

# REVISTA LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 37, SUPLEMENTO 1 OCTUBRE-DICIEMBRE 2024

Órgano Oficial de la  
Sociedad Latinoamericana  
de Infectología Pediátrica



Órgano Oficial de la  
Asociación Mexicana de  
Infectología Pediátrica, A.C.



Órgano Difusor de la  
Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica



Indexada entre otras en:  
Medigraphic; Biblioteca Virtual en  
Salud (BVS, Brasil); LATINDEX;  
PERIODICA; Biblioteca del Instituto de  
Biotecnología UNAM; Memorial University of  
Newfoundland, Canada.

## EDITORIAL

Consensos Académicos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) 2024: inmunoprevención de enfermedades graves en pediatría  
*Napoleón González Saldaña, Marte Hernández Porras*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP):  
prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024

*Federico Javier Ortiz Ibarra, Napoleón González Saldaña,  
Eduardo Arias de la Garza, José Iván Castillo Bejarano,  
Iván Felipe Gutiérrez Tobar, Almudena Laris González,  
Ma Victoria Lima Rangel, Lucila Martínez Medina,  
Sarbelio Moreno Espinosa, Ucziel Ochoa Pérez,  
Javier Ordoñez Ortega, Brandon Ortiz Casas,  
Osvaldo Revelo Castro, Oscar Tamez Rivera,  
Gilberto Tena Alavez, Mirella Vázquez Rivera,  
Mónica Villa Guillén, Francisco Otero Mendoza*

Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP):  
sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga  
de enfermedad neumocócica en México, 2024

*Napoleón González Saldaña, Francisco Javier Otero Mendoza,  
Concepción Rocío Arias Cruz, Amalia G Becerra Aquino,  
Enrique Chacón-Cruz, Laura Erika García Carrillo,  
Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, Rafael Hernández Magaña,  
Marte Hernández Porras, César Martínez Longoria,  
Norma Angélica Matías Juan, Brandon Ortiz Casas,  
Enrique Rodríguez Barragán, Patricia Saltigeral Simental,  
Federico Javier Ortiz-Ibarra*

Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP):  
vacunación infantil contra la COVID-19 en México, 2024

*Francisco Javier Otero Mendoza, Federico Javier Ortiz Ibarra,  
Martha Avilés Robles, Germán Camacho Moreno,  
Virginia Díaz Jiménez, María del Carmen Espinosa Sotero,  
Antonio Luévanos Velázquez, Abiel Mascareñas de los Santos,  
Mariana Merlo Palomera, Brandon Ortiz Casas,  
Mónica Reyes Berlanga, Joaquín Rincón Zuno,  
Lorena Rodríguez Muñoz, Denisse Vaquera Aparicio,  
Napoleón González Saldaña*





## Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

### Mesa Ejecutiva SLIPE 2024-2026

<b>Presidente</b>	Dra. María Luisa Ávila-Agüero	Costa Rica
<b>Vicepresidente</b>	Dr. Juan Pablo Torres	Chile
<b>Secretaria</b>	Dra. Kattia Camacho	Costa Rica
<b>Tesorero</b>	Dr. José Brea del Castillo	República Dominicana
<b>Vocales</b>	Dra. Dora Estripeaut	Panamá
	Dr. Herberth Maldonado Briones	Guatemala
	Dra. Mónica Pujadas	Uruguay

### Consejo asesor

Dr. Roberto Debbag	Argentina
--------------------	-----------

### Consejo Científico

Dr. Marco Safadi	Brasil
Dra. Luiza Helena Falleiros	Brasil
Dra. María Elena Santolaya	Chile
Dr. Rolando Ulla-Gutiérrez	Costa Rica
Dra. Flor Muñoz	Guatemala-USA
Dr. Edwin Asturias	México
Dra. María Catalina Pirez	Uruguay

### Presidentes de capítulos

México-Centro América-Caribe	Dra. Lourdes Dueñas	El Salvador
Andino	Dr. Alejandro Díaz	Colombia
Cono Sur	Dra. Mónica Rodríguez	Paraguay

