1967)
- 12 limit 11 to yr=«2011 -Current» (411)
- 13 limit 11 to yr=«2009 - 2011» (287)
- 14 limit 12 to yr=«2011 - 2014» (411)
- 15 pertactin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] (460)
- 16 14 and 15 (27)

Base de datos EMBASE

- 44 Records downloaded - Wed Sep 03 04:38:01 EDT 2014
- 44 #18 #16 AND #17
- 356 #17 #10 AND #13
- 345,186 #16 #14 OR #15
- 338,738 #15 random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR cros-

sover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti
 OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR ((singl* OR doubl*) NEAR/1
 blind*):ab,ti AND [embase]/lim AND [17-5-2011]/sd NOT [3-9-2014]/sd
 69,714 #14 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/
 exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp AND
 [embase]/lim AND [17-5-2011]/sd NOT [3-9-2014]/sd
 370 #13 #11 OR #12
 352 #12 (acellular NEAR/5 vaccin*):ab,ti AND [embase]/lim AND [17-5-
 2011]/sd NOT [3-9-2014]/sd
 39 #11 'acellular vaccine'/de AND [embase]/lim AND [17-5-2011]/sd NOT
 [3-9-2014]/sd
 3,905 #10 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
 1,995 #9 #3 OR #5
 1,873 #8 #3 OR #4
 2,615 #7 pertuss*:ab,ti OR whoop*:ab,ti AND [embase]/lim AND [17-5-
 2011]/sd NOT [3-9-2014]/sd
 672 #6 'bordetella pertussis'/de AND [embase]/lim AND [17-5-2011]/sd
 NOT [3-9-2014]/sd
 1,736 #5 'pertussis'/exp AND [embase]/lim AND [17-5-2011]/sd NOT [3-9-
 2014]/sd
 1,303 #4 'diphtheria pertussis tetanus vaccine'/de OR 'diphtheria pertussis
 tetanus hepatitis b vaccine'/de OR 'diphtheria pertussis tetanus haemophi-
 lus influenzae type b vaccine'/de OR 'diphtheria pertussis tetanus haemop-
 hilus influenzae type b hepatitis b vaccine'/de OR 'diphtheria pertussis poli-
 omyelitis tetanus vaccine'/de OR 'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus
 hepatitis b vaccine'/de OR 'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus
 haemophilus influenzae type b hepatitis b vaccine'/de AND
 [embase]/lim AND [17-5-2011]/sd NOT [3-9-2014]/sd
 798 #3 'pertussis vaccine'/exp OR 'pertussis vaccine' AND [embase]/lim
 AND [2011-2014]/py AND [17-5-2011]/sd NOT [3-9-2014]/sd
 SEARCH QUERY

(('randomized controlled trial'/exp or 'single blind procedure'/exp or 'double
 blind procedure'/exp or 'crossover procedure'/exp and [embase]/lim and
 [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd) or (random*:ab,ti or placebo*:ab,ti or factor-
 ial*:ab,ti or crossover*:ab,ti or 'cross over':ab,ti or 'cross-over':ab,ti or
 volunteer*:ab,ti or assign*:ab,ti or allocat*:ab,ti or ((singl* or doubl*)
 near/1 blind*):ab,ti and [embase]/lim and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd))
 and (((('pertussis vaccine'/exp or 'pertussis vaccine' and [embase]/lim and
 [2011-2014]/py and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd) or ('diphtheria pertus-
 sis tetanus vaccine'/de or 'diphtheria pertussis tetanus hepatitis b vaccine'/

de or 'diphtheria pertussis tetanus haemophilus influenzae type b vaccine'/de or 'diphtheria pertussis tetanus haemophilus influenzae type b hepatitis b vaccine'/de or 'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus vaccine'/de or 'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus hepatitis b vaccine'/de or 'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus haemophilus influenzae type b hepatitis b vaccine'/de and [embase]/lim and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd) or ('pertussis'/exp and [embase]/lim and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd) or ('bordetella pertussis'/de and [embase]/lim and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd) or (pertuss*:ab,ti or whoop*:ab,ti and [embase]/lim and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd)) and (('acellular vaccine'/de and [embase]/lim and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd) or ((acellular near/5 vaccin*):ab,ti and [embase]/lim and [17-5-2011]/sd not [3-9-2014]/sd)))

