

Sumario

1. Varicela zóster	1
2. Neumococo	2
3. Rotavirus	4
4. Virus del papiloma humano	5

NOVEDADES EN VACUNACIÓN PEDIÁTRICA

Torromé Llistó M, Rodríguez Barrueco C, Ortiz Martín T, Díez de Celis C.
Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Ciudad Real

En los últimos años han aparecido nuevas vacunas frente a microorganismos para los que no existía protección (rotavirus y virus del papiloma humano). También se han comercializado nuevas formulaciones de algunas vacunas ya existentes (varicela y neumococo). A pesar de estos avances, quedan importantes cuestiones por resolver que deberían tenerse en cuenta antes de valorar la inclusión o no de cada una de estas vacunas en el calendario de vacunación infantil, tales como, la carga de **enfermedad grave prevenible** y los posibles cambios en la **epidemiología de la enfermedad**.

1. VACUNAS FRENTE A VARICELA ZÓSTER

La *varicela* es una enfermedad infecto-contagiosa de distribución mundial producida por la infección primaria del virus varicela-zóster (VVZ), que pertenece a la familia de los Herpesvirus. La varicela es muy frecuente en la infancia, suele presentarse como una enfermedad benigna y autolimitada, aunque en algunos casos puede llegar a complicarse. Las personas de riesgo más elevado son las mayores de 15 años, menores de 1 año e inmunocomprometidas.

El *herpes zóster (HZ)* se produce por la reactivación del VVZ, que ha permanecido latente tras la infección primaria en las raíces sensoriales de los ganglios dorsales medulares. La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el virus, pero sólo entre el 15-20% desarrolla el HZ en algún momento de su vida. Afecta, principalmente, a adultos, sobre todo a ancianos e inmunodeprimidos de cualquier edad (1).

1.1. Presentaciones comerciales

Las vacunas antivariela son preparaciones de virus vivos atenuados, derivados de la cepa Oka del virus varicela-zóster. En 1998 se comercializó en España la primera vacuna antivariela, VARILRIX®, autorizada para Uso Hospitalario (H) y en 2003 cambiaron sus condiciones de dispensación a diagnóstico hospitalario (DH). También en 2003 se autorizó otra vacu-

na, VARIVAX®, pero excluida de la oferta de la Seguridad Social (EXO) (1).

VARILRIX® (Glaxo Smith Kline)²

Indicaciones autorizadas:

- Inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos (=13 años) seronegativos.
- Inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo (entre otros, pacientes con leucemia, tratamiento inmunosupresor, enfermedades crónicas, trasplante programado de órgano), así como, los contactos próximos sanos seronegativos de los pacientes que tienen riesgo de padecer una varicela grave.

Pauta vacunal:

- *Adolescentes (=13 años) y adultos:* deben administrarse dos dosis de 0,5 ml, con un intervalo entre las dosis de aproximadamente ocho semanas (mínimo seis).
- *Niños entre 1-12 años:* **no está indicada para su uso sistemático en niños**. Sin embargo, para pacientes de riesgo y contactos próximos que sean menores de 13 años, se debe administrar una única dosis.

En pacientes de alto riesgo pueden ser necesarias dosis adicionales.

VARIVAX® (Sanofi Pasteur MSD)³

Indicaciones autorizadas:

Inmunización activa para la prevención primaria de la varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses.

Pauta vacunal:

- Niños entre 1 y 12 años deben recibir una dosis única de 0,5 ml. VARIVAX® no se debe administrar a menores de 1 año.
- Individuos de 13 años de edad y mayores: deben recibir dos dosis de 0,5 ml administradas con un intervalo de 4-8 semanas.

1.2. Eficacia e inmunogenicidad

Los resultados de los estudios de las vacunas de la varicela zóster muestran una eficacia protectora en niños sanos por encima del 90% y, aproximadamente, del 85% en niños afectados de leucemia. En adolescentes sanos y adultos al añadir una segunda dosis entre las 4 y 8 semanas, se aumentan las tasas de seroconversión del 70-80% al 97% o más (4).

La frecuencia de varicela *breakthrough* o fallo vacunal, oscila entre el 6 y el 12%.

Estudios de duración de la inmunidad indican una efectividad del 97% el primer año después de la vacunación, descendiendo al 86% en el segundo año y al 81% a los 7-8 años. No obstante, no se conoce la duración de la protección en ausencia del refuerzo natural (reinfección exógena) (5).

1.3. Recomendaciones

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda la vacunación de varicela entre los 10 y 14 años (ambos inclusive), en aquellas personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad (1).

