



Sábado 8 de febrero de 2014
Mesa redonda:
Cuestiones a debate.
Controversias en vacunas: lo que siempre quiso preguntar al experto

Moderador:

Ramón Ugarte Libano

Pediatra de Atención Primaria. CS de Olaguibel.
Vitoria-Gasteiz.

■ **Gripe y varicela**

Javier de Aristegui Fernández

Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital
Universitario de Basurto. Bilbao.

■ **Rotavirus y neumococo**

Manuel Merino Moína

CS El Greco. Getafe, Madrid.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Merino Moína M. Rotavirus y neumococo. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2014. Madrid: Exilibris Ediciones; 2014. p. 69-81.

Rotavirus y neumococo

Manuel Merino Moína
CS El Greco. Getafe, Madrid.
mmerinom@telefonica.net

RESUMEN

¡Ya iba siendo hora! Diez años han tenido que pasar, desde aquel 2.º curso de esta asociación, denominado en aquel momento II Jornada de Actualización en Pediatría de Atención Primaria de la AEPap, celebrado en 2004, para que los organizadores de este reputado evento hayan vuelto a plantear una mesa redonda, en *prime time*, sobre un grupo de medicamentos tan útiles y próximos para el pediatra de Atención Primaria, como son las vacunas. Si a esto unimos la velocidad creciente de los cambios en el mundo de la Vacunología y las discrepancias de criterios entre la Administración y los pediatras e incluso entre médicos entre sí, diríase que estábamos soslayando debatir sobre algo muy ligado a nuestra actividad diaria y a nuestros propios debates profesionales.

Se me encomienda centrarme en dos vacunas infantiles no recomendadas actualmente por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad como integrantes del pretendido calendario común español... de mínimos, apostillamos los pediatras. Es decir, son vacunas no financiadas para la población general, salvo la excepción gallega para el neumococo, de uso internacional extendido como parte de las inmunizaciones sistemáticas y que la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda como de aplicación universal desde los comienzos de la comercialización de estos preparados y así lo manifiesta también en su calendario de 2014.

VACUNA FRENTE AL ROTAVIRUS

Tras la aparición, en 1998, de la primera vacuna viva oral frente a la gastroenteritis por rotavirus, la tetravalente *RotaShield*[®], recomendada inicialmente en EE. UU. y retirada un año después, ante la detección de un exceso de casos de invaginación intestinal en los vacunados^{1,2}, 7 años después, en 2006, se produjo la autorización de las dos vacunas orales actuales, *Rotarix*[®] (monovalente) y *RotaTeq*[®] (pentavalente), avaladas por sendos extensos estudios de seguridad, que fueron publicados simultáneamente en la revista *New England Journal of Medicine*^{3,4}. Desde entonces, contando con el aval de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que fue recientemente reafirmado en 2013⁵, estas vacunas se han venido introduciendo en los calendarios sistemáticos de numerosos países, prosiguiendo su extensión en la actualidad, a la vista de sus contrastados beneficios para la salud infantil, especialmente significativos en los países con bajos recursos.

Surgen, sin embargo, algunas preguntas alrededor de estas vacunas, como la pertinencia de su indicación en países desarrollados o el posible desplazamiento de los tipos virales contenidos en la vacuna o el auge de otros virus diferentes para ocupar el nicho ecológico modificado por la vacunación; y persisten otras dudas, como el repetido *sambenito* de las invaginaciones intestinales, como efecto adverso temido en los lactantes que las reciben.

En cualquier caso, AEP incluye en su calendario recomendado para 2014 lo siguiente: *El CAV-AEP considera que la vacunación frente al rotavirus, con el preparado pentavalente actualmente disponible en España, es una medida de salud recomendable y segura para todos los lactantes. Se recomienda la administración de 3 dosis. La primera se administra entre las 6 y las 12 semanas de edad. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Las 3 dosis deben ser administradas antes de las 32 semanas de edad. Puede administrarse al mismo tiempo que las otras vacunas del calendario* (<http://vacunas.aep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2014>).

¿Qué pasó con el circovirus?

En España, como singularidad a nivel mundial, desde 2010 únicamente se dispone de una de las dos vacunas, la pentavalente⁶, ante la decisión mantenida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, dependiente del Ministerio de Sanidad, de no permitir el suministro a las oficinas de farmacias del preparado monovalente⁷, debido a un defecto de calidad en su fabricación, si bien, este no afecta a su seguridad ni a su eficacia y no supone, de hecho, ninguna limitación para su empleo a juicio de las autoridades reguladoras del resto del mundo. Precisamente, el último país vecino que acaba de incluir la vacunación frente a rotavirus en su calendario, Reino Unido⁸, lo ha hecho con la vacuna proscrita por las autoridades sanitarias de nuestro país, sumándose a otras naciones de nuestro entorno que siguen la recomendación en este sentido de la Agencia Europea de Medicamentos⁹ y otros 12 países de Latinoamérica.