### Delegados por país

Dra. Ximena Juárez	Argentina
Dr. Juan Pablo Rodríguez	Bolivia
Dra. Melissa Palmieri	Brasil
Dr. Rodolfo Villena	Chile
Dra. Claudia Beltrán	Colombia
Dra. Gabriela Naranjo	Costa Rica
Dra. Judith Sofie	Ecuador
Dr. Guillermo Barahona	El Salvador
Dra. Cristina Calvo	España
Dr. Mario Melgar	Guatemala
Dra. Sara Eloisa Rivera	Honduras
Dr. Enrique Rodríguez	México
Dra. María Mercedes Somarriba	Nicaragua
Dra. Dora Estripeaut Calderón	Panamá
Dra. Soraya Araya	Paraguay
Dr. Eduardo Chaparro	Perú
Dra. Carmen Deseda	Puerto Rico
Dr. José Brea del Castillo	República Dominicana
Dr. Fernanda Bazzino Rubio	Uruguay
Dra. María Graciela López	Venezuela

## Sociedad Española de Infectología Pediátrica

### Mesa Directiva

#### Presidenta Vocales

Cristina Calvo Rey Alfredo Tagarro García

John Ramírez Cuentas

#### Antiguo Presidente

José Tomás Ramos Amador Ana Isabel Menasalvas Ruiz

Begoña Carazo Gallego

#### Vicepresidente

Fernando Baquero Artigao Irene Rivero Calle

Laura Francisco González

#### Secretaria

Leticia Martínez Campos David Aguilera Alonso

#### Tesorero Responsable de Redes Sociales

Luis Escosa García Irene Maté Cano

## Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

### Editor Emérito

Dr. Napoleón González Saldaña

### Editor Científico

Dr. Marte Hernández Porras

### Coeditor

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

### Comité Editorial Internacional

Dr. Pío López	(Colombia)
Dra. Ángela Spagnulo De Gentile	(Argentina)
Dr. Miguel Tregnaghi †	(Argentina)
Dra. Luiza Helena Falleiros Arlant	(Brasil)
Dr. Calí Farhat †	(Brasil)
Dr. Francesc Asensi-Botet	(España)
Dr. Javier Aristegui Fernández	(España)
Dr. José Brea Del Castillo	(Rep. Dominicana)
Dra. Miriam de Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Eduardo Suárez	(El Salvador)
Dra. María Luisa Ávila Agüero	(Costa Rica)

### Colaboración Especial

Dra. Virginia Díaz Jiménez	(México)
Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco	(México)
Dra. Janett Caro Lozano	(México)
Dra. Valeria Gómez Toscano	(México)

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y Órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Año 37, suplemento 1, Octubre-Diciembre de 2024, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A. de C.V. Web: [www.slipe.org.mx](http://www.slipe.org.mx) Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2019-013113032800-102, ISSN 2683-1678. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Editor responsable: Dr. Marte Hernández Porras. Copyright® Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. Los conceptos publicados en los artículos son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones o recomendaciones de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reverte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y distribución por Graphimedic, S.A. de C.V. Tels: 55 8589 8527 al 32. Correo electrónico: [emyc@medigraphic.com](mailto:emyc@medigraphic.com)

En internet indizada y compilada en [Medigraphic Literatura Biomédica](http://Medigraphic Literatura Biomédica) [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

## Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.