Castilla-La Mancha con el fin de hacer efectiva esta recomendación, actualizó el calendario sistemático infantil (6) y puso en marcha el programa de vacunación frente a la varicela, que recoge las siguientes recomendaciones (5):

Preadolescentes sin patología de riesgo:

- Inmunización de niños y niñas aprovechando la realización del control de salud infantil correspondiente a los 11 años de edad.
 - Si no consta en la historia clínica el padecimiento de la enfermedad, se consultará al padre, madre o acompañante del menor sobre este aspecto.
 - Exclusivamente se vacunará en los supuestos de no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunado previamente.
 - No es necesario realizar serología previa.
- La vacuna a utilizar es VARIVAX®.

Adultos sin patología de riesgo:

- Inmunización a adultos sin riesgo, tales como:
 - Personal sanitario seronegativo a varicela.
 - Cuidadores de guarderías, profesores y demás personal con riesgo laboral de exposición a varicela, que no hayan pasado la enfermedad.
 - Padres y madres que no han pasado la varicela ni han sido vacunados frente a la misma, con hijos menores de 11 años que no hayan pasado la enfermedad ni hayan sido vacunados previamente.

- Mujeres en edad fértil que no hayan padecido la enfermedad ni hayan sido vacunadas previamente (prevención de varicela congénita).
- Se puede utilizar tanto VARILRIX® (DH, visado de inspección) como VARIVAX® (EXO).

Niños y adultos con patologías de riesgo:

- Inmunización en pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos sanos. Se recomienda la vacunación en los siguientes casos:
 - Leucemia aguda y otras hemopatías malignas.
 - Tratamiento inmunosupresor, incluida la terapia con corticosteroides para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves tales como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colagenosis, asma bronquial grave.
 - Trasplante programado de órganos.
 - Enfermedad pulmonar crónica, enfermedades cardiovasculares, enfermedad cutánea diseminada, diabetes, neuropatías crónicas, síndrome nefrótico y mucoviscidosis.
 - Niños con tratamiento prolongado con salicilatos.
 - Deben recibir inmunoglobulina antivari-cela zóster los recién nacidos, cuyas madres inician un cuadro clínico de varicela 5 días antes a 2 días después del parto (7).
- La vacuna a utilizar es VARILRIX®.
La Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda vacunar a los niños susceptibles de padecer la enfermedad desde los 12 meses a los 12 años y señala como oportuno y necesario, un registro nacional de la incidencia del HZ, con el fin de conocer el verdadero impacto de esta manifestación de la infección por VVZ y poder evaluar en un futuro, si la vacunación infantil de varicela modifica la incidencia de esta enfermedad (8).

1.4. Consideraciones

El Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) considera (1,5):

Que la **vacunación sistemática en la primera infancia** plantea cuestiones aún no resueltas desde el punto de vista de la salud pública, como:

- La *duración de la inmunidad* conferida con la vacuna y la necesidad o no de dosis de refuerzo.
- El efecto de *niveles de cobertura altos*, que podrían aumentar los casos de herpes zóster en un período de tiempo tras la implantación del programa de vacunación, o *niveles de cobertura medios*, que podrían modificar la epidemiología de la enfermedad desplazándose a edades más avanzadas, en las que es más grave.
- La *vacunación no permitirá eliminar la enfermedad*, aún con coberturas de vacunación altas, debido a la latencia del virus salvaje en los infectados por varicela y a los casos de varicela moderada *breakthrough*.

La **vacunación en preadolescentes** susceptibles no va a tener un gran impacto en la incidencia de la varicela, pero va a permitir proteger a los jóvenes que no han pasado la enfermedad en la infancia y evitar que padezcan la varicela a edades en que las complicaciones son más graves. Al permitirse la circulación del virus, tampoco modificaría ni el patrón epidemiológico ni la presentación de herpes zóster.

A largo plazo, sería necesaria la vigilancia tanto de la varicela como del herpes zóster, para poder evaluar los efectos de la vacunación en el patrón epidemiológico de la enfermedad (1).

2. VACUNAS FRENTE A NEUMOCOCO

El *Streptococcus pneumoniae* produce una amplia variedad de patologías; es responsable de enfermedades graves como meningitis, neumonía bacteriémica y sepsis (enfermedad

des invasoras), y también es responsable de otras manifestaciones más comunes, pero menos graves de la infección como son la neumonía no bacteriémica, la otitis media, la sinusitis y la bronquitis (enfermedades no invasoras) (9,10).

Los grupos más vulnerables son los niños, los ancianos y las personas inmunodeprimidas o con ciertas patologías de base. La incidencia de formas graves es mayor en menores de cinco años, especialmente entre los menores de dos años y neonatos, seguida por la incidencia en adultos mayores (11).