¿Qué países incluyen actualmente la vacuna del rotavirus en su calendario?

A partir de la comercialización, hace 7 años, de *Rotarix*[®] y *RotaTeq*[®], se ha producido una rápida incorporación en los esquemas de vacunación infantiles de la inmunización frente a rotavirus. Actualmente (octubre 2013), según datos de la OMS¹⁰, son 52 los países que tienen ya o está muy próxima, la vacunación incluida en calendario, muchos de ellos parcialmente financiados por instituciones internacionales. Dentro de las regiones de la OMS, "las Américas", con 16 países que emplean estas vacunas, fue el primer continente donde se estableció un programa de extensión de la inmunización, seguido de África, con 11 naciones incluidas por el momento, que es el continente en el que la gastroenteritis por rotavirus resulta más devastadora (especialmente en Burundi, Chad y Somalia), junto con Afganistán en la región del Mediterráneo Este, donde se alcanza una tasa de mortalidad de 474/100 000 en menores de 5 años¹¹. Vacunan también en EE. UU. y Australia, y en algunos países europeos como Alemania, Austria, Bélgica, Luxemburgo, Finlandia y, como se comentó, desde julio de 2013 en el Reino Unido⁸.

En España no se considera vacuna con características de sistemática y tampoco se financia, al no haber definidos grupos de riesgo para la gastroenteritis por rotavirus¹².

¿Está justificada económicamente la vacunación en un país como el nuestro?

La gastroenteritis por rotavirus, aunque con consecuencias muy diferentes, es un problema que afecta por igual a países ricos y pobres, de manera que, debido a su elevada transmisibilidad, las condiciones higiénicas y de saneamiento, al contrario de otras infecciones de transmisión fecal-oral, no son determinantes de su incidencia.

Durante la era prevacunal, de 1986 a 2000, más de 2 millones de niños eran hospitalizados anualmente en todo el mundo por infecciones por rotavirus¹³. La mortalidad global se estima, en ese periodo, en medio millón de fallecimientos anuales en menores de 5 años¹¹, el 95%, niños de países pobres. La OMS está próxima a publicar nuevos datos, tras varios años de vacunación en numerosos países.

La vacunación frente al rotavirus, con cualquiera de las dos vacunas orales existentes, ha demostrado su efectividad directamente en la disminución de la mortalidad infantil por gastroenteritis en países en desarrollo, reduciéndose, por ejemplo, a la mitad en ciertas regiones como se ha comprobado en México¹⁴⁻¹⁶. La duda podría surgir al plantearse si resulta coste-efectiva la vacunación universal en los países industrializados, donde esta patología no se refleja en las tasas de mortalidad infantil, pero sí en las de ingresos hospitalarios, particularmente de los menores de 2 años. Pues bien, hay datos concluyentes en este sentido que señalan una relación directa entre la vacunación y la disminución significativa en el número de hospitalizaciones debidas a gastroenteritis, así como un descenso en la morbimortalidad debida la infección por rotavirus y, lo que también es relevante, una disminución de las tasas de infección nosocomial por este virus¹⁷⁻²².

Además hay datos que demuestran protección indirecta en el grupo de los no vacunados, incluidos los adultos^{19,23,24}.

Los resultados de los estudios de coste-efectividad en países desarrollados, no obstante, resultan dispares²⁵⁻²⁷. Hablando unos a favor de la vacunación universal financiada y otros considerándola excesivamente gravosa en términos globales.

Hay que tener presente que los factores determinantes del gasto resultan muy variables en función de las características del país y de su sistema sanitario. Así, no será igual el gasto originado si el sistema es público y gratuito, que si es de financiación privada, y también los gastos indirectos serán muy diferentes de una región a otra, mediatizados por parámetros tan diferentes como la accesibilidad, la existencia de redes familiares e incluso la tasa de paro o la edad promedio de contacto con el virus. Por tanto, la valoración sobre si el gasto de la vacuna se ve compensado con los beneficios de la inmunización debe estudiarse de forma individualizada para cada país.

En España, disponemos de un estudio económico, realizado por el Instituto Carlos III en 2011, en el que se concluye que la vacunación no sería una medida eficiente²⁸.