11. Bibliografía

1. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS, CIMA. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [consultado el 4 octubre 2014].
2. European Public Assessment Reports. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.js&mid=WC0b01ac058001d124 [consultado el 4 octubre 2014].
3. Centro Nacional de Epidemiología, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación epidemiológica de la hepatitis B en España, años 1997 a 2013. Agosto 2014 (todavía no publicado).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. Disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> [consultado el 23 junio 2014].
5. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Hexavac. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000298/human_med_000819.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [consultado el 21 mayo 2014].
6. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Infanrix hexa. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000296/WC500170998.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
7. European Medicines Agency. Press release, 20 September 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [consultado el 21 septiembre 2014].
8. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Hexyon. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002796/WC500145760.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
9. Ficha técnica de Infanrix hexa. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf [consultado el 10 julio 2014].
10. Ficha técnica de Hexyon. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002796/WC500145758.pdf [consultado el 10 julio 2014].
11. Ficha técnica de Hexavac. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000298/WC500074586.pdf [consultado el 10 julio 2014].
12. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001; 108 (5): E81.
13. Blackwelder WC, Storsaeter J, Olin P, et al. Acellular pertussis vaccines. Efficacy and evaluation of clinical case definitions. *Am J Dis Child* 1991; 145(11): 1285-9.
14. Carlsson RM, Trollfors B. Control of pertussis - lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine* 2009; 27(42): 5709-18.

15. European Medicines Agency. Infanrix hexa: EPAR - Scientific Discussion. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
16. Eskola J, Ward J, Dagan R, et al. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999; 354 (9195): 2063-8.
17. Granoff DM. Assessing efficacy of *Haemophilus influenzae* type b combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001; 33 Suppl 4: S278-87.
18. European Medicines Agency. Infanrix hexa: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000296/WC500032503.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
19. Baldo V, Bonanni P, Castro M, et al. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus- *Haemophilus influenzae* type b vaccine- Infanrix hexa. *Hum Vac Immunother* 2014; 10(1): 129-137.
20. Article 58 applications: Regulatory and procedural guidance. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000157.jsp&mid=WC0b01ac05800240d1 [consultado el 4 octubre 2014].
21. Ficha técnica de Pentavac. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62483/FT_62483.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
22. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, et al. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clin Microbiol Infect* 2013; 20 Suppl 5: 76-85.
23. Lopez P, Arguedas A, Consuelo-Miranda M. Immunogenicity and safety of a primary series of a new fully liquid DTaO-IPV-HrpB-PRP-T hexavalent vaccine (Hexaxim) co-administered with Prevenar and Rotarix in healthy children in America Latina. Presented at 15th International Congress of Infectious Diseases, 13-16 June 2012, Bangkok, Thailand.
24. Ficha técnica de Prevenar 13. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
25. Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper, et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 6042-6048.
26. Ficha técnica de NeisVac-C. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64096/FT_64096.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
27. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-*Haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(8): 713-20.
28. Becerra-Aquino AG, Gutierrez-Brito M, Aranza-Doniz CE, et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine* 2012; 30(45): 6492-500.