### Mesa Directiva 2023-2025

#### Presidente

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

#### Secretario General

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín

#### Tesorera

Dra. Juana Del Carmen Chacón Sánchez

#### Vocales

Dra. Lorena Rodríguez Muñoz

Dra. Martha J. Avilés Robles

#### Vicepresidente

Dra. Mónica Lucía Reyes Berlanga

#### Consejo Consultivo

Dr. Napoleón González Saldaña

Dra. Patricia Saltígeral Simental

Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra

#### Comité de Educación Médica Continua

Dra. Mirella Vázquez Rivera

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

#### Comité de Investigación

Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Dr. Uciel René Ochoa Pérez

Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco

Dra. Nancy Evelyn Aguirre Gómez

#### Comité de Vinculación Médica

Dr. César Martínez Longoria

Dr. Eduardo Arias de la Garza

Dra. María del Carmen Espinosa Sotero

#### Comité Junior Members

Dr. José Iván Castillo Bejarano

#### Comité de Eventos Académicos y Redes Sociales

Dr. Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa

#### Comité Editorial

Dr. Marte Hernández Porras

Dr. José Luis Castañeda Narváez

Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

#### Delegados

##### Aguascalientes

Dr. Benjamín Madrigal Alonso

Dra. Lucila Martínez Medina

##### Baja California

Dr. Jorge Field Cortázares

Dra. Dania Judith Juárez Padilla

##### Campuchia

Dr. Yolotl Hilario Sánchez Carrillo

##### Chihuahua

Dr. Enrique Rodríguez Barragán

Dr. Carlos Nesbitt Falomir

#### Coahuila

Dr. Germán Sorchini Berrón

Dr. Ramón Cárdenas Barragán

Dr. Jesús de Lara Huerta

Dr. Eduardo Zermeño González

#### Durango

Dra. Georgina Piña Ruiz

#### Estado de México

Dr. Joaquín Rincón Zuno

#### Guanajuato

Dr. Manuel de Anda Gómez

Dra. Mónica L. Reyes Berlanga

Dr. Rafael Hernández Magaña

#### Guerrero

Dr. Fernando García Pérez

#### Jalisco

Dr. Arturo Plascencia Hernández

Dr. Carlos H. Castellanos González

Dr. Antonio Luévanos Velázquez

#### Michoacán

Dr. José Luis Calderón Rodríguez

Dra. Juana Del Carmen Chacón Sánchez

#### Morelos

Dr. Eduardo Arias de la Garza

#### Nayarit

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

#### Nuevo León

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

Dra. Amalia G. Becerra Aquino

#### Oaxaca

Dra. Rocío Arias Cruz

#### Puebla

Dr. Andrés Noé Torales Torales

#### Querétaro

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

#### San Luis Potosí

Dr. Armando Rentería Cárdenas

Dr. Ismael F. Herrera Benavente

#### Tabasco

Dr. Antonio Osuna Huerta

Dr. Gonzalo Antonio Neme Díaz

#### Veracruz

Dr. José Carlos Pérez Escobedo

Dr. Manuel Eduardo Ybarra Muñiz

#### Yucatán

Dr. Enrique Fuentel Florencia

#### Zacatecas

Dr. José Antonio Esparza Hernández

### Comité Editorial Nacional

Dr. Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa	(AMIP)
Dr. Agustín de Colsa Ranero	(INP)
Dra. Mercedes Macías Parra	(INP)
Dr. Gerardo Palacios Saucedo	(IMSS)
Dr. Luis Kochihua Díaz	(INP)
Dra. Patricia Saltígeral Simental	(INP)
Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco	(INP)
Dr. Abiel Mascareñas de los Santos	(WSPID)
Dra. Lorena Rodríguez Muñoz	(Hospital del Niño Saltillo, Coahuila)

#### Editor Responsable

Dr. Marte Hernández Porras

#### Coordinación Editorial

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

#### Publicidad y ventas

Lic. Graciela González Casañas

Tel.: 55 8589 8527 al 32

E-mail: graciela@medigraphic.com

 graphimedic  
S.A. de C.V.

**Editorial**

- s3 **Consensos Académicos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) 2024: inmunoprevisión de enfermedades graves en pediatría**  
*Academic consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases (AMIP) 2024: immunoprevention of severe diseases in pediatrics*  
Napoleón González Saldaña, Marte Hernández Porras