¿Se puede ocasionar un desplazamiento de la patología infecciosa hacia el norovirus con la vacunación sistemática de rotavirus? ¿Y un cambio en los tipos de rotavirus?

En los países en los que se incluyó la vacunación frente al rotavirus en calendario, ya desde el principio se detectó una marcada disminución de su la circulación¹⁹. Esto activó la vigilancia en busca de una posible deriva hacia el aumento de tipos de rotavirus no vacunales y del posible incremento de otros virus causantes de gastroenteritis, especialmente de los norovirus, que son actualmente la causa más frecuente de gastroenteritis en EE. UU.²⁹. Este agente, como virus ARN que es, resulta genéticamente muy inestable. Recientemente, una nueva cepa, la Sidney 2012, está reemplazando a la que hasta el momento dominaba (New Orleans 2009), sin embargo, no hay datos que hagan suponer reemplazo del lugar ocupado por el rotavirus que tampoco, hasta la fecha, ha sufrido

cambios significativos respecto a los tipos circulantes previos a la aparición de la vacuna³⁰⁻³².

Es preciso, no obstante, mantener una vigilancia estrecha de la situación, sobre todo en los países donde se lleva a cabo la vacunación universal. En Europa, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ha puesto recientemente en marcha estudios de vigilancia del impacto de la vacunación^{33,34}.

¿Hay riesgo de invaginación con la vacuna?

Los últimos datos poscomercialización de las actuales vacunas muestran, en algunos estudios, un pequeño riesgo de invaginación con ambos preparados tras la primera dosis (también tras la 2.^a con *Rotarix*[®]), que oscila entre 1 por 20 000 y 1 por 100 000 dosis³⁵⁻³⁹.

En EE. UU., asumiendo un riesgo relativo de invaginación asociada a la vacuna en la 1.^a semana de 5,3 (IC 95% 3,0-9,3), se estima que, en la cohorte de 4,3 millones de nacidos anualmente en aquel país, las invaginaciones asociadas a la vacunación provocarán un exceso de 0,2 (rango 0,1-0,3) muertes, 45 (21-86) hospitalizaciones y 13 (6-25) casos resueltos en servicios de urgencias. Por el otro lado, la vacunación prevendrá 14 (IC 95% 10-19) muertes, 53 444 (37 622-72 882) hospitalizaciones y 169 499 (118 161-238 630) visitas a urgencias. El resumen del beneficio-riesgo será de 71:1 para las muertes y 1093:1 para las hospitalizaciones⁴⁰.

Los datos de Australia estiman un exceso de 14 invaginaciones y una disminución de más de 6500 hospitalizaciones por GEA anualmente, tras la introducción de la vacuna⁴¹.

Todos estos resultados en países industrializados hablan de las ventajas de la vacunación y de una relación muy favorable, respecto a los riesgos de presentar una complicación obstructiva. No obstante, en la ficha técnica actual figura el antecedente de invaginación intestinal como contraindicación de la vacunación⁴².

La vacuna del rotavirus y la lactancia materna

Los resultados de inmunogenicidad de las vacunas frente a rotavirus han sido inferiores en los estudios realizados en lactantes de países de bajo nivel de ingresos, en relación con los de los países industrializados. En parte esto se ha explicado por el mayor nivel de actividad antirrotavirus encontrada en la leche materna de las madres de países pobres, tanto midiendo niveles de IgA específica, como otros factores inmunitarios diferente de los anticuerpos.

Es conocida la actividad neutralizante de la leche materna frente al rotavirus⁴³. Este hallazgo, junto con la constatación de menor inmunogenicidad de la vacuna del rotavirus en países pobres, donde la lactancia materna está más extendida, ha llevado a la recomendación de algunos expertos de administrar la vacuna oral del rotavirus durante una pausa del amamantamiento, de forma que media hora antes y media hora después se evite dar el pecho al bebé. Sin embargo, ya disponemos de estudios que dejan con poco fundamento esta práctica en los países industrializados, pues la menor respuesta a la vacunación en los países pobres parece estar en relación directa a la propia composición de la leche materna, más rica en IgA específica y en otros factores inmunitarios antirrotavirus en las madres de esas áreas geográficas^{44,45}.