Existen 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, pero sólo algunos de ellos causan enfermedad invasora, especialmente en los niños de corta edad (11,12).

2.1. Presentaciones comerciales

En España se encuentran autorizadas dos vacunas anti-neumocócicas polivalentes con indicaciones diferentes: PREVENAR® comercializada en 2001 y PNEUMO-23® comercializada en 1999.

PREVENAR® contiene polisacáridos capsulares de siete serotipos distintos de neumococos, asociados cada uno de ellos a una proteína transportadora. Los serotipos incluidos en la vacuna cubren el 65-80% de los serotipos asociados a enfermedades neumocócicas invasoras en niños pequeños de países occidentales industrializados, y son: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (10,13). La prescripción de esta vacuna está excluida de la oferta de la Seguridad Social, excepto para grupos de riesgo (ver apartado indicaciones).

PNEUMO-23® está compuesta por los polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos distintos de neumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F (13). Esta vacuna es de diagnóstico hospitalario (DH) y, por tanto, precisa visado de inspección.

Otras vacunas neumocócicas conjugadas, una vacuna 10-valente y una vacuna 13-valente, están en las últimas fases de desarrollo (10).

PREVENAR® (Wyeth Farma)¹³
<p>Indicaciones autorizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunización activa contra las enfermedades invasivas (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia), causadas por los serotipos contenidos en la vacuna en: <ul style="list-style-type: none"> - niños desde 2 meses hasta 2 años. - niños previamente no vacunados de 2 a 5 años. <p>Recientemente, se han ampliado las indicaciones a neumonía y otitis media. Está pendiente la actualización en ficha técnica.</p> <p>La financiación de esta vacuna se restringirá a los siguientes grupos de riesgo mediante visado de inspección:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Niños inmunocompetentes</i> con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a <i>enfermedades crónicas</i> cardiovasculares o respiratorias, diabetes mellitus o pérdida de líquido cefalorraquídeo. - <i>Niños inmunocomprometidos</i> con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme o trasplante de órganos. - <i>Niños con infección por VIH</i>, sintomáticos o asintomáticos. - Aquellas situaciones que determinen las autoridades sanitarias.

PREVENAR® (Wyeth Farma)¹³
<p>Pauta vacunal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Niños de 2 a 6 meses</i>: 3 dosis, de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes. Se recomienda una cuarta dosis en el segundo año de vida. - <i>Niños previamente no vacunados</i>: <ul style="list-style-type: none"> • <i>De 7 a 11 meses</i>: 2 dosis, de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida. • <i>De 12 a 23 meses</i>: 2 dosis, de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 2 meses. • <i>De 24 meses a 5 años</i>: una dosis única. <p>No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo después de estos calendarios de inmunización.</p>

PNEUMO-23® (Sanofi Pasteur MSD)¹⁴
<p>Indicaciones autorizadas:</p> <p>Prevención de neumonías neumocócicas y de infecciones sistémicas neumocócicas producidas por los serotipos incluidos en la vacuna, en sujetos con alto riesgo, a partir de los 2 años de edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pacientes inmunocompetentes con enfermedad crónica</i> (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis, pérdida de fluido cerebroespinal). - <i>Pacientes inmunocomprometidos</i>: asplenia anatómica o funcional (incluyendo pacientes a esplenectomizar), anemia falciforme, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y trasplante de órganos. - <i>Pacientes con infección VIH</i> asintomáticos o sintomáticos. <p>Pauta vacunal:</p> <p>Una inyección de 0,5 ml. La reinmunización (otra dosis de 0,5 ml) está recomendada en sujetos con alto riesgo de infección neumocócica (por ejemplo personas con asplenia), a los que se les administró la vacuna neumocócica hace más de 5 años o cuyo título de anticuerpos ha descendido bruscamente (por ejemplo síndrome nefrótico, insuficiencia renal o personas con trasplante de órganos). También se recomienda una reinmunización cada 3 ó 5 años a los niños menores de 10 años con síndrome nefrótico, asplenia o anemia falciforme.</p>

2.2. Eficacia e inmunogenicidad

La eficacia específica a los serotipos de PREVENAR® fue del 94% en la enfermedad invasiva y del 87% en la neumonía bacteriémica (Ensayo Kaiser permanente, realizado en el norte de California). En Europa la efectividad oscila entre 65-79% para los serotipos incluidos en la vacuna causantes de la enfermedad invasiva. Para la neumonía y otitis, los resultados avalan su eficacia, pero su efectividad fue menor que en las enfermedades invasivas (13).