**Artículos originales**

- s6 **Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024**  
*Consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases: prevention of respiratory syncytial virus infection in Mexico, 2024*  
Federico Javier Ortiz Ibarra, Napoleón González Saldaña, Eduardo Arias de la Garza, José Iván Castillo Bejarano, Iván Felipe Gutiérrez Tobar, Almudena Laris González, Ma Victoria Lima Rangel, Lucila Martínez Medina, Sarbelio Moreno Espinosa, Uciel Ochoa Pérez, Javier Ordoñez Ortega, Brandon Ortiz Casas, Oswaldo Revelo Castro, Oscar Tamez Rivera, Gilberto Tena Alavez, Mirella Vázquez Rivera, Mónica Villa Guillen, Francisco Otero Mendoza
- s29 **Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2024**  
*Consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases (AMIP): on the impact of vaccination on the reduction of the burden of pneumococcal disease in Mexico, 2024*  
Napoleón González Saldaña, Francisco Javier Otero Mendoza, Concepción Rocío Arias Cruz, Amalia G Becerra Aquino, Enrique Chacón-Cruz, Laura Erika García Carrillo, Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, Rafael Hernández Magaña, Marte Hernández Porras, César Martínez Longoria, Norma Angélica Matías Juan, Brandon Ortiz Casas, Enrique Rodríguez Barragán, Patricia Saltigerl Simental, Federico Javier Ortiz-Ibarra
- s50 **Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): vacunación infantil contra la COVID-19 en México, 2024**  
*Consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases (AMIP): childhood vaccination against COVID-19 in Mexico, 2024*  
Francisco Javier Otero Mendoza, Federico Javier Ortiz Ibarra, Martha Avilés Robles, Germán Camacho Moreno, Virginia Díaz Jiménez, María del Carmen Espinosa Sotero, Antonio Luévanos Velázquez, Abiel Mascareñas de los Santos, Mariana Merlo Palomera, Brandon Ortiz Casas, Mónica Reyes Berlanga, Joaquín Rincón Zuno, Lorena Rodríguez Muñoz, Denisse Vaquera Aparicio, Napoleón González Saldaña



## Consensos Académicos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) 2024: inmunoprevención de enfermedades graves en pediatría

Academic consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases (AMIP) 2024: immunoprevention of severe diseases in pediatrics

Napoleón González Saldaña,\* Marte Hernández Porras<sup>‡</sup>

\* Editor emérito de la *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*.

† Editor jefe de la *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*.

La Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) ha organizado diferentes consensos sobre las patologías infecciosas en niños, así como temas importantes en este campo como en vacunas. En este año se realizaron, bajo la presidencia del Dr. Francisco Otero Mendoza, tres consensos: uno sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2024; otro sobre la prevención de la infección por el virus sincitial respiratorio en México 2024 y un tercero sobre la vacunación infantil contra la COVID-19 en México, 2024, bajo la coordinación del Dr. Francisco Otero Mendoza, el Dr. Javier Ortiz Ibarra y del Dr. Napoleón González Saldaña.

En estos consensos participa un grupo destacado de médicos especialistas en neonatología, ginecoobstetricia e infectología pediátrica de México y Latinoamérica, integrándose al equipo un *Master in Sciences* de la Universidad de Oxford, para el desarrollo metodológico y apoyo bibliográfico de los consensos, todos ellos especialistas reconocidos en los temas revisados (*Figura 1*).

El método que se usó en cada uno de los consensos fue el consenso académico, donde se recopiló

y analizó la bibliografía científica disponible de los temas considerados de actualidad o controversiales. Para la evaluación de los resultados, los autores usaron las recomendaciones de las guías para el desarrollo de consensos y la iniciativa europea AGREE y las recomendaciones se presentan usando la escala GRADE.

En relación con el consenso del neumococo, este microorganismo forma parte de la microbiota de la nasofaringe en humanos; la colonización por este agente es asintomática y la transmisión es a través de personas colonizadas. Los recién nacidos pueden colonizarse con neumococo y este agente condiciona enfermedades invasivas en el humano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó alrededor de 500,000 defunciones en niños menores de cinco años para 2018, 90% de estas muertes fueron en países en vías de desarrollo.

A partir del año 2000, se introdujo la primera vacuna conjugada de neumococo PCV7 en esquema de 3 + 1 en Estados Unidos y en México comenzó su aplicación en la medicina privada en el año 2001. En el año 2007 se incluyó en la Cartilla Nacional de Vacunación de México. Posterior a la PCV7 aparece

**Citar como:** González SN, Hernández PM. Consensos Académicos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) 2024: inmunoprevención de enfermedades graves en pediatría. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (s1): s3-s5. <https://dx.doi.org/10.35366/118343>





Figura 1:

Integrantes de los Consensos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) 2024.

la vacuna conjugada de 10 serotipos y la vacuna de 13 valente que contiene los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, siendo sostenida su aplicación en México en esquema 2 + 1. Actualmente a nivel internacional se cuenta con vacunas conjugadas de nueva generación que cubren 15 serotipos con cobertura hacia 22F y 33F más los serotipos de PCV13 y la vacuna de 20 serotipos con cobertura adicional de los serotipos 8, 10A, 11A, 12F y 15B, ambas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y la *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP).