VACUNA FRENTE AL NEUMOCOCCO

La vacuna antineumocócica es, quizás, la que los pediatras más echamos de menos en los calendarios de las comunidades autónomas españolas, excepción hecha de Galicia, al menos hasta la fecha. Pero llevamos incluso un camino inverso, al ser una de nuestras comunidades autónomas, Madrid, la primera región del mundo que retira de su calendario sistemático infantil esta vacunación, estando previamente incluida y pese a haber demostrado claramente su efectividad a nivel local⁴⁶. Otro dato llamativo, en nuestro caso, es que no se haya seguido la recomendación del propio equipo técnico del Ministerio de Sanidad, cuyo informe de 2010 fue favorable a la inclusión de esta vacuna en los calendarios españoles⁴⁷.

La Asociación Española de Pediatría viene recomendando en su calendario y de forma continuada desde 2003, la vacunación antineumocócica infantil como una más de las vacunaciones sistemáticas que deberían recibir todos los niños que viven en nuestro país⁴⁸. Tras la aparición de las nuevas vacunas que incorporan más serotipos en su composición, esta recomendación, dirigida inicialmente a los menores de 24 meses, se ha ampliado a todos los menores de 5 años de edad⁴⁹.

En el calendario de 2014 de la AEP, el Comité Asesor de Vacunas expresa lo siguiente sobre esta inmunización: *El CAV-AEP mantiene la recomendación de 2013 de vacunar frente al neumococo de forma sistemática a todos los niños menores de 5 años, como la mejor medida para la prevención de la enfermedad neumocócica en la infancia, siendo la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) la que mejor cobertura proporciona frente a los serotipos neumocócicos circulantes en España. También hace hincapié en la necesidad de vacunar a todos los niños entre 6 y 17 años que padecen inmunodepresión u otras situaciones de riesgo* (<http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2014>).

De forma resumida, se puede concretar este párrafo anterior en los siguientes:

- VNC13 a todos los menores de 5 años.
- Calendario 3 + 1 si no está financiada.
- Especial atención a los grupos de riesgo, ampliando hasta los 17 años la edad de administración de la VNC13.

¿Quién vacuna de neumococo?

La OMS, en 2007, publicó su toma de postura a favor de la vacunación antineumocócica en la infancia⁵⁰, que corroboró en 2012, tras la llegada de las nuevas vacunas conjugadas⁵¹. Hoy en día son ya 91 los países que tienen la vacuna conjugada incluida en su calendario de vacunaciones sistemáticas, lo que supone el 47% de los países miembros de las Naciones Unidas^{10,52}. Prácticamente todas las naciones europeas, a excepción de las que fueron integrantes de la antigua URSS, disponen de esta

vacunación en sus esquemas de aplicación universal. Solamente España y Portugal quedan al margen.

¿Merece la pena vacunar de neumococo?

Las pruebas sobre la efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada en la lucha contra la enfermedad invasora son contundentes y se vienen sumando, año tras año. Los estudios muestran tanto el efecto protector directo sobre los vacunados, como el indirecto ocasionado por la inmunidad de grupo, al disminuir la circulación de los serotipos vacunales por la reducción de su portación faríngea^{46,53-56}. Un importante estudio reciente, muestra también claramente el efecto de la vacunación sobre la enfermedad no invasora, representada en este caso por la disminución en la última década en EE. UU. de la neumonía no bacteriémica de cualquier etiología, como causa de ingreso hospitalario, de una forma muy significativa, tanto en niños como en personas mayores⁵⁷. Los datos de este trabajo reflejan fundamentalmente el efecto de la vacuna heptavalente y previsiblemente alcanzarán un impacto todavía mayor cuando muestren los efectos de las nuevas vacunas. También es digna de tener en consideración la persistencia en el tiempo de este efecto preventivo.

En los últimos años han ido apareciendo numerosos trabajos analíticos complejos, intentando evaluar y ver qué pesa más, si el gasto o el beneficio de la vacunación universal. La OMS estima que la balanza se inclina hacia el lado favorable a la vacunación cuando esta se efectúa siguiendo la pauta de 3 dosis, pero siempre teniendo en cuenta las condiciones locales, y recomienda la vacunación de todos los niños, independientemente del país donde vivan⁵¹. Tanto la 13 como la 10-valente resultan coste-efectivas en la mayoría de los estudios⁵⁸⁻⁶³.

La colonización nasofaríngea y el temor al reemplazo

La aparición, en 2003, de la primera vacuna conjugada y su rápida aplicación permitió observar muy pronto la disminución de la presencia faríngea de portadores de

los serotipos vacunales, que eran las denominadas por entonces "cepas pediátricas": 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 19A y 23F, todas incluidas en la heptavalente, salvo la 19A, y, al mismo tiempo, se produjo un desplazamiento en los neumococos causantes de enfermedad neumocócica invasora (ENI). En España, los más frecuentes productores de enfermedad a partir de entonces fueron el 1, el 19A y el 5, así como el 7F^{64,65}. Desde la llegada de la siguiente generación de vacunas y particularmente con el uso mayoritario de la tridecavalente, se observa una disminución de hasta el 50% en los portadores faríngeos de 19A, 7F y 6C⁶⁶.