Esta vacuna es eficaz en niños menores de dos años, induce buena respuesta de anticuerpos específicos y genera memoria inmunológica porque produce una respuesta T-dependiente. La proteína transportadora asociada a cada uno de los polisacáridos capsulares que la componen transforma la respuesta de

T-independiente en T-dependiente. Además, produce inmunidad a nivel de mucosas; los anticuerpos locales juegan un papel muy importante en la prevención de la otitis y en la disminución de portadores nasofaríngeos al erradicar el neumococo de las superficies mucosas del tracto respiratorio superior. También se ha observado efecto de inmunidad colectiva (9).

La vacuna 23-valente provoca una respuesta T-independiente, que se traduce en una nula respuesta inmunógena en los niños menores de 2 años, producción moderada de anticuerpos y ausencia de memoria inmunológica (9).

2.3. Recomendaciones

El **MSC** en base a los datos de las diferentes Comunidades Autónomas y del Laboratorio de Referencia Nacional del Neumococo (aún teniendo en cuenta las limitaciones relacionadas con las diferentes fuentes de información utilizadas y la dificultad de obtener estimaciones precisas de cobertura vacunal), NO recomienda la incorporación de la vacuna conjugada heptavalente en el calendario de vacunación infantil. Sí recomienda mantener y reforzar la vacunación en los niños que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo y seguir valorando las tendencias observadas en la enfermedad invasora neumocócica mediante una vigilancia continua de dicha enfermedad y de los serotipos responsables de la misma (12).

La **AEP** recomienda la vacuna heptavalente en los siguientes casos:

- Todos los niños menores de 24 meses.
- Niños entre 2 y 5 años en las siguientes situaciones: Hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, infección VIH, inmunodeficiencias congénitas humorales o celulares, déficit del complemento, trastornos de la fagocitosis. Insuficiencia renal y síndrome nefrótico. Tratamiento inmunosupresor en leucemias, linfomas, neoplasias malignas y trasplantes de órgano. Enfermedades crónicas: cardiopatías congénitas en especial cianógenas, enfermedad pulmonar crónica excluyendo el asma y fistulas del líquido cefalorraquídeo.

* Recomendaciones opcionales:

- Niños entre 24 y 36 meses que acuden a guardería, los que están en condiciones sociales desfavorables, los que presentan otitis media recurrente y los que tengan especial riesgo de padecer enfermedad neumocócica.

Uno de los motivos que aporta el Comité Asesor Vacunal de la AEP para la inclusión de esta vacuna en el calendario infantil es que se reduce la prevalencia de cepas resistentes a los antibióticos (15).

La **OMS** considera prioritario incluir esta vacuna en los programas de inmunización de los países en los que la tasa de mortalidad entre los niños menores de 5 años es mayor de 50/1.000 nacidos vivos o en los que mueren anualmente más de 50.000 niños. También recomienda que los países con una alta prevalencia de VIH den prioridad a la introducción de la vacuna heptavalente y que deberían considerar la vacunación en poblaciones con alta prevalencia de otros estados subyacentes que aumenten el riesgo de padecer enfermedades neumocócicas como anemia falciforme (10).

2.4. Consideraciones

Es necesario determinar la evolución de la incidencia de enfermedad invasora causada por *Streptococcus pneumoniae* en los distintos grupos de edad, conocer con más precisión los serotipos circulantes en nuestro medio, así como el posible reemplazo de los mismos a lo largo del tiempo.

Con esta finalidad la Consejería de Sanidad (Orden 21-12-2006) modificó la relación de enfermedades de declaración obligatoria en Castilla-La Mancha y a partir de enero de 2007 pasa

a ser de declaración obligatoria la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*, que incluye meningitis, sepsis y neumonía con bacteriemia en todos los grupos de edad (11).

3. VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

Rotavirus (RV) es el principal agente etiológico de gastroenteritis aguda en niños menores de 5 años en todo el mundo. Se transmite por vía oro-fecal y los síntomas pueden ir desde una infección subclínica hasta un cuadro grave de gastroenteritis aguda, caracterizado por diarrea acuosa, fiebre y vómitos. El tratamiento es sintomático, encaminado a prevenir y tratar la deshidratación secundaria al proceso, que podría poner en riesgo la vida del niño (16).

