


ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

## Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2018



David Moreno-Pérez\*, Francisco José Álvarez García, Javier Álvarez Aldeán, María José Cilleruelo Ortega, María Garcés Sánchez, Nuria García Sánchez, Ángel Hernández Merino, María Méndez Hernández, Manuel Merino Moína, Abián Montesdeoca Melián y Jesús Ruiz-Contreras, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) 

Recibido el 22 de septiembre de 2017; aceptado el 2 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 22 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Vacunas;  
Calendario de  
vacunación;  
Enfermedades  
inmunoprevenibles;  
Niños;  
Adolescentes

**Resumen** El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría publica anualmente el calendario de vacunaciones que estima idóneo para los niños residentes en España, teniendo en cuenta la evidencia disponible. En cuanto a las vacunas financiadas, se recomienda emplear el esquema 2+1 (2, 4 y 11-12 meses) con vacunas hexavalentes (DTPa-VPI-Hib-VHB) y con antineumocócica conjugada 13-valente. Se aconseja un refuerzo a los 6 años, preferentemente con DTPa, junto a una dosis de polio para aquellos que recibieron esquemas 2+1, así como vacunación con Tdpa en adolescentes y en cada embarazo, entre la 27 y 32 semanas. Se emplearán esquemas de dos dosis para triple vírica (12 meses y 2-4 años) y varicela (15 meses y 2-4 años). De haber disponibilidad, la segunda dosis se podría aplicar como vacuna tetravírica. Se deben incrementar las coberturas frente al papilomavirus en niñas de 12 años con dos dosis (0, 6 meses), así como informar y recomendar la vacunación de los varones, dados los beneficios potenciales de la misma. La nueva vacuna de 9 genotipos ya está disponible, ampliando la cobertura para ambos sexos. Respecto a vacunas no financiadas, se recomienda la antimeningocócica B, con esquema 3+1, solicitando su entrada en calendario. Se recomienda individualmente la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) en adolescentes (14-18 años) que vayan a residir en países con vacunación sistemática frente a los serogrupos ACWY. También

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dmp.malaga@gmail.com](mailto:dmp.malaga@gmail.com) (D. Moreno-Pérez).

Los miembros del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) se presentan en el [anexo 1](#).

en mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo o viajeros a países de elevada incidencia. Es recomendable vacunar a todos los lactantes frente al rotavirus.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Vaccines;  
Immunisation  
schedule;  
Vaccine preventable  
diseases;  
Children;  
Adolescents

## Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2018 recommendations

**Abstract** The Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics annually publishes the immunisation schedule considered optimal for children resident in Spain, according to available evidence on current vaccines. Regarding funded immunisations, 2+1 strategy (2, 4, 11-12 months) with hexavalent (DTPa-IPV-Hib-HB) and 13-valent pneumococcal vaccines are recommended. Administration of the 6-year booster dose with DTPa is recommended, and a poliomyelitis dose for children who had received the 2+1 scheme, as well as Tdap vaccine for adolescents and pregnant women in every pregnancy between 27 and 32 weeks' gestation. The two-dose scheme should be used for MMR (12 months and 2-4 years) and varicella (15 months and 2-4 years). MMRV vaccine could be applied as the second dose if available. Coverage of human papillomavirus vaccination in girls aged 12 with a two dose scheme (0, 6 months) should be improved. Information and recommendation for male adolescents about potential beneficial effects of this immunisation should be provided as well. The new 9 genotype vaccine is now available, expanding the coverage for both gender. Regarding non-funded immunisations, Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics recommends meningococcal B vaccination, with a 3+1 schedule, and requests to be included in the National Immunisation Program. Tetravalent meningococcal vaccine (MenACWY) is recommended to adolescents (14-18 years) who are going to live in countries with systematic vaccination against ACWY serogroups, and people >6 weeks of age with risk factors or travellers to countries with very high incidence. Vaccination against rotavirus is recommended in all infants.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) actualiza anualmente su calendario de vacunaciones, teniendo en cuenta la evidencia disponible, para ofrecer las recomendaciones que se consideren más adecuadas para los niños residentes en España.

Este año, los cambios principales se realizan en las vacunas triple vírica, varicela, antimeningocócicas y papillomavirus humano, como se puede apreciar en la [figura 1](#). El CAV-AEP mantiene el esquema 2+1 con vacunas hexavalentes, que se ha consolidado en el calendario infantil español<sup>1</sup>, aumentando la eficiencia y armonizando el mismo.

Se recomienda la lectura de la versión extendida de estas recomendaciones en [www.vacunasaep.org](http://www.vacunasaep.org). Además, las recomendaciones para situaciones especiales y grupos de riesgo pueden consultarse también en la web del CAV-AEP en <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>.