Es interesante el impacto que pueden tener estas vacunas ya que entre mayor número de serotipos contenga la vacuna, el título de anticuerpos disminuye contra la vacuna conjugada de neumococo original (PCV7). El presente documento nos orientará sobre el impacto que han tenido las vacunas de 13 serotipos en la epidemiología en México y en el mundo, con una disminución del número de casos y muertes, además se evalúa la introducción de estas nuevas vacunas en nuestro país dependiendo de los serotipos de neumococos circulantes actualmente. Además, se analiza la posibilidad de intercambiar estas nuevas vacunas conjugadas, ya que algunos estudios sugieren que, debido a la misma conjugación (CRM197), podrían ser intercambiables.

Se plantearon un total de 10 tomas relevantes y/o controvertidos para cada tema, a los que se les

realizó un análisis crítico, de acuerdo con la evidencia encontrada en la literatura incluida y los resultados de la revisión de los artículos seleccionados fueron presentados con su nivel de recomendación de acuerdo al sistema GRADE.

En relación al consenso del virus sincitial respiratorio, éste es, hoy día, el agente más común de las infecciones respiratorias; ocasiona 33 millones de casos nuevos y es considerado la segunda causa de muerte infantil después del periodo neonatal, con más de 100,000 casos anuales a nivel mundial. En este documento se analiza la evidencia actual de la seguridad y eficacia de la inmunoprofilaxis de protección de esta enfermedad y se discuten las controversias sobre interrogantes aún presentes, y se muestran las recomendaciones obtenidas por el consenso.

El consenso sobre vacunación infantil contra la COVID-19 indica que este es un gran reto a nivel mundial, ya que la OMS reporta, hasta el 7 de julio 2024, 775,673,955 casos con 3,022.86 defunciones, los grupos más afectados son los adultos mayores, los de 90 a 94 y el grupo pediátrico; el segmento más afectado corresponde a los niños de uno a cuatro años, seguido por el grupo de cinco a nueve años. En nuestro país, hasta el 30 de abril de 2022, se han reportado 353,317 casos en menores de 18 años; aunque no se tienen los datos de un registro completo en estas edades.

Un problema muy impactante con este virus son los cambios de variantes, ya que modifica la facilidad de transmisión, su gravedad y la eficacia de las vacunas, entre otras alteraciones.

En México, inicialmente en el año 2020, las variantes fueron alfa y gama; para cambiar al año 2021 y predominar la variante delta; posteriormente, a principios de 2022, se presentó la variante ómicron, en su cepa XBB 1.5 y la variante XBB 1.16 que ya son cubiertas por las nuevas vacunas, por lo que es importante darle seguimiento epidemiológico a esta variante.

En el documento se analizan las diferentes vacunas, dosis y esquemas de aplicación de acuerdo a las edades y se dan las recomendaciones respectivas para su aplicación en niños sanos, inmunocomprometidos, embarazadas, y se comenta

la intercambiabilidad de las mismas entre otros aspectos y situaciones.

## CONCLUSIONES

Creemos que estos documentos, considerando el alto nivel académico de los participantes, la metodología usada para realizarlos, dando el método y escalas internacionalmente aceptadas, dan una gran solidez académica a estos documentos, por lo que consideramos que las recomendaciones presentadas serán de gran utilidad a los investigadores, médicos y a las autoridades responsables a la atención de la salud pública.