29. Diaz-Mitoma F, Halperin SA, Tapiero B, et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of a liquid hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine* 2011; 29(6): 1324-31.
30. Ficha técnica Nimenrix. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002226/WC500127663.pdf [consultado el 21 septiembre 2014].
31. Rothman KJ (ed). *Casual inference*. Chestnut Hill, MA, Epidemiology Resources, 1988; 15-32.
32. Steinhoff MC, Reed GF, Decker MD, et al. A randomized comparison of reactogenicity and immunogenicity of two whole cell pertussis vaccines. *Pediatrics* 1995; 96: 567-70.
33. Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DTP associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. *Pediatrics* 1984; 73: 31-36.
34. Baraff LJ, Manclark CR, Cherry JD, et al. Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 502-507.
35. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Adverse Events Following Immunization (AEFI): causality assessment*. Ginebra: WHO; 2000.
36. Alguacil-Ramos AM. *La farmacovigilancia de vacunas en la Comunidad Valenciana y su impacto en los programas de vacunación. Años 2005-2011*. [tesis doctoral]. Universidad de Valencia. Mayo 2014.
37. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24: 4727-4736.
38. Halperin SA, Langley JM, Hesley TM, et al. Safety and immunogenicity of two formulations of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* conjugate-hepatitis B vaccine in 15 to 18-month-old children. *Hum Vaccin* 2005; 1(6): 245-50.
39. Nolan T, Hogg G, Darcy MA, et al. A combined liquid Hib (PRP-OMPC), hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity. *Vaccine* 2001; 19: 2127-37.
40. Ambrosino DM, Bolon D, Collard H, et al. Effect of *Haemophilus influenzae* polysaccharide outer membrane protein complex conjugate vaccine on macrophages. *J Immunol* 1992; 149(12): 3978-83.
41. Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, et al. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *Int J Infect Dis* 2011; 15(4): e249-56.
42. Real Decreto 3179/1983, de 23 de noviembre, por el que se regula el suministro, la distribución, prescripción y control de la administración de 1-4 vacuna contra la hepatitis B. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1983/12/28/pdfs/A34706-34708.pdf> [consultado el 8 octubre 2014].
43. Informe de utilidad terapéutica de las vacunas frente al virus de la hepatitis B. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2013. Disponible en: <http://www>.

aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/docs/info_util_therap-hepatitis-B.pdf [consultado el 6 octubre 2014].

44. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil recomendado para el año 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2014.pdf> [consultado el 23 junio 2014].
45. Grupo de trabajo de vacunación en adultos de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasAdultos.htm> [consultado el 16 octubre 2014].
46. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *Journal of Viral Hepatitis* 2011; 18 (Suppl. 1): 1–16.
47. Hahne S, Veldhuijzen IK, Wiessing L, et al. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 181.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe. 2012. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf> [consultado el 8 octubre 2014].
49. Decision N.º 2012/506/EU: Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision N.º 2011/98EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538). Official Journal of the European Union. Disponible en: <http://www.boe.es/doue/2012/262/L00001-00057.pdf> [consultado el 8 octubre 2014].
50. Jack AD, Hall AJ, Maine N, et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999; 179: 489-492.
51. Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. En Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Fifth Edition. Saunders Elsevier, 2008. p. 205-242.
52. Romano L, Paladini S, Van Damme P, et al. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2011; 43: S2–S7.
53. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011; 53(1): 68-75.
54. Van Damme P, Banatvala JE. Vaccine induced protection against hepatitis B. *British Medical Journal* 2003; 326(7380): 105.
55. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8(7): 896-904.
56. Chaves SS, Groeger J, Helgenberger L, et al. Improved anamnestic response among adolescents boosted with a higher dose of the hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2010; 28(16): 2860-4.
57. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine* 2007; 25 (39-40): 6958-6964.

58. Jan CF, Huang KC, Chien YC, et al. Determination of immune memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. *Hepatology* 2010; 51(5): 1547-1554.
59. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine — do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10(1): 1-6.
60. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicenter study. *Lancet* 2005; 366 (9494): 1379-84.
61. Bialek SR, Bower WA, Novak R, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(10): 881-5.
62. Su FH, Cheng SH, Li CY, et al. Hepatitis B seroprevalence and amamnestic response amongst Taiwanese young adults with full vaccination in infancy, 20 years subsequent to national hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2007; 25(47): 8085-90.
63. Wang LY, Lin HH. Short-term response to a booster dose of hepatitis B vaccine in anti-HBs negative adolescents who had received primary vaccination 16 years ago. *Vaccine* 2007; 25(41): 7160-7.
64. Yao J, Ren J, Shen L, et al. The effects of booster vaccination of hepatitis B vaccine on anti-HBs negative children 11-15 years after primary vaccination. *Human Vaccines* 2011; 7(10): 1055-1059.
65. Poorolajal J, Mahmoodi M, Haghdoost A, et al. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 11. Art. No.: CD008256. DOI: 10.1002/14651858.CD008256.pub2.
66. World Health Organization. Hepatitis B vaccines WHO position paper 2009. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html> [consultado el 8 octubre 2014].
67. Van Damme P, Van Herck K. A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5(2): 79-84.
68. Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 572-577.
69. FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, et al. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Milan, Italy, 17-18 November 2011. *Vaccine* 2013; 31: 584-590.
70. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40: 1415- 1420
71. Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1287-1293.
72. Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al. Long term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187(1): 134-138.
73. Wang CW, Wang LC, Chang MH, et al. Long term follow-up of hepatitis B surface antibody levels in subjects receiving universal hepatitis B vaccination in infancy in an area

of hyperendemicity: correlation between radioimmunoassay and enzyme immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1442-1447.

74. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15 year follow-up. *An Intern Med* 2005; 142: 333-341.
75. Dentinger CM, McMahon BJ, Butler JC, 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.
76. Liao SS, Li RC, Li H *et al.* Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17: 2661-66
77. van der Sande MA, Waight P, Mendy M, et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *J Infect Dis* 2006; 193: 1528-1426.
78. Amela Heras C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Instituto de Salud Carlos III, 2000. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf> [consultado el 8 octubre 2014].
79. Pedraza-Flechas AM, García-Comas L, Ordobás-Gavín M, et al. Hepatitis B virus and vaccine-induced immunity in Madrid (Spain). *Gac Sanit* 2014 (pendiente de publicación)
80. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2002; 8(5): 3-35. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=file-name%3Dmayo2002.pdf&blobwhere=1119142927576&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf> [consultado el 8 octubre 2014].
81. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007; 25: 8726-31.
82. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane database of Systematic Reviews*, 2006. Abr 19; (2): CD004790
83. van der Sande MA, Mendy M, Waight P, et al. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine* 2007; 25(8): 1509-1512.
84. But DY, Lai CL, Lim WL, et al. Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report. *Vaccine* 2008; 26: 6587-6591.
85. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, et al. Determinants of long term protection after hepatitis B vaccination in infancy: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 307-13.
86. Zinke M, Kappes R, Kindler K, et al. Immune memory to hepatitis B virus in 4-9 year old children vaccinated in infancy with four doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Human vaccines* 2009; 5: 592-598.
87. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, et al. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013.
88. Zanetti AR, Romano L, Giambi C, et al. Hepatitis B immune memory in children primed with hexavalent vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled, multicentre study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 755-761.

89. Avdicoca M, Crasta PD, Hardt K, et al. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10-11 years after primary vaccination with either three doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3,5 and 11-12 months of age. *Vaccine* 2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.070. [Epub ahead of print].
90. Chunsuttiwat S, Biggs BA, Maynard JE, et al. Comparative evaluation of a combined DTP-HB vaccine in the EPI in Chiangrai Province, Thailand. *Vaccine* 2002; 21(3-4): 188-9.
91. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, et al. Long-term antibody persistence in children primed and boosted with a DTPw-HBV vaccine at 2, 4, 6, 18 months of age. *Vaccine* 2008; 26: 1535-40.
92. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria a Catalunya durant l'any 1993. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*, 1994; XV.
93. Dirección de Salud Pública. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Ed Servicio de Publicaciones del Gobierno Vasco 2011. Disponible en: http://www.euskadi.net/r33-2732/es/contenidos/informacion/vacunacion/epidem/es_4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf [consultado el 8 octubre 2014].
94. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Revisión del Programa de Vacunación frente a Tos Ferina en España. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf> [consultado el 8 octubre 2014].
95. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario Común de Vacunación Infantil Recomendado para el año 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2014.pdf> [consultado el 8 de octubre de 2014].
96. Warfel JM, Merkel TJ. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines. *Expert Review of Vaccines* 2014; 13(10): 1241-52.
97. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2014. Jan 14; 111(2): 787-92.
98. McIntyre PB, Clark TA. Pertussis vaccine in pregnancy – first dose for every infant?. *Lancet* 2014. Early Online Publication, doi:10.1016/S0140-6736(14)60977-6.
99. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014. Jul 15; S0140-6736(14): 60686-60693.
100. Jiménez-Truque N, Edwards KM. Maternal pertussis Immunization. Can it help infants?. *JAMA* 2014; 311(17):1736-1737.
101. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (17): 1760-9.
102. Conyn M, van der Maas N, Mooi F. Control of whooping cough in the Netherlands. National Institute for Public Health and the Environment. RIVM letter report 215121002/2012.
103. Di Sant'Agnese P. Simultaneous immunization of newborn infants against diphtheria, tetanus, and pertussis. *Am J Public Health* 1950; 40: 674-680.