La AEP se congratula de que el calendario nacional mejore con la incorporación de nuevas vacunas y que las vacunas no financiadas estén disponibles en las farmacias comunitarias.

Sería deseable que las sociedades científicas fueran tenidas en cuenta en la toma de decisiones, así como un mayor

esfuerzo económico colectivo, por parte de las CC. AA. y del Ministerio, que permitiera la financiación de un calendario sistemático más completo. Se deberían considerar vías de ayuda a las familias para vacunas no financiadas, igual que se realiza con otros medicamentos.

Para evitar la reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles es necesario continuar vacunando a todos los niños, realizando esfuerzos para mantener unas coberturas altas y persuadir a los padres que rechazan la vacunación.

## Vacunación frente a hepatitis B

**Recomendación 2018:** *se recomienda vacunar a los lactantes con 3 dosis de vacuna hexavalente: 2, 4 y 11-12 meses. En la inmunización del lactante se admiten pautas de 4 dosis cuando se incluye la vacunación neonatal. En niños mayores y adolescentes no vacunados se aplicarán 3 dosis de la vacuna monocomponente con pauta 0, 1 y 6 meses.*

En España, la tasa de incidencia anual de hepatitis B se mantiene por debajo de 2 casos por 100.000 habitantes. En 2015, se declararon a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica 690 casos (1,48 casos/100.000 habitantes)<sup>2</sup>.

Desde 2017, todas las comunidades autónomas, salvo Castilla y León y la Comunidad de Madrid, que mantienen en calendario la dosis neonatal universal, inician la serie

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2018 Comité Asesor de Vacunas										
VACUNA	Edad en meses						Edad en años			
	2	4	6	11	12	15	2-4	6	12	14-18
Hepatitis B <sup>1</sup>	HB	HB		HB						
Difteria, tétanos y tosferina <sup>2</sup>	DTPa	DTPa		DTPa			DTPa / Tdpa		Tdpa	
Poliomielitis <sup>3</sup>	VPI	VPI		VPI			VPI			
Haemophilus influenzae tipo b <sup>4</sup>	Hib	Hib		Hib						
Neumococo <sup>5</sup>	VNC	VNC		VNC						
Meningococos C y ACWY <sup>6</sup>		MenC			MenC				MenC	Men* ACWY
Sarampión, rubeola y parotiditis <sup>7</sup>					SRP		SRP Var / SRPV			
Varicela <sup>8</sup>					Var					
Virus del papiloma humano <sup>9</sup>									VPH 2 dosis	
Meningococo B <sup>10</sup>	MenB	MenB	MenB		MenB					
Rotavirus <sup>11</sup>	RV	RV	(RV)							

Vacunas financiadas
  Vacunas no financiadas

\*Recomendación individual, ver pie de tabla

**Figura 1** Calendario de vacunaciones sistemáticas de la Asociación Española de Pediatría 2018.

**(1) Vacuna antihepatitis B (HB).**- Tres dosis, en forma de vacuna hexavalente, a los 2, 4 y 11-12 meses de edad. Los hijos de madres HBsAg positivas recibirán, además, al nacimiento, una dosis de vacuna HB monocomponente, junto con 0,5 ml de inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB), todo dentro de las primeras 12 h de vida. Los hijos de madres con serología desconocida deben recibir la dosis neonatal y se determinará inmediatamente la serología materna; si esta fuera positiva, deberán recibir IGHb cuanto antes, dentro de la 1.ª semana de vida. La administración de 4 dosis de vacuna HB es aceptable en general y recomendable en hijos de madres HBsAg positivas vacunados al nacimiento, aun con peso de recién nacido menor de 2.000 g, pues la dosis neonatal en estos casos no se ha de contabilizar. A los niños y adolescentes no vacunados se les administrarán, a cualquier edad, 3 dosis de vacuna monocomponente o combinada con hepatitis A, según la pauta 0, 1 y 6 meses.

**(2) Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina acelular (DTPa/Tdpa).**- Cinco dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, de vacuna DTPa (hexavalente); refuerzo a los 11-12 meses (3.ª dosis) con DTPa (hexavalente); a los 6 años (4.ª dosis) con el preparado de carga estándar (DTPa-VPI), preferible al de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa-VPI), y a los 12-18 años (5.ª dosis) con Tdpa, preferible a los 12-14 años.

**(3) Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI).**- Cuatro dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, y refuerzos a los 11-12 meses y a los 6 años.

**(4) Vacuna conjugada frente al Haemophilus influenzae tipo b (Hib).**- Tres dosis: primovacunación a los 2 y 4 meses y refuerzo a los 11-12 meses.