Esta disminución de la colonización por los serotipos de la VNC13 se acompaña del aumento de portadores de otros serotipos no vacunales como el 15A, 15B/C y 35B^{67,68}. Sin embargo, este fenómeno no parece acompañarse, hasta el momento actual, de un incremento de ENI por estos serotipos⁴⁶.

Por el momento no hay datos de reemplazo de serotipos no incluidos en la vacunas como causantes de ENI. Pero los habitantes de la faringe sí están cambiando y es preciso seguir su evolución en el tiempo.

¿Qué tasa de cobertura vacunal se requiere para que la pauta 2 + 1 sea recomendable sobre la 3 + 1?

Cuando se administran solo 2 dosis en el primer semestre de vida, es bien conocida la posible respuesta insuficiente que se produce frente a los serotipos 6B y 23F⁶⁹, que ya estaban incluidos en la VNC7, y que en gran parte se corrige con una 3.^a dosis en primovacuna. Este nivel de inmunogenicidad, a veces insuficiente, no tiene traducción clínica en un escenario de baja circulación de estos serotipos, como cuando se vacuna de forma universal, pues las altas coberturas provocan inmunidad de grupo al disminuir el número de portadores faríngeos de los serotipos vacunales incluidos en el preparado vacunal. He aquí la base de la recomendación del calendario 3 + 1 en los países o regiones donde la vacuna no forma parte del calendario sistemático infantil.

Pero, ¿a partir de qué niveles de cobertura vacunal aparece este efecto?

Se estima que una cobertura vacunal que alcance el 65% de la población diana ya generaría inmunidad de grupo⁷⁰, pero este dato es engañoso y muy difícil de aplicar en la práctica, pues no es lo mismo una cobertura homogénea en toda la población que una dispar, que es lo habitual cuando la vacuna no está financiada, y en la que en unas zonas se supera y en otras no se alcanza ese porcentaje, aunque el promedio general sea el comentado. La inmunidad de grupo protectora está en función de las coberturas en los vecinos de cada caso y no del promedio de los vecinos de toda la población. La información recibida por los padres y sobre todo su situación económica serán los determinantes, por lo que habrá desigualdades entre barrios.

Este hecho hace que no se recomiende pasar a la pauta de vacunación 2 + 1, salvo en el caso de que esté financiada para toda la población, lo que garantizará las coberturas elevadas protectoras y, en este caso sí, de forma mucho más homogénea.

La OMS, con otra perspectiva y centrándose especialmente en parámetros de coste-efectividad, propone calendarios de 3 dosis con las nuevas vacunas conjugadas, con pautas 3 + 0 o 2 + 1, según las circunstancias concretas de cada país⁵¹. También hay indicios de que retrasar el inicio de calendarios 2 + 1 (3, 5 y 12 meses) puede resultar útil, pero ante esta posible elección habrá que valorar el balance entre la necesidad de una protección precoz y el mantenimiento de la protección eficaz en el periodo que va entre la serie primaria y la dosis de refuerzo⁷¹.

Elegir entre la pauta de 3 o de 4 dosis está determinado por el precio que se desee pagar por ello, aunque el aumento de las coberturas de vacunación lo soluciona. En cualquier caso, las pruebas actuales son de carácter inmunológico y faltan datos con entidad clínica^{62,72}.

¿Qué sucede en la Comunidad de Madrid tras haberse suspendido la vacunación universal?

Madrid fue la primera, de entre las comunidades autónomas españolas, que incluyó en su calendario sistemático

infantil la vacuna conjugada antineumocócica⁷³. Así, en noviembre de 2006 se introdujo el preparado heptavalente (VNC7), con una pauta de 4 dosis (3 + 1), y en junio de 2010 se sustituyó por la vacuna tridecavalente (VNC13), pasando a un esquema con una dosis menos (2 + 1). Finalmente, en julio de 2012, fue sustraída del calendario madrileño, alegándose razones de unificación de calendarios entre las comunidades del Estado, pasando así de ser una vacuna financiada para todos los niños, a integrarse en como medicamento de mercado privado, salvo para los grupos de riesgo⁷⁴.