104. Adams J, Kimball A, Adams F. Early immunization against pertussis. *Am J Dis Child* 1947; 74: 10-18.
105. Di Sant'Agnese P. Combined immunization against diphtheria, tetanus and pertussis in newborn infants. Relationship of age to antibody production. *Pediatrics* 1949; 3: 333-343.
106. Sako W, Treuting W, Witt D, Nichamin S. Early immunization against pertussis with alum precipitated vaccine. *JAMA* 1945; 127: 379-384.
107. Sauer L. The age factor in active immunization against whooping cough. *Am J Pathol* 1941; 17: 719-723.
108. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini M, Marconi M, Strano F et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003; 111: 1042-1045.
109. Knuf M, Schmitt H, Wolter J, Schuerman L, Jacquet J, Kieninger D et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008; 152: 655-660.
110. Halasa N, O'Shea A, Shi J, et al. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008; 153: 327-332.
111. Wood N, McIntyre P, Marshall H, et al. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 209-215.
112. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21: 2003-2014.
113. Onorato I, Wassilak S, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *JAMA* 1992; 267: 2745-2749.
114. Torvaldsen S, Simpson J, McIntyre P. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1998-1998. *Eur J Epidemiol* 2002; 18: 63-69.
115. Rohani P, Earn D, Grenfell B. Impact of immunization on pertussis transmission in England and Wales. *The Lancet* 2000; 355: 285-286.
116. Gay N, Miller E. Pertussis transmission in England and Wales. *The Lancet* 2000; 355: 1553.
117. Préziosi M, Halloran E. Effects of pertussis vaccination on transmission: vaccine efficacy for infectiousness. *Vaccine* 2003; 21: 1853-1861.
118. Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid-decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1004-1009.
119. Fine P, Clarkson J. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 866-883.
120. Public Health Laboratory. Whooping cough vaccines used in the United Kingdom before 1968: preliminary report. *Br Med J* 1969; 4: 329-333.
121. Plotkin S, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 508-517.
122. Weiss A, Patton A, Millen S, et al. Acellular pertussis vaccines and complement killing of *Bordetella pertussis*. *Infect Immunol* 2004; 72: 7346-7351.
123. Christiansen A, Andersen P. Whooping cough 2002-2003. *EPI-NEWS* 2004; 34.

124. Crowcroft N, Pebody R. Recent developments in pertussis. *The Lancet* 2006;367:1926-1936.
125. Wendelboe A, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S58-S61.
126. Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, et al. Vacunas acelulares para prevenir la tos ferina en niños. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 7. Art. No.: CD001478. DOI: 10.1002/14651858.CD001478
127. Bar-On ES, Goldberg E, Fraser A, et al. Vacuna combinada DTP-HBV-HIB versus vacunas DTP-HBV y vacunas HIB administradas por separado para la prevención primaria de la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B y el *Haemophilus influenzae* B (HIB) (Revision Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2014. Número 4.
128. World Health Organization. Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014. *Weekly Epidemiological Record* 2014. Jul 89; 30: 337-340. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2013/wer8930.pdf?ua=1> [consultado el 8 de octubre de 2014].
129. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. BOE nº 240 de 5 de octubre de 2011. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/10/05/pdfs/BOE-A-2011-15623.pdf> [consultado el 16 octubre 2014].
130. Bleich LM, Swenson ES. Prevention of neonatal hepatitis B virus transmission. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(9): 765-72.
131. Olivier C, Belohradsky BH, Stojanov S, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2008; 26: 3142-3152.
132. Wiedenmayer K, Weiss S, Chattopadhyay C, et al. Simplifying paediatric immunization with a fully liquid DTP-HepB-Hib combination vaccine: Evidence from a comparative time-motion study in India. *Vaccine* 2009; 27: 655-659.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

www.mssi.gob.es