**(5) Vacuna conjugada frente al neumococo (VNC).**- Tres dosis: las 2 primeras a los 2 y 4 meses, con un refuerzo a los 11-12 meses de edad. La vacuna recomendada en nuestro país por el CAV-AEP sigue siendo la VNC13.

**(6) Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC) y vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY).**- Tres dosis de vacuna conjugada monovalente C con esquema 1+1+1: 1 dosis a los 4 meses, otra a los 12 meses de edad y una dosis final a los 12 años. El CAV-AEP recomienda dar la información y la administración individualizada de la vacuna MenACWY, para niños y adolescentes: a partir de los 14 años que vayan a residir en países en los que la vacuna se indique a esa edad, como EE. UU. o RU; mayores de 6 semanas de vida, en caso de viaje a países con elevada incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna; mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo de EMI: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y. Se informará de la disponibilidad de las vacunas meningocócicas tetravalentes a los padres de niños de 14 o más años, que deseen ampliar en sus hijos, de forma individual, la protección frente al meningococo.

**(7) Vacuna frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (SRP).**- Dos dosis de vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (triple vírica). La 1.ª a los 12 meses y la 2.ª a los 2-4 años de edad, preferentemente a los 2 años. De haber disponibilidad, la 2.ª dosis se podría aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis de SRP con un intervalo de, al menos, un mes.

**Figura 1 (Continuación)**

**(8) Vacuna frente a la varicela (Var).**- Dos dosis: la 1.<sup>a</sup> a los 15 meses (también es aceptable a los 12 meses de edad) y la 2.<sup>a</sup> a los 2-4 años de edad, preferentemente a los 2 años. De haber disponibilidad la 2.<sup>a</sup> dosis, se podría aplicar en forma de vacuna tetravérica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis con Var con un intervalo de, al menos, un mes.

**(9) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH).**- Todas las chicas, preferentemente a los 12 años, para prevenir el cáncer cervical, anal y las lesiones precancerosas del tracto genital en la mujer. Se debe informar y recomendar también a los chicos sobre la posibilidad de recibir esta vacunación, tanto VPH9, como VPH4 o VPH2, que están autorizadas para varones, aunque con VPH2 hay escasa experiencia aun en varones. Administrar 2 dosis a los 11-12 años. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: para la vacuna tetravalente, pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 13 años y pauta de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) en > 14 años; la bivalente y la nonavalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 14 años y pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) para > 15 años. Es posible su coadministración con las vacunas MenC, las de hepatitis A y B, y con Tdpa. No hay datos de coadministración con la vacuna de la varicela, aunque no debería plantear problemas.

**(10) Vacuna frente al meningococo B (MenB).**- Cuatro dosis: las 3 primeras en el primer año (2, 4 y 6 meses) con un refuerzo entre los 12-15 meses de edad, aunque se recomienda una separación de 15 días con las otras vacunas inactivadas inyectables, hasta los 18 meses, para minimizar su posible reactogenicidad y evitar la coadministración con MenC conjugada con toxoide tetánico. No es necesaria la separación de 15 días con las vacunas de la varicela, triple vírica y del rotavirus.

**(11) Vacuna frente al rotavirus (RV).**- Dos o tres dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2 y 4 meses con la vacuna monovalente o a los 2, 4 y 6 meses con la pentavalente. La pauta ha de iniciarse entre las 6 y las 12 semanas de vida, es muy importante para minimizar riesgos, y debe completarse antes de las 24 semanas en la monovalente y de las 32 en la pentavalente. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Ambas se pueden coadministrar con cualquier otra vacuna.

frente a la hepatitis B a los 2 meses de edad y con preparado hexavalente. La vacunación del recién nacido sigue siendo preceptiva en hijos de madres HBsAg positivas o con serología desconocida, independientemente del peso al nacimiento, y siempre se realizará con vacuna monocomponente. En el primer caso deberán recibir, además, inmunoglobulina antihepatitis B dentro de las primeras 12 h de vida; en el segundo, puede demorarse como máximo una semana en espera del resultado serológico materno.

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

**Recomendación 2018:** se recomienda el esquema 2+1 con DTPa-VPI-Hib-VHB a los 2, 4 y 11-12 meses. Los niños que hayan recibido esta pauta 2+1, deben recibir DTPa-VPI, preferiblemente, o Tdpa-VPI a los 6 años y Tdpa a los 12-18 años, preferiblemente a los 12-14. Se recomienda vacunar con Tdpa a las embarazadas en cada embarazo a partir de la semana 27 de gestación, preferentemente antes de las 32 semanas.