Desde mayo de 2006 se viene realizando en Madrid un estudio prospectivo modélico con base poblacional, el estudio Heracles⁴⁶, sobre la incidencia de ENI en la población pediátrica de esta comunidad autónoma y la repercusión de esta vacunación. El estudio, en el que participan los 27 hospitales de esa comunidad, se mantiene en la actualidad, de forma que su última oleada (mayo 2012-abril 2013) muestra los resultados correspondientes a un periodo en el que la vacunación universal ya no estaba financiada, por lo que, según datos de ventas del fabricante, se estima una cobertura vacunal ahora del 70% en los menores de 12 meses (antes, del 95%)⁷⁵.

Los resultados más destacables de este 6.º análisis intermedio son los siguientes:

- Total de casos que han completado el protocolo a lo largo del estudio, 747.
- Descenso del 68% (55% en la oleada anterior 2011-2012) en la tasa de hospitalizaciones por ENI en menores de 15 años, comparando los datos del periodo previo a la VNC13 (2009-2010) y los de este último corte (2012-2013). Reflejado como tasa de incidencia por 100 000, fue antes de 17,0 y ahora de 5,4. En términos relativos, la disminución es homogénea y se mantiene en todas las edades, y si se refleja en forma de ingresos teóricos evitados, supone 259 hospitalizaciones pediátricas menos por ENI desde 2010.
- Este marcado descenso se debe fundamentalmente a la disminución de ENI por los serotipos incluidos

en la vacuna (-84%) y que fue especialmente destacado en los siguientes, ordenados de mayor a menor en cuanto a carga de enfermedad durante el periodo preVNC13:

- Serotipo 1: -81%.
- Serotipo 19A: -95%.
- Serotipo 7F: -86%.

- No se ha observado un aumento en la incidencia de ENI por serotipos no vacunales ni en el total de edades ni por grupos etarios.
- En el análisis clínico se aprecia una disminución del 87% en las formas clínicas más prevalentes: derrame pleural paraneumónico ($p < 0,001$), neumonía bacteriémica ($p < 0,001$) y meningitis ($p < 0,01$).
- Disminuye la observación de resistencias, en relación directa con la drástica disminución del serotipo 19A. Por el momento no se aprecia asociación entre un determinado serotipo no vacunal y una mayor resistencia.
- Solo hubo 3 fallos vacunales completos, todos tras un esquema 2 + 1 (2 eran por el serotipo 3).

Es decir, el Estudio Heracles sigue dando buenas noticias por el momento. Falta ahora por saber si en el futuro, en el caso de permanecer esta vacuna fuera del calendario, se podrán mantener unas coberturas suficientes para continuar obteniendo estos resultados en salud infantil.

¿Qué sitio tiene la vacuna decavalente?

La VNC10 se viene mostrando muy efectiva como vacuna preventiva de la ENI en los países en los que está extendida, consiguiendo resultados similares a la VNC13 en cuanto a reducción global de ENI y en particular de cuadros producidos por serotipos incluidos en la vacuna^{76,77}.

El preparado decavalente, además, ha demostrado un efecto protector parcial frente al serotipo 19A, no inclui-

do en su composición, pero sí el 19F, al igual que la primera vacuna conjugada heptavalente; sin embargo, esta última no mostró ningún efecto de inmunidad cruzada con el 19A y durante los años en los que fue la única vacuna antineumocócica infantil en el mercado, se produjo un importante incremento del temido serotipo en muchos países. La explicación parece encontrarse en la diferente forma de conjugar el polisacárido capsular en ambos productos, con toxoide diftérico en el caso del polisacárido del 19F en la VNC10 y con CRM197 en la heptavalente. En cualquier caso, las dramáticas reducciones que se consiguen con la VNC13 de este conflictivo serotipo (hasta el 95% en el estudio de Madrid), causante de formas graves de ENI y con frecuencia mostrando resistencias a los antibióticos, hacen más recomendable la utilización de esta última vacuna en regiones de alta prevalencia del serotipo 19A, como es España.