En los países desarrollados la enfermedad tiene un marcado predominio estacional con alta morbilidad en los meses de invierno, dando lugar a un gran número de consultas médicas y hospitalizaciones, coincidiendo con la máxima incidencia de otras infecciones respiratorias. El fácil acceso a las medidas de rehidratación oral y a los servicios sanitarios hace que la infección por RV en estas zonas provoque escasa mortalidad. En cambio, en los países en vías de desarrollo, la infección por RV no tiene un carácter estacional y es una de las principales causas de mortalidad infantil. Se estima que en todo el mundo mueren más de 600.000 niños al año debido a una infección por RV, la mayor parte en las zonas menos favorecidas (17).

Actualmente, se sabe que la primera infección suele ser la más grave y que las infecciones leves protegen contra infecciones posteriores. La mejoría de las condiciones higiénicas es insuficiente para contener la transmisión de la enfermedad, por lo que la vacunación puede ser una alternativa para combatir la morbilidad y la mortalidad por este virus, intentando imitar la infección natural (18).

Existen varios serotipos de RV, que se designan con las letras G y P en base a dos proteínas de la cápsida externa. Los más frecuentes en humanos son G1, G2, G3, G4, G9, P[8] y P[4]. Es frecuente la coinfección por virus distintos, con gran facilidad para el intercambio de material genético, dando lugar a nuevas cepas recombinantes (16).

3.1. Presentaciones comerciales

Los estudios con vacunas frente a RV se empezaron a desarrollar en 1982 y 15 años después apareció la vacuna oral ROTASHIELD®, formada por cepas recombinantes que incluía 4 serotipos: G1, G2, G3 y G4. En 1998 se comercializó y se incluyó en el calendario vacunal en EEUU y casi un año después fue retirada por la posible asociación con un mayor riesgo de invaginación intestinal (1 caso por cada 10.000 niños vacunados). El fracaso de esta vacuna hizo que la OMS, en el año 2000, considerara prioritario el desarrollo de nuevas vacunas frente a RV, apropiadas y accesibles económicamente para los países en vías de desarrollo y bajo un estricto control, de forma que los estudios de seguridad deberían incluir un mínimo de 60.000 niños para detectar el posible aumento del riesgo de *invaginación intestinal*.

En enero de 2006 se publicaron (19, 20) los resultados de dos grandes estudios realizados con dos vacunas vivas orales, ROTARIX® y ROTATEQ®. En cada uno de los ensayos clínicos se evaluó la seguridad en más de 60.000 niños, comprobándose la ausencia de relación con un mayor riesgo de invaginación intestinal.

Hasta el momento, la Food and Drug Administration (FDA) sólo ha autorizado ROTATEQ®. En cambio, la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ha autorizado las dos vacunas y ambas han sido comercializadas en nuestro país recientemente, aunque NO están financiadas por el SNS.

ROTARIX® (GSK) y ROTATEQ® (Merck)^{21,22}

Indicaciones y pauta vacunal:

Inmunización activa de niños a partir de las 6 semanas de edad para la prevención de gastroenteritis debida a infección por RV. Vía oral: dos dosis en el caso de ROTARIX® y tres en el caso de ROTATEQ®, con la siguiente pauta:

- Primera dosis a partir de las 6 semanas de edad.
- Al menos 4 semanas de intervalo entre dosis.
- Finalizar la vacunación antes de que el niño cumpla 24 semanas (ROTARIX®) o 26 semanas (ROTATEQ®).

3.2. Eficacia e inmunogenicidad

Las dos vacunas difieren en el diseño, cepas incluidas y formulación. No obstante, en los dos casos la eficacia ha sido alta y bastante similar, aún teniendo en cuenta que las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos tenían características socioeconómicas diferentes y que se utilizaron criterios distintos para definir la gravedad y el seguimiento de los casos de gastroenteritis por RV (23) (Tabla 1).

Tabla 1. Eficacia e inmunogenicidad frente a rotavirus en los principales ensayos clínicos (19, 20)

Vacunas frente a Rotavirus	ROTARIX®	ROTATEQ®
Tipo	Monovalente humana atenuada	Pentavalente, recombinante (humana-bovina)
Serotipos	G1P[8]	G1, G2, G3, G4 y P[8]
Funcionamiento de la vacuna	Se replica bien en intestino y se elimina en heces, por lo que ofrece inmunidad cruzada frente a otros serotipos. Se utilizan dos dosis por vía oral.	La cepa bovina se desarrolla con dificultad en intestino, se elimina poco en heces y son necesarias tres dosis (v. oral) para una correcta inmunización.
N.º pacientes (nivel socioeconómico)	63.225 (Medio-bajo)	68.038 (Alto)
Prevención de enfermedad grave y hospitalización por RV	85%	98%
Reducción hospitalización por GEA* de cualquier etiología	42%	59%

* GEA: Gastroenteritis aguda.