La tosferina ha experimentado un incremento en su incidencia en el mundo. Los lactantes sufren las formas más graves y letales de la enfermedad, por lo que son el grupo más vulnerable y al que se debe proteger especialmente. La vacunación con Tdpa en la embarazada, en cada embarazo, es segura, eficaz y la forma más efectiva y eficiente para prevenir la tosferina en lactantes<sup>3</sup>. La vacunación en el segundo trimestre de la gestación produce mayores niveles de anticuerpos en los lactantes e incrementa las oportunidades de vacunación<sup>4</sup>, así, países como Reino Unido (RU) recomiendan su administración a partir de la semana 20<sup>5</sup>. Se ha descrito una posible interferencia en la producción de anticuerpos frente a diversos antígenos vacunales en lactantes hijos de mujeres vacunadas de tosferina durante el embarazo<sup>6</sup>, que tiende a normalizarse tras la administración

de la dosis de refuerzo y sin que hasta la fecha este hecho se acompañe de cambios epidemiológicos negativos<sup>7</sup>.

El esquema 2+1 es utilizado en muchos países europeos y fue recomendado por el CAV-AEP en 2017<sup>5</sup>, así como por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud<sup>1</sup>. Esta pauta, segura e inmunógena, supone optimizar las dosis disponibles. Se admite adelantar la 1.<sup>a</sup> dosis a las 6 semanas de vida<sup>5</sup>.

Para el refuerzo de los 6 años se prefieren los preparados DTPa frente a los de baja carga antigénica (Tdpa), porque confieren una protección más duradera<sup>5</sup>.

Los lactantes que sigan esquema de primovacunación 2+1 con hexavalentes deberán recibir un refuerzo antipolio a los 6 años, preferiblemente con DTPa-VPI<sup>5</sup>.

### Vacunación frente al neumococo

**Recomendación 2018:** se recomienda vacunar frente al neumococo a todos los menores de 5 años, así como a todos los afectados por enfermedades de riesgo a cualquier edad. Para la vacunación sistemática del lactante se recomienda el esquema 2+1 (2, 4 y 11-15 meses). Considerando la epidemiología de las infecciones neumocócicas en España, el CAV sigue recomendando la utilización de la vacuna neumocócica conjugada tridecaivalente (VNC13).

Se mantienen las mismas recomendaciones de 2017 sobre la vacunación frente al neumococo<sup>5</sup>.

Las vacunas antineumocócicas conjugadas (decaivalente [VNC10] y VNC13) reducen la incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) por los serotipos vacunales, tanto por la protección directa de los vacunados como por la protección indirecta (inmunidad de grupo) de los no vacunados. El efecto final depende, en gran medida, de la cobertura de cada vacuna frente a los serotipos circulantes. El CAV-AEP considera que la cobertura frente al serotipo 19A es esencial para lograr el máximo efecto poblacional, ya que antes de 2010 este serotipo llegó a causar más del 20% de los casos de ENI en niños<sup>8-10</sup> y el 10% en adultos<sup>8,11</sup>, incluidos los

mayores de 65 años, en los que alcanzó un 15%<sup>12</sup>. En la misma época, este serotipo fue el más prevalente en las meningitis neumocócicas<sup>10,13</sup>.

Alrededor del 50% de las cepas invasoras del 19A muestran susceptibilidad disminuida a penicilina<sup>8</sup> y más del 50% de las aisladas en meningitis pueden ser resistentes a cefotaxima<sup>13</sup>.

La VNC10 no induce inmunidad de grupo frente a los serotipos 19A y 6A. Aunque proporciona una protección cruzada frente a estos serotipos, solo lo hace en los vacunados y no dura mucho más de 2 años. En varios países donde se ha utilizado esta vacuna, se ha producido un aumento de casos de la ENI por 19A<sup>14,15</sup>.

El impacto de ambas vacunas en enfermedad no invasora (neumonía y otitis media aguda) ha sido, en general, mayor de lo previsto, especialmente en la segunda entidad<sup>5</sup>.

## Vacunación frente a meningococos C y ACWY

**Recomendación 2018:** *se mantiene la recomendación de 3 dosis de vacuna conjugada monovalente antimeningocócica C (MenC), con esquema 1+1+1: 4 meses, 12 meses y 12 años. Se recomienda individualmente la vacuna conjugada tetravalente (MenACWY) en adolescentes (14-18 años) que vayan a residir en países con vacunación sistemática frente a los serogrupos ACWY. También, en mayores de 6 semanas de vida, con factores de riesgo o viajes a países de elevada incidencia.*

La efectividad de la vacuna monovalente frente al MenC ha sido ampliamente demostrada. La tasa de enfermedad meningocócica invasora (EMI) por serogrupo C en España se mantiene muy baja en la temporada 2015-2016 (0,03 casos/100.000 habitantes).