*Correspondencia:*

**Dr. Napoleón González Saldaña**

E-mail: [drnagosal@hotmail.com](mailto:drnagosal@hotmail.com)

# Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024

Consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases:  
prevention of respiratory syncytial virus infection in Mexico, 2024

Federico Javier Ortiz Ibarra,<sup>1</sup> Napoleón González Saldaña,<sup>2</sup> Eduardo Arias de la Garza,<sup>3</sup>  
José Iván Castillo Bejarano,<sup>4</sup> Iván Felipe Gutiérrez Tobar,<sup>5</sup> Almudena Laris González,<sup>6</sup> Ma Victoria Lima Rangel,<sup>7</sup>  
Lucila Martínez Medina,<sup>8</sup> Sarbelio Moreno Espinosa,<sup>9</sup> Ucziel Ochoa Pérez,<sup>10</sup> Javier Ordoñez Ortega,<sup>11</sup>  
Brandon Ortiz Casas,<sup>12</sup> Oswaldo Revelo Castro,<sup>13</sup> Oscar Tamez Rivera,<sup>14</sup> Gilberto Tena Alavez,<sup>15</sup>  
Mirella Vázquez Rivera,<sup>16</sup> Mónica Villa Guillen,<sup>17</sup> Francisco Otero Mendoza<sup>18</sup>

<sup>1</sup> Coordinador Académico de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). México.

<sup>2</sup> Coordinador Académico Emérito de la AMIP. México.

<sup>3</sup> Pediatra infectólogo, adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría (INP). México.

<sup>4</sup> Profesor adjunto, Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González». Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>5</sup> Pediatra infectólogo, Clínica Infantil Santa María del Lago. Santa Fe de Bogotá, Colombia.

<sup>6</sup> Pediatra infectóloga, adscrita al Servicio de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México.

<sup>7</sup> Pediatra neonatóloga, investigador SNI II, Departamento de Neonatología, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto». San Luis Potosí, SLP, México.

<sup>8</sup> Pediatra infectólogo, Grupo Médico Humanitas. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

<sup>9</sup> Pediatra infectólogo, Hospital Médica Sur. México.

<sup>10</sup> Pediatra infectólogo, Jefe del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, UASLP. San Luis Potosí. SLP, México.

<sup>11</sup> Pediatra infectólogo, adscrito al Departamento de Infectología, INP, México.

<sup>12</sup> MSc in Nanomedicine, profesor del Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México. México.

<sup>13</sup> Pediatra neonatólogo, profesor de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Expresidente de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE). San Salvador, El Salvador.

<sup>14</sup> Pediatra infectólogo, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>15</sup> Ginecoobstetra, Presidente del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia AC (COMEKO). México.

<sup>16</sup> Pediatra infectóloga, SECISS, Facultad de Medicina, UNAM. México.

<sup>17</sup> Pediatra neonatóloga, Presidenta de la Federación Nacional de Neonatología de México, AC. México.

<sup>18</sup> Presidente de la AMIP. México.

## RESUMEN

**Introducción:** las infecciones causadas por el virus sincitial respiratorio (VSR) están consideradas dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de dos años, así como de adultos mayores de 65 años. El objetivo del presente consenso es analizar, discutir y generar recomendaciones, sobre el beneficio e impacto de la inmunoprofilaxis sobre la carga de la enfermedad respiratoria por el VSR en México y América Latina. **Material y métodos:** mediante el modelo de consenso académico,

## ABSTRACT

**Introduction:** Respiratory Syncytial Virus (RSV) infections are among the leading causes of morbidity and mortality in children under two years of age and adults over 65. Therefore, this consensus aims to analyze, discuss, and provide recommendations on the benefits and impact of immunoprophylaxis in reducing the burden of RSV-related respiratory diseases in Mexico and Latin America. **Material and methods:** using the academic consensus model, we compiled and critically reviewed the available scientific

**Citar como:** Ortiz IFJ, González SN, Arias GE, Castillo BJI, Gutiérrez TIF, Laris GA et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (s1): s6-s28. <https://dx.doi.org/10.35366/118344>

Recibido: 06-10-2024. Aceptado: 20-10-2024.