Hay pocos estudios de los efectos de la VNC10 sobre la portación faríngea. Queda además aún por demostrar el efecto del transportador conocido como proteína D, que proviene del *H. influenzae* no tipable, aunque en un estudio reciente no se apreciaron diferencias en la colonización faríngea por esta bacteria en niños vacunados con VNC10, en comparación con vacunados con la vacuna heptavalente⁷⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 1999;48(RR-2): 1-20.
2. CDC. Intussusception Among Recipients of Rotavirus Vaccine – United States, 1998-1999. MMWR. 1999;48:577-81.
3. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med. 2006;354:11-22.
4. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med. 2006;354:23-33.
5. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88:49-64.
6. AEMPS. Nota informativa: Liberación de lotes de la vacuna RotaTeq®. 4 de noviembre de 2010. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/calidad/2010/NI-circovirus-rotateq_noviembre-2010.htm
7. AEMPS. Nota informativa: Actualización de la información sobre la detección de circovirus porcino I (PCV-1) en la vacuna frente a rotavirus Rotarix®. 22 de julio de 2010. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.aemps.gob.es/ca/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/calidad/2010/NI-circovirus_julio-2010.htm
8. National Health System, Department of Health. Important changes to the national immunisation programme in 2013-14, and introduction of rotavirus vaccination for babies at two and three months. 30 de abril de 2013. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/193055/130429_Rotavirus_tripartite_letter_FINAL.pdf
9. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use. 21 may 2010. No need to restrict use of rotavirus vaccines. Pág. 3 [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/05/WC500090881.pdf
10. Immunization schedule by disease covered by anti-gens. WHO vaccine-preventable diseases: monito-

- ring system. 2013 global summary. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/diseases
11. WHO. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2008, 453 000. Immunization surveillance, assessment and monitoring. 2012. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html
 12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus. Junio de 2006. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.avpap.org/gtdocencia/rotaviruscav.pdf
 13. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:565-72.
 14. Richardson V, Hernández-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010;362:299-305.
 15. Munos MK, Walker CL, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol.* 2010;39 Suppl 1:56-62.
 16. Gastañaduy PA, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Desai R, Parashar UD, Patel M, et al. Effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality in different socioeconomic regions of Mexico. *Pediatrics.* 2013;131:e1115-20.
 17. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2012;12:6.
 18. Zlomy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis.* 2013;13:112.
 19. Tate JE, Haynes A, Payne DC, Cortese MM, Lopman BA, Patel MM, et al. Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:741-4.
 20. Dey A, Wang H, Menzies R, Macartney K. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program. *Med J Aust.* 2012;197:453-7.
 21. Gastañaduy PA, Curns AT, Parashar UD, Lopman BA. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA.* 2013;310:851-3.
 22. Kilgore A, Donauer S, Edwards KM, Weinberg GA, Payne DC, Szilagyi PG, et al. Rotavirus-associated hospitalization and emergency department costs and rotavirus vaccine program impact. *Vaccine.* 2013;31:4164-71.
 23. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine.* 2011;29:2791-6.
 24. Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, Davila MD, Katz BZ, Reddy S, et al. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis.* 2013;56:755-60.
 25. Standaert B, Parez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy.* 2008;6:199-216.

26. Coyle D, Coyle K, Bettinger JA, Halperin SA, Vaudry W, Scheifele DW, et al. Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012;23:71-7.
27. Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econ.* 2013;16:1216-27.
28. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación Análisis coste-utilidad de la introducción de la vacunación universal frente al rotavirus en España. Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2011/64. Madrid, diciembre de 2011. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/IPE_64.pdf
29. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. Children. *N Engl J Med.* 2013;368:1121-30.
30. van Beek J, Ambert-Balay K, Botteldoorn N, Eden JS, Fonager J, Hewitt J, et al. Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II.4, late 2012. *Euro Surveill.* 2013;18:8-9.
31. Public Health England Weekly National Norovirus Report - Summary of surveillance of norovirus and rotavirus. October 2013. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.hpa.org.uk/webc/HPAweb_bFile/HPAweb_C/1287143931777
32. Hemming M, Vesikari T. Genetic diversity of G1P[8] rotavirus VP7 and VP8* antigens in Finland over a 20-year period: No evidence for selection pressure by universal mass vaccination with RotaTeq® vaccine. *Infect Genet Evol.* 2013;19:51-8.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Impact of rotavirus vaccination. Generic study protocol. Stockholm: ECDC;2013. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/rotavirus-impact-vaccination-april-2013.pdf>
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination - Generic study protocol for retrospective case control studies based on computerised databases. Stockholm: ECDC;2013. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/rotavirus-vaccination-case-control-april2013.pdf>
35. Zickafoose JS, Benneyworth BD, Riebschleger MP, Espinosa CM, Davis MM. Hospitalizations for intussusception before and after the reintroduction of rotavirus vaccine in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:350-5.
36. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29:3061-66.
37. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364:2283-92.
38. Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics.* 2013;131:1042-9.
39. World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccine and intussusception: report from an expert consultation. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86:317-21.
40. Desai R, Cortese MM, Meltzer MI, Shankar M, Tate JE, Yen C, et al. Potential intussusceptions risk versus benefits of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1-7.
41. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, et al. Intussusception risk and disease

- prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1427-34.
42. European Medicines Agency. RotaTeq. European public assessment report. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf
 43. Bell LM, Clark HF, Offit PA, Slight PH, Arbeter AM, Plotkin SA. Rotavirus serotype-specific neutralizing activity in human milk. *Am J Dis Child*. 1988;142:275-8.
 44. Moon SS, Wang Y, Shane AL, Nguyen T, Ray P, Dennehy P, et al. Inhibitory effect of breast milk on infectivity of live oral rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:919-23.
 45. Moon SS, Tate JE, Ray P, Dennehy PH, Archary D, Coutsoudis A, et al. Differential profiles and inhibitory effect on rotavirus vaccines of nonantibody components in breast milk from mothers in developing and developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:863-70.
 46. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. HERACLES Study Group. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1524-30.
 47. Grupo de trabajo de neumococo 2009. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. 2010. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.murciasalud.es/recursos/ficheros/202025-Vacunasa_Neumococo_2010.pdf
 48. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr*. 2003;58:257-62.
 49. Marès Bermúdez J, van Esso Arbolave D, Moreno-Pérez D, Merino Moína M, Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Comité Asesor de Vacunas. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2011. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:132.e1-e19.
 50. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.
 51. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:129-44.
 52. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine – Worldwide, 2000-2012. *MMWR*. 2013;62:308-11.
 53. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:59.e1-e27.
 54. Van der Linden M, Von Kries R, Imöhl M. Effects of immunization with higher valent pneumococcal conjugate vaccines in German children on numbers of reported IPD cases (1997-2012). 30th Annual Meeting of ESPID. Thessaloniki, Greece. May 8-12, 2012.
 55. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:203-7.
 56. HPA 2013. Pneumococcal Disease. Epidemiological Data. Current Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (IPD). In *Prevenar 13™ Not In Prevenar PCV7* [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/Infection

- sAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/InPrevenar13NotInPrevenarPCV7/
57. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369:155-63.
 58. Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Hutubessy R, Henao AM, Hombach J, Melegaro A, et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Med.* 2011;9:53.
 59. van Hoek AJ, Choi YH, Trotter C, Miller E, Jit M. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. *Vaccine.* 2012;30:7205-13.
 60. Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis.* 2012;12:101.
 61. Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infect Dis.* 2012;12:207.
 62. Stoecker C, Hampton LM, Link-Gelles R, Messonnier ML, Zhou F, Moore MR. Cost-effectiveness of using 2 vs 3 primary doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2013;132:e324-32.
 63. Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. *Clin Ther.* 2013;35:119-34.
 64. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008;46:174-82.
 65. Fenoll A, Giménez MJ, Vicioso MD, Aguilar L, Robledo O, Granizo JJ, et al. Trends of the ten most prevalent pneumococcal serotype among invasive isolates from children in the last 12 years in Spain. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. November 18-22, 2009, Buenos Aires Argentina. Book of Abstracts. p. 285.
 66. Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57:952-62.
 67. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:297-301.
 68. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Diekema DJ, Doern GV. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate vaccines, United States, 1999–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1074-83.
 69. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:e80-90.
 70. Pelton SI, Loughlin A, Marchant C, Hsu K. Indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* (SP) vaccine serotypes achieved with 65%-75% vaccine uptake. In: IDweek, San Diego, CA, 17-21 October 2012; poster LB-6. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper38528.html>
 71. Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, Elberse KE, van Gageldonk PG, Knol MJ, et al. Immunogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered According to 4 Different Pri-

- mary Immunization Schedules in Infants. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310:930-7.
72. Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, Robert N, Scott S, Lourenço T, *et al*. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011;29:9711-21.
73. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Orden 1869/2006, de 10 de octubre, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid. *BOCM*. 2006;253:5-6.
74. Servicio Madrileño de Salud. Nota informativa sobre retirada de la vacunación frente al neumococo del calendario de vacunaciones de la comunidad de Madrid. 10 de julio de 2012. [Fecha de acceso 31 oct 2013]. Disponible en www.ampap.es/vacunas/pdf/carta_neumococo_julio2012.pdf
75. Grupo de Trabajo Heracles. 6º análisis intermedio. 2012-2013. (Datos no publicados).
76. Dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CRM, Gilio AE, *et al*. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine*. 2013;31:6150-4.
77. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, *et al*. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381:214-22.
78. van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D, *et al*. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e30-9.