En el año 2000, se produjo un brote epidémico de EMI por meningococo W en el hach (peregrinación anual a la Meca), que posteriormente se expandió por varios países africanos<sup>16</sup>. Este brote estuvo causado por el serotipo ST-11CC, especialmente virulento, que se extendió por Latinoamérica y, desde allí, a RU y otros países europeos<sup>17</sup>.

Dado el incremento progresivo de EMI por serogrupo W, RU decidió incluir la vacuna MenACWY en su calendario en 2015, a los 14 años, sustituyendo a la dosis de MenC de los 12 años<sup>18</sup>, obteniéndose una reducción del 69% de casos de EMI por serogrupo W, a pesar de una cobertura de solo el 36%<sup>19</sup>. Otros países europeos (Austria, Grecia e Italia) y EE. UU., también han sustituido la dosis de MenC del adolescente por MenACWY.

Por otra parte, en otras zonas de Europa, especialmente países nórdicos, se empezó a registrar, desde 2007, un aumento de casos de EMI por serogrupo Y, controlado sin haber introducido la vacunación<sup>20</sup>.

En España, se ha detectado desde 2015 un aumento progresivo de casos de EMI por serogrupo W<sup>5</sup>, multiplicándose por cuatro la tasa de incidencia en la temporada 2015/2016 respecto a la anterior. Sin embargo, los últimos datos notificados al Centro Nacional de Epidemiología hasta la semana 36 de 2017 muestran una estabilización en el número de casos<sup>21</sup>, sin mantener la tendencia creciente explosiva de la temporada previa.

En septiembre de 2017, se autorizó la comercialización en farmacias en España de dos vacunas MenACWY<sup>22</sup>.

Considerando la nueva situación epidemiológica de la EMI en España y la moderación en la emergencia de serogrupos W e Y durante el último año, el CAV-AEP recomienda la información y administración individualizada de MenACWY, para niños y adolescentes:

- Adolescentes a partir de los 14 años (14-18) que vayan a residir en países en los que la vacuna esté indicada, como EE. UU. o RU.
- Mayores de 6 semanas de vida, en caso de viaje a países con elevada incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna.
- Mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo de EMI:
  - Asplenia anatómica o funcional.
  - Déficit de factores del complemento.
  - Tratamiento con eculizumab.
  - Episodio previo de EMI por cualquier serogrupo.
  - Contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y.

Se informará de la disponibilidad de las vacunas meningocócicas tetravalentes a los padres de niños de 14 o más años, que deseen ampliar en sus hijos, de forma individual, la protección frente al meningococo.

Deberá valorarse la introducción de esta vacunación en calendario sistemático si se mantiene la tendencia creciente de casos de EMI por estos serogrupos.

## Vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis (vacuna triple vírica: SRP)

**Recomendación 2018:** *se recomienda que la 1.ª dosis de SRP se administre a los 12 meses de vida y la 2.ª a los 2-4 años. De haber disponibilidad, la segunda dosis se podría aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV).*

La vacuna tetravírica conlleva un mayor riesgo de convulsión febril sobre todo tras la primera dosis y en menores de 2 años de edad, por lo que se recomienda administrar los dos preparados por separado por debajo de esa edad<sup>23</sup>.

La prevalencia del sarampión en la Región Europea de la OMS sigue en descenso, aunque aún es inaceptablemente alta (de agosto de 2016 a julio de 2017 12.439 casos, sobre todo en Rumanía e Italia (España 157), con 25 muertes, una en España)<sup>24</sup>. Persisten también los brotes de parotiditis. Mantener coberturas vacunales altas y una vigilancia epidemiológica de calidad son esenciales para la eliminación de estas enfermedades. Una dosis a los 12 meses induce tasas de seroconversión > 95% para los tres virus y se aproximan al 100% tras la 2.ª dosis.

## Vacunación frente a varicela

**Recomendación 2018:** *se recomienda una pauta de 2 dosis, a los 15 meses y a los 2-4 años de edad; la segunda dosis, si hay disponibilidad, con vacuna SRPV. Se recomienda, además, vacunación de rescate con dos dosis a todos los niños y adolescentes que no hayan padecido la enfermedad (o completar la pauta de 2 dosis cuando sea posible).*

Desde 2016, todas las CC. AA. incluyen la vacunación anti-varicela con una pauta de 2 dosis (a los 15 meses y a los

3-4 años)<sup>1</sup>. Se dispone de dos vacunas monocomponente y dos tetravíricas, que muestran una elevada efectividad (92-97,3%) tanto en población vacunada como en no vacunada<sup>25</sup>, con un perfil de seguridad excelente<sup>26</sup>.