se recopiló y analizó la bibliografía científica disponible de los temas considerados de actualidad o controversiales. Se siguió la recomendación de la *Guía lineamientos para la elaboración de consensos* y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE, las recomendaciones generadas son presentadas bajo la escala GRADE. Se integraron equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras neonatólogos, ginecoobstetras, y pediatras infectólogos agremiados a la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). Los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión fueron seleccionados usando las palabras clave: «respiratory syncytial virus», «vaccine», «monoclonal antibodies», «epidemiology», «safety and efficacy in vaccine», «compliance vaccine», entre otras. Se utilizaron los motores de búsqueda PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, así como el apoyo de bibliotecas virtuales de las Universidades de Oxford, Harvard y Tecnológico de Monterrey. Se seleccionaron artículos dando prioridad aquéllos publicados de enero de 2019 a agosto de 2024; se incluyeron reportes más antiguos para marco de referencia, o por ser la información más sólida disponible. Se trabajó en una reunión presencial y dos virtuales, además de revisión de los textos generados por tres revisores externos al grupo de consenso. **Resultados:** se planteó un total de once temas relevantes o controvertidos, a los que se les realizó un análisis crítico de acuerdo con la evidencia encontrada y los resultados de la revisión de los artículos seleccionados fueron presentados con su nivel de recomendación de acuerdo con el sistema GRADE.

**Palabras clave:** virus sincitial respiratorio, vacunas, anticuerpos monoclonales contra VSR.

#### Abreviaturas:

AAP = Academia Americana de Pediatría.

AGREE = *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation* (Evaluación de las Directrices para la Investigación y la Evaluación).

AMIP = Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

EA = eventos adversos.

EC = estudio clínico.

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (Calificación de las Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Valoración).

IC95% = intervalo de confianza de 95%.

IRA = infección respiratoria aguda grave.

IVRB = infección de vías respiratorias bajas.

mAB = anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibody*).

OMS = Organización Mundial de la Salud.

preF = prefusión.

SDG = semanas de gestación.

VSR = virus sincitial respiratorio.

## INTRODUCCIÓN

El virus sincitial respiratorio (VSR) es considerado como el principal agente causal de infecciones respiratorias a nivel mundial, siendo responsable de alrededor de 33 millones de nuevos episodios de infección respiratoria aguda (IRA) grave en niños menores de cinco años, lo que resultan en 3.6 millones de hospitalizaciones por año. Se estima

*literature on current and controversial topics related to RSV. We adhered to the guidelines set forth in (outlined in?) the «Guidelines for the Development of Consensus» and the European AGREE initiative, focusing on critical reading and evaluation criteria. The recommendations generated are presented according to the GRADE scale. The consensus involved multidisciplinary teams comprising neonatologists, obstetricians, and pediatric infectious disease specialists affiliated with the Mexican Association of Pediatric Infectology (AMIP). The studies and manuscripts reviewed were selected based on keywords such as «respiratory syncytial virus», «vaccine», «monoclonal antibodies», «epidemiology», «vaccine safety and efficacy», and «vaccine compliance», utilizing databases including PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, and virtual libraries from Oxford, Harvard, and Tecnológico de Monterrey. Priority was given to articles published between January 2019 and August 2024, with older references included for context or when they represented the most robust information available. The consensus process involved one in-person meeting, two virtual sessions, and (an?) external review by three independent experts. Results: eleven relevant and/or controversial topics were identified and critically analyzed according to the evidence found. The results of the critical review of the selected articles were presented with their corresponding GRADE recommendation level.*

**Keywords:** respiratory syncytial virus, vaccine, monoclonal antibodies RSV.

que 5% de los casos de VSR progresan a infección respiratoria baja, 0.4% requieren hospitalización y 0.02% ingresan a la unidad de cuidado intensivo. Es considerado la segunda causa de muerte infantil después del periodo neonatal, 97% de estas muertes ocurren en países de ingresos medios a bajos,<sup>1</sup> con cifras que se estiman en más de 100,000 muertes anuales, lo que representa una importante carga sanitaria a nivel mundial.<sup>2,3</sup>

Este virus es el responsable de 70% de todos los cuadros de bronquiolitis y 25% de las neumonías en lactantes menores de un año.<sup>4,5</sup> Habitualmente se asocia a cuadros respiratorios de leves a moderados, pero en neonatos y lactantes puede ocasionar bronquiolitis y neumonías que ponen en peligro la vida y originan elevadas tasas de hospitalización, con sus consecuentes costos y secuelas a largo plazo, como la hiperreactividad bronquial residual, que disminuye la calidad de vida del individuo.<sup>6-8</sup>