Adaptada de Giménez Sánchez¹⁸

3.3. Recomendaciones

El desarrollo, autorización y comercialización de las nuevas vacunas frente a RV, es todavía muy reciente. No obstante, en agosto de 2006, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) del *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC), recomendó (24) vacunar a todos los niños frente a RV con tres dosis de ROTATEQ® a los 2, 4 y 6 meses de edad. En Europa y más en concreto en España, las Autoridades Sanitarias tendrán que evaluar las características epidemiológicas de la infección y la carga de la enfermedad en nuestro medio (visitas al médico, hospitalizaciones y mortalidad), así como analizar los costes en relación con los beneficios obtenidos, antes de establecer las prioridades y recomendaciones que procedan. En esta línea se ha pronunciado el Comité Asesor de Vacunas (8) de la Asociación Española de Pediatría, en sus recomendaciones de vacunación frente a RV para el año 2007.

3.4. Consideraciones

A pesar de los buenos resultados en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, todavía quedan cuestiones importantes por responder, tales como:

- La influencia de factores que podrían interferir en la respuesta a la vacuna:
 - Lactancia materna.
 - Coadministración con otras vacunas del calendario de vacunación infantil.
 - El paso transplacentario de anticuerpos.
 - Interferencia con otros agentes entéricos (bacterias o virus).
 - Malnutrición o inmunodeficiencias.

- El papel de la vacunación frente a RV sobre la inmunidad colectiva y la transmisión de la enfermedad.
- Si los estudios post-comercialización confirmarán los datos de seguridad, especialmente la ausencia de riesgo de invaginación intestinal.

4. VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).

La infección genital por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común en todo el mundo y la principal causa de cáncer de cérvix y lesiones precursoras (25, 26).

Existen más de 100 tipos de VPH, de los cuales alrededor de 40 infectan la mucosa genital, pero tan sólo unos pocos son oncogénicos. Los genotipos 16 y 18 del VPH, de alto riesgo oncogénico, provocan aproximadamente el 70% de los casos de displasia cervical y displasia vulvar de alto grado. Los genotipos 6 y 11 del VPH, de bajo riesgo oncogénico, son responsables del 90% de los casos de verrugas genitales (*condiloma acuminata*) y entre el 10-20% de las displasias cervicales o neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (25, 27).

La incidencia máxima de la infección se registra entre los 16 y los 20 años. Por lo general, cede espontáneamente y es la persistencia de la misma, fundamentalmente de los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de cérvix (25, 26).

Los programas de detección precoz del cáncer de cérvix constituyen una estrategia eficiente para su prevención. Sin embargo, no previenen ni la infección ni el desarrollo de las lesiones precursoras. Por otro lado, el preservativo supone una protección significativa y disminuye la incidencia de algunas lesiones precursoras, aunque no previene totalmente la infección (25, 26).

La OMS incluyó como parte de su Estrategia Mundial de Salud Reproductiva, la lucha contra las infecciones de transmisión sexual y el cáncer de cérvix, y promovió las investigaciones para la obtención de vacunas eficaces contra el cáncer cervicouterino (26).

4.1. Presentaciones comerciales

Se han desarrollado dos vacunas, GARDASIL® y CERVARIX®, para la prevención de la infección persistente y lesiones cervicales conexas, que contienen los genotipos de VPH más comúnmente implicados en estas patologías.

GARDASIL® (Sanofi Pasteur MSD)²⁹
Vacuna tetravalente que incluye proteínas LI de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y que utiliza una sal de aluminio como adyuvante. Fue aprobada por la FDA en julio de 2006 y por la EMEA en septiembre de ese mismo año. En España, está autorizada desde octubre de 2006 y está a punto de comercializarse (28).
Indicaciones: Prevención de carcinoma cervical, displasia cervical de alto grado (CIN 2-3), lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2-3) y verrugas genitales externas relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.
Pauta vacunal: Intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides. Administración de 3 dosis de 0,5 ml. Con un intervalo de 0, 2 y 6 meses. No se ha establecido la necesidad de dosis de recuerdo.

CERVARIX® (Glaxo Smith Kline)²⁸
Vacuna bivalente que incluye proteínas LI de los tipos 16 y 18 del VPH y que utiliza como adyuvante AS04 al que se le ha atribuido un incremento de la respuesta inmunogénica. Actualmente, está siendo evaluada por la EMEA.