Tras 20 años de vacunación en EE. UU. se ha comprobado una reducción sostenida de la enfermedad, sin desplazamiento de la edad de presentación<sup>27</sup>, ni cambios en la incidencia del herpes zóster, factor determinante para el coste-efectividad de esta vacunación infantil<sup>26</sup>. En este sentido, es muy importante asegurar las 2 dosis en los adolescentes, mediante las dosis de rescate necesarias.

## Vacunación frente al papilomavirus humano (VPH)

**Recomendación 2018:** *vacunación sistemática frente al VPH de todas las chicas, preferentemente a los 12 años, para prevenir el cáncer cervical, anal y las lesiones precancerosas del tracto genital en la mujer. Se debe informar y recomendar también a los chicos.*

La edad óptima es a los 12 años de edad, con 2 dosis (fig. 1), con el objetivo de alcanzar el mayor beneficio potencial al administrarse antes de las primeras relaciones sexuales y aspirar a la mayor cobertura vacunal posible. La recomendación es también aplicable a edades posteriores, en caso de retraso en su administración, dados los beneficios que puede seguir aportando.

Esta vacunación está demostrando ser muy eficaz y efectiva para la prevención de la infección persistente por VPH, las verrugas genitales y las lesiones cervicales preneoplásicas, con hasta un 85% de prevención de las lesiones de alto grado, incluso más de 10 años después de su administración<sup>5,28</sup>. Es esperable que, en unos años, se documente la prevención del cáncer de cérvix y otros tipos de cánceres asociados al VPH.

Estas vacunas, tras casi 300 millones de dosis administradas en el mundo, han demostrado ser seguras, con un balance beneficio/riesgo muy favorable<sup>28</sup>. Se ha descartado la asociación de estas vacunas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neurológicas<sup>29</sup>. Aun así, la cobertura media en España permanece mucho más baja que la del resto de vacunas sistemáticas. Esta baja cobertura impide que la población se beneficie del efecto indirecto de protección que han demostrado. Es imprescindible que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre su efectividad y seguridad y refuercen los mensajes positivos sobre esta vacunación, para mejorar la aceptación de la población.

La vacuna frente al VPH de 9 tipos (6/11/16/18/31/33/45/52/58) (VPH9), ya está disponible en España<sup>22</sup>. Es eficaz y segura, y aporta una ampliación de la cobertura global de la patología oncológica cervical por VPH del 70 al 90%, así como una prevención potencial del 85-95% de los cánceres vulvar, vaginal y anal relacionados con VPH<sup>30</sup>, posicionándose actualmente como la mejor opción disponible para ambos sexos, aunque este comité recomienda recibir el preparado de VPH seleccionado por cada CC. AA. Existen posicionamientos de expertos sobre las posibilidades de administración de VPH9 en personas ya previamente vacunadas con VPH2 y VPH4<sup>30</sup>.

La vacunación en varones está incluida en el calendario de varios países, como EE. UU., Australia, Canadá. Hay datos relevantes sobre el papel etiopatogénico del VPH en ciertos tipos de cáncer que afectan a ambos sexos, pero sobre todo con mayor incidencia en el varón, como el cáncer anal y el de cabeza y cuello. En Europa no se ha observado que los varones se beneficien indirectamente por los programas de vacunación de chicas adolescentes<sup>31</sup>. En RU, a pesar de que el JCVI no ha recomendado la implantación sistemática de esta estrategia para priorizar los recursos económicos en otras medidas de salud pública más eficientes, reconoce el beneficio individual que proporcionaría a los varones<sup>32</sup>. Por todo ello, el CAV-AEP opina que se debe informar y recomendar a varones adolescentes, preferentemente desde los 12 años.

## Vacuna frente al meningococo B

**Recomendación 2018:** *presenta un perfil de vacuna sistemática para su administración a todos los niños desde los 2 meses de edad.*

Aunque existen dos vacunas para la prevención de EMI por meningococo serogrupo B (MenB), la única autorizada en Europa es la vacuna 4CMenB, indicada a partir de los 2 meses de edad. Se ha comprobado su inmunogenicidad en ensayos clínicos, pero no se ha establecido de forma definitiva la duración de anticuerpos protectores y, por tanto, la necesidad o no de una dosis de refuerzo<sup>33</sup>.

La vacuna puede administrarse de forma conjunta con el resto de vacunas del calendario, aunque es posible que se incremente la reactogenicidad. Un reciente estudio ha confirmado su compatibilidad con la vacuna antimeningocócica C-CRM<sup>34</sup>.

En 2015, RU la incluyó en su calendario oficial, con un esquema 2+1 (2, 4 y 12-13 meses)<sup>5</sup>. Los resultados de los primeros 10 meses del programa muestran una efectividad del 83% frente a cualquier cepa de MenB y del 94,6% frente a las cepas cubiertas por la vacuna. Los casos de EMI por este microorganismo se han reducido en un 50% en la población diana de la vacunación<sup>35</sup>.

Recientemente, se ha confirmado que pautas reducidas (2+1), como la de RU, son inmunógenas y seguras<sup>36</sup>.

La vacuna ya está incluida también en los calendarios de Irlanda (misma pauta que RU), Italia, Austria y República Checa (las 3 con pauta 3+1). Es previsible, por tanto, que próximamente se disponga de información más completa sobre la efectividad, seguridad y reactogenicidad de esta vacuna.

## Vacunación frente al rotavirus

**Recomendación 2018:** *La vacunación frente al rotavirus (RV) es una medida de salud recomendable para todos los lactantes.*

Tras más de 10 años de la comercialización de esta vacunación, 88 países la han introducido en sus calendarios y los beneficios sanitarios han sido enormes, con un descenso importante de la morbimortalidad por gastroenteritis por RV (GEA-RV) en lactantes y niños pequeños de todo el mundo.

En RU se ha observado una disminución de hasta un 77% de episodios de GEA-RV<sup>37</sup>. En Finlandia, el número de

hospitalizaciones por GEA-RV se redujo un 94,4%<sup>38</sup>. En nuestro país, en Valencia, la efectividad vacunal observada para la disminución de hospitalizaciones fue del 85%<sup>39</sup>.

Los beneficios de la vacunación afectan tanto a los lactantes vacunados como, de forma indirecta, al entorno no vacunado, lo que aumenta notablemente el impacto en términos de salud<sup>37</sup>. Cada vez existen más evidencias acerca de las manifestaciones extraintestinales del RV y de su relación con enfermedades sistémicas<sup>5</sup>.

Los beneficios de la vacunación son muy superiores a los riesgos de invaginación intestinal, único efecto adverso serio relacionado, que es muy infrecuente (entre 1 y 5 casos por cada 100.000 niños vacunados)<sup>40</sup>.

Hay disponibles en las farmacias dos vacunas frente al RV, una pentavalente y otra monovalente. Su posología se puede consultar en la [figura 1](#).

## Financiación

La elaboración de estas recomendaciones (análisis de los datos publicados, debate, consenso y publicación) no ha contado con ninguna financiación externa a la logística facilitada por la AEP.

## Conflicto de intereses

Últimos 5 años:

DMP ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Astra, Pfizer, GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD, como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline y como investigador en ensayos clínicos de Novartis.

FJAG ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline, Novartis y Pfizer.

JAA ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Astra, GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, y como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline y Pfizer.

MJCO ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigadora en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y Pfizer, y como consultora en Advisory Board de GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD.

MGS ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Astra, GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como consultora en Advisory Board de GlaxoSmithKline y Novartis, y como investigadora en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline, Janssen y Sanofi Pasteur MSD.

NGS ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Sanofi Pasteur MSD y ha asistido a actividades docentes subvencionadas por Novartis y Pfizer.

AHM ha recibido ayuda económica para asistir a actividades docentes nacionales, y ha participado en actividades docentes subvencionadas por Pfizer.

MMH ha colaborado como investigadora en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y Novartis.

MMM ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigador en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline,

Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como consultor en Advisory Board de Novartis.

AMM ha recibido ayuda económica de Pfizer para asistir a actividades docentes nacionales e internacionales.

JRC ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como investigador en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline y Pfizer.

## Agradecimientos

A Javier Arístegui, José María Corretger y Luis Ortigosa, por su asesoría interna en la elaboración de estas recomendaciones.

## Anexo 1.

Composición y filiación profesional de los miembros del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría:

- David Moreno-Pérez. Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Grupo de Investigación IBIMA. Departamento de Pediatría y Farmacología. Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.
- Francisco José Álvarez García. Pediatra. Centro de Salud de Llanera. Asturias. Profesor Asociado en Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo.
- Javier Álvarez Aldeán. Pediatra. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.
- María José Cilleruelo Ortega. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.
- María Garcés-Sánchez. Pediatra. Centro de Salud Nazaret. Valencia. Investigadora adscrita al Área de Vacunas. FISABIO. Valencia.
- Nuria García Sánchez. Pediatra. Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza. Profesora Asociada en Ciencias de la Salud. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Ángel Hernández Merino. Pediatra. Centro de Salud La Rivota. Alcorcón. Madrid.
- María Méndez Hernández. Pediatra. Coordinadora de la Unidad de enfermedades infecciosas. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. Profesora Asociada de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Manuel Merino Moína. Pediatra. Centro de Salud El Greco. Getafe. Madrid. Profesor Colaborador de la Facultad de Medicina. Universidad Europea. Madrid.
- Abián Montesdeoca Melián. Pediatra. Centro de Salud de Guanarome. Las Palmas de Gran Canaria.
- Jesús Ruiz-Contreras. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