4.2. Eficacia e inmunogenicidad

Los resultados de los estudios con la vacuna tetravalente (GARDASIL®), a los 5 años de seguimiento, revelan una eficacia del 96% frente a la infección persistente de VPH y del 100% frente a las siguientes lesiones clínicas: displasia cervical de bajo grado (CIN 1) y de alto grado (CIN 2-3), lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2-3) y verrugas genitales. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

Los resultados de los estudios de inmunogenicidad demuestran que la respuesta inmunitaria de niños y niñas de 9 a 15 años es significativamente superior a la de las mujeres adultas jóvenes (16 a 23 años).

Un subgrupo de mujeres vacunadas que recibió una nueva dosis de la vacuna cinco años después de la vacuna-

ción, mostró una rápida e intensa respuesta anamnésica. Esta observación indica la presencia de memoria inmunológica y prevé una capacidad protectora de duración muy prolongada (27, 28).

4.3. Recomendaciones

La Asociación Española de Pediatría (AEP) junto a otras sociedades científicas han elaborado un documento de consenso sobre **vacunas profilácticas frente VPH**, en el que se recogen las siguientes recomendaciones (25, 28):

- 1.º) Conseguir una *cobertura universal*, para ello es prioritaria la vacunación de *niñas de entre 9 y 14 años*.
- 2.º) *Prolongar la edad* de vacunación a mujeres hasta los 26 años.
- 3.º) *Considerar la vacunación a niños de entre 9 y 13 años*, teniendo muy presente que su eficacia no está demostrada, aunque sí su inmunogenicidad y que la vacunación es coste/eficaz sólo en el caso de no conseguir la cobertura descrita en niñas.
- 4.º) Mantener las *políticas de cribado de cáncer de cérvix* aplicadas a las poblaciones vacunadas, una vez reordenadas y redefinidas.

Por otra parte, el ACIP ha emitido las siguientes recomendaciones en relación a la utilización de la **vacuna tetravalente** (30):

- 1) Administrar *3 dosis* de forma rutinaria a *niñas de entre 11 y 12 años*. Se puede empezar a partir de los 9 años.
- 2) Vacunar a *mujeres de 13 a 26 años de edad* que no hayan sido previamente vacunadas o que no hayan completado el esquema de vacunación.
- 3) Administrar la vacuna *antes del comienzo de las relaciones sexuales*. No obstante, las mujeres sexualmente activas también deberían vacunarse.
- 4) Mantener los programas de detección precoz de cáncer de cérvix.

4.4. Consideraciones

La AEP (25), considera que aún quedan importantes cuestiones por resolver, tales como:

1. La duración a largo plazo de la protección, y la necesidad de una o varias dosis de refuerzo, así como sus consecuencias en la relación coste-beneficio de la vacunación preventiva.
2. La eficacia y el papel de la vacuna administrada en el sexo masculino.
3. Establecer la titulación de anticuerpos protectores.
4. Corroborar el perfil de elevada seguridad que se ha mostrado hasta la fecha.
5. Establecer la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en poblaciones inmunodeprimidas.
6. Determinar la estrategia de vacunación en aquellos adultos jóvenes que previamente hayan tenido un posible o probable contacto con el virus.
7. Cómo afectaría a corto y a medio plazo la introducción de la vacuna a los programas de detección de cáncer ya implantados e institucionalizados.
8. El efecto que la vacunación frente a enfermedades de transmisión sexual en edades tan tempranas puede tener sobre los conceptos y hábitos sexuales de los más jóvenes.