## Bibliografía

- Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado 2017 [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2017.pdf>
- Boix R, Amillategui R, Martínez EV, Villarrubia S, Cano R. Una visión general de la hepatitis B. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2016;4:48–50. Disponible en: [http://revista.isciii.es/public/journals/1/pdf\\_220.pdf](http://revista.isciii.es/public/journals/1/pdf_220.pdf) [consultado 20 Sep 2017].
- Gkenti D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F456–63.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:829–36.
- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2017. *An Pediatr (Barc.)*. 2017;86:98.e91–9.
- Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, et al. The influence of maternally derived antibody and infant age at vaccination on infant vaccine responses: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171:637–46.
- Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis*. 2016;63 suppl 4:S236–43.
- Fenoll A, Granizo JJ, Gimenez MJ, Yuste J, Aguilar L. Secular trends (1990-2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/post-era of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal paediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2015;33:5691–9.
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid Spain, 2007-2015. *PLoS One*. 2017;12:e0172222.
- Munoz-Almagro C, Esteve C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect*. 2009;59:75–82.
- Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Domínguez MA, Rolo D, Martín R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:57–64.
- Ardanuy C, Marimon JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoS One*. 2012;7:e43619.
- Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017;35:4646–51.
- National Institute for Health Welfare F. Incidence of invasive pneumococcal disease en Finland, 2016 [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: <https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland>
- Avila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Falleiros-Arlant LH, Porras O. Pneumococcal conjugate vaccines in Latin America: are PCV10 and PCV13 similar in terms of protection against serotype 19A? *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1–4.
- Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30 suppl 2: B26–36.
- Lucidarme J, Scott KJ, Ure R, Smith A, Lindsay D, Stenmark B, et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill*. 2016;21, pii=30395.
- Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex) United Kingdom, 2015. *Euro Surveill*. 2015;20, pii=21188.
- Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:1184–7.
- Bröken M, Bukovski S, Culic D, Jacobsson S, Koliou M, Kuusi M, et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe High importance in some European regions in 2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1725–8.
- Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Enfermedad meningocócica. Semanas 41/2016 a 36/2017 [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf\\_2017/IS-170912-WEB.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2017/IS-170912-WEB.pdf)
- Fichas técnicas de vacunas. Página web del CAV-AEP [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas>
- Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-3):1–12.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological update: Monthly measles monitoring, August 2017 [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/measles/surveillance-and-disease-data/monthly-measles-rubella-monitoring-reports>
- Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:e20153741.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015 [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/varicella-guidance-2015.pdf>.
- Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program – United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:902–5.
- World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations., 92. *Weekly Epidemiol Record*; 2017. p. 241–68.
- Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al., PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV)



- vaccines: six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun.* 2017;79:84–90.
30. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Human papillomavirus nonavalent vaccine Update 2017. *Semergen.* 2017;43:265–76.
  31. Olsen D, Gylling A, Olsen J, Richard P, Drury R. Early decrease in anogenital warts treatment when introducing a broad quadrivalent HPV vaccination program: a study from 3 Nordic countries. *EUROGIN.* 2015 (Abstract p11-1).
  32. Joint Committee on Vaccination and Immunisation; Department of Health, United Kingdom. JCVI interim statement on extending HPV vaccination to adolescent boys. July 19<sup>th</sup> 2017 [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-extending-the-hpv-vaccination-programme>
  33. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine.* 2017;35:395–402.
  34. Safadi M, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED Jr, da Fonseca EJ, Mensi I, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3 B, randomized controlled trial. *Vaccine.* 2017;35:2052–9.
  35. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet.* 2016;388:2775–82.
  36. Martínón-Torres F, Safadi MAP, Carmona A, Infante P, Tejedor JC, Weckx LY, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine.* 2017;35:3548–57.
  37. Atchison CJ, Stowe J, Andrews N, Collins S, Allen DJ, Nawaz S, et al. Rapid declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated individuals within 1 year of rotavirus vaccine introduction in England and Wales. *J Infect Dis.* 2015;213:243–9.
  38. Hemming-Harlo M, Vesikari T, Uhari M, Renko M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, et al. Sustained high effectiveness of Rota-Teq on hospitalizations attributable to rotavirus-associated gastroenteritis during 4 years in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:1304–8.
  39. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, López-Lacort M, Martínez-Úbeda S, Martínez-Beneito MA. Effectiveness of rotavirus vaccines, licensed but not funded, against rotavirus hospitalizations in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis.* 2015;15:92.
  40. Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar U, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception - Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2580–9.