Tabla 2. Resumen vacunas

Vacuna frente a	N. Comercial (Lab.)	Indicaciones y pauta vacunal	Condiciones dispensación	PVP
Varicela	Varilrix® (GSK) 1 vial 0,5 ml (subcut.)	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos y adolescentes sanos ≥13 años seronegativos para VVZ. • Pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos sanos. Pauta vacunal: ~ 1 a 12 años dosis única. ~ ≥13 años: 2 dosis (intervalo > 6 semanas).	DH (visado de inspección)	45,38 €
	Varivax® (Sanofi) Vial + jeringa precargada 0,5 ml (subcut.)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención 1.ª varicela en individuos ≥ 12 meses. Pauta vacunal: ~ 1 a 12 años: dosis única. ~ ≥13 años: 2 dosis (intervalo > 6 semanas).	Receta médica EXO	60,10 €
Neumococo	Prevenar® (Wyeth farma) Jeringa precar. 0,5 ml (subcut.)	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunización activa contra las enfermedades invasivas causadas por los serotipos contenidos en la vacuna. Pauta vacunal: ~De 2 a 6 meses: 3 dosis (intervalo > 1 mes), 4.ª dosis a los 2 años. ~No vacunados: 7-11 meses: 2 dosis (intervalo >1mes), 3.ª dosis a los 2 años; 12-23 meses: 2 dosis (intervalo > 2 meses); 24 meses - 5 años: dosis única.	Receta médica Visado de inspección para grupos de riesgo	74,96 €
	Pneumo-23® (Sanofi) Jeringa precar. 0,5 ml (subcut.)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de neumonías neumocócicas y de infecciones sistémicas neumocócicas producidas por los serotipos incluidos en la vacuna, en sujetos con alto riesgo. Pauta vacunal: ~A partir de 2 años: 1 dosis. Reinmunización según ficha técnica.	DH (visado de inspección)	14,69 €
Rotavirus	Rotarix® (GSK) Polvo liof. 1 ml (oral)	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunización activa para la prevención de gastroenteritis por RV. Pauta vacunal: ~Rotarix®: 2 dosis vía oral, primera a partir 6 sem., segunda con intervalo > 4 sem. Finalizar antes de las 24 semanas de edad. ~Rotateq®: 3 dosis vía oral, primera a partir 6 sem., siguientes con intervalo > 4 sem. Finalizar antes de las 26 semanas de edad.	Receta médica EXO	93,66 €
	Rotateq® (Sanofi) soluc. 2 ml (oral)			69,50 €
Virus Papiloma Humano	Gardasil® (Merck) Jeringa precar. + vial 0,5 ml (i.m.)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de carcinoma cervical, CIN 2-3, VIN 2-3, y verrugas genitales externas relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Pauta vacunal: ~3 dosis con un intervalo de 0, 2, 6 meses.	Pendiente	

DH: Diagnóstico Hospitalario; EXO: Excluido de la oferta de la Seguridad Social.

BIBLIOGRAFÍA

1. VARICELA. Recomendaciones de vacunación y sus implicaciones en salud pública. Mayo 2005. MSC.
2. Ficha técnica VARILRIX® Disponible en: www.age-med.es
3. Ficha técnica VARIVAX® Disponible en: www.age-med.es
4. Martindale: Guía completa de consulta Farmacoterapéutica. Disponible en: <http://www.imedicias.com> (fecha de revisión: febrero 2007).
5. Programa vacunación frente a varicela en CLM. Disponible en: <http://www.jccm.es/sanidad/salud/promosalud>
6. Orden de 21-05-2007 de la Consejería de Sanidad, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones en Castilla-La Mancha. (DOCM Núm 124 de 13 de junio de 2007).
7. Boletín Epidemiológico de Castilla-La Mancha de octubre 2006/ Vol. 18. n.º 42.
8. Calendario de vacunación de la Asoc. Española de Pediatría: Recomendaciones 2007. An. Pediatr. (Barc.). 2007; 66(1):62-9.
9. Vacunas contra el neumococo. Disponible en: www.aeped.es.
10. Weekly Epidemiological Record. World Health Organization. 23 de marzo de 2007, vol 82, 93-104. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
11. Boletín epidemiológico de Castilla-La Mancha. Volumen 18. N.º11. Nov. 2006.
12. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. Abril 2006. MSC.
13. Ficha Técnica de Prevenar®. Disponible en: www.age-med.es
14. Ficha Técnica de Pneumo-23® Disponible en: www.agemed.es
15. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente en la infancia. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Disponible en: www.aeped.es
16. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. The Lancet 2006; 368: 323-332.
17. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS and Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerging Infectious Diseases 2006; 12: 304-306.
18. Giménez Sánchez F, Martínón Torres F, Bernaola Iturbe E et al. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. An. Pediatr. (Barc.) 2006; 64: 573-577.
19. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006; 354: 11-22.
20. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006; 354: 23-33.
21. Ficha técnica de Rotarix®. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/H-639-PI-es.pdf>
22. Ficha técnica de Rotateq®. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/rotateq/H-669-PI-es.pdf>
23. O’Ryan M and Matson DO. New rotavirus vaccines: renewed optimism. J Pediatr 2006; 149: 448-451.
24. Parashar UD, Alexander JP and Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006; 55: 1-13.
25. Vacuna frente a papilomavirus humano. Disponible en: <http://www.vacunasaep.org> .
26. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. OMS 2006. Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvpvaccines/text.pdf>
27. Discusión Científica de la EMEA. Disponible en: <http://www.emea.eu.int>
28. Vacunas profilácticas frente a VPH. Documento de consenso de las Sociedades Científicas. Disponible en: <http://www.vacunasaep.org>
29. Ficha Técnica Gardasil®. Disponible en: <https://www.agemed.es>
30. CDC. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Comité on Immunization Practices (ACIP). MMWR March 23, 2007; 56 (RR02); 1- Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview>

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C./Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000

NIPO: 352-00-029-6