Los grupos de mayor riesgo lo constituyen los recién nacidos prematuros y los portadores de trastornos respiratorios crónicos como displasia broncopulmonar y cardiopatías congénitas. Siendo el grupo de seis semanas o menos el que puede presentar el mayor impacto de la enfermedad.<sup>9,10</sup>

Si bien los niños se ven más afectados por este virus, las reinfecciones pueden ocurrir a lo largo de la vida, y representa una de las principales causas de enfermedad respiratoria grave en el adulto mayor.<sup>11,12</sup>

Los picos de circulación de VSR se alcanzan principalmente durante los meses de otoño e invierno; la distribución estacional difiere en el hemisferio norte, donde la mayoría de los casos ocurren entre octubre a marzo y en el hemisferio sur donde el predominio se da entre los meses de abril y septiembre.<sup>13</sup> Los datos del hemisferio norte se registraron por temporada, definida como la detección desde julio de un año determinado hasta junio del año siguiente, y los datos de los países del hemisferio sur se registraron por año calendario (de enero a diciembre de cada año); sin embargo, hubo algunas excepciones para los países ubicados dentro de las latitudes 15° N y 15° S.<sup>14</sup>

El VSR fue aislado en la década de los 50 en chimpancés con enfermedad respiratoria grave y posteriormente se detectó en niños; se ubicó en la familia *Paramixoviridae* como enfermedad respiratoria aguda. Es un virus ARN monocatenario en sentido negativo compuesto de 15,222 nucleótidos y 10 genes que codifican 11 proteínas. El VSR tiene un genoma altamente mutable ya que depende de una ARN polimerasa la cual no realiza funciones de edición y corrección. Se clasifica en dos subgrupos diferentes: VSR tipo A y VSR tipo B dependiendo de su variabilidad antigenica. Esta variabilidad genética le permite al virus escapar del sistema inmunológico y es la causa de las reinfecciones. En 2022, fue designado como especie *Orthopneumovirus hominis* dentro de la familia *Pneumoviridae*, y ubicando debajo del nivel de especie los dos subgrupos antigenicos, conocidos como subgrupo A de HRSV (HRSV-A) y el subgrupo B (HRSV-B).<sup>15</sup>

Presenta una forma de filamento envuelto en una membrana idéntica a la de las células humanas. Contiene dos proteínas principales en su superficie, la proteína G y la proteína F, las cuales son las responsables de la fusión de la membrana del virión con la célula huésped y su estructura esta conservada entre ambas cepas de VSR con menos de 10% de diversidad.<sup>16</sup>

El VSR se clasifica en dos subgrupos antigenicos y genéticos (VSR A y B) basados en la caracterización del gen de la proteína G. Los genotipos de VSR A más frecuentemente identificados fueron NA1, GA5 y GA2, y de VSR B fueron BA y SAB1. Los cambios más recientes en la circulación de genotipos incluyen la aparición, propagación global y predominio de ON1

de VSR A y el surgimiento y expansión de BA-CC, que se originó de combinación BA.<sup>14</sup>

**Objetivo:** el presente consenso surge como parte de los compromisos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) de generar y difundir el conocimiento científico entre la comunidad pediátrica mexicana y latinoamericana, conjuntando el esfuerzo de sus agremiados con el de expertos de otras instituciones, con la finalidad de establecer respuestas y recomendaciones a interrogantes y controversias de actualidad en la infectología pediátrica.

Se revisa, analiza y discute el impacto de la inmunoprofilaxis de la infección por VSR sobre la carga de la enfermedad respiratoria en México y América Latina.

## METODOLOGÍA

Se utilizó el modelo de consenso académico, que consiste en el análisis y discusión de la bibliografía científica disponible y, cuando es necesario, se complementa con la opinión de expertos en el tema, en especial en los tópicos considerados controversiales o cuya evidencia bibliográfica se considera insuficiente.

Para el desarrollo del presente consenso, se siguió la recomendación de la *Guía lineamientos para la elaboración de consensos*<sup>17</sup> y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (*Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*)<sup>18</sup> utilizando las tablas de síntesis GRADE modificada (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que se basa en la evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño que soportan las recomendaciones emitidas (*Tabla 1*).<sup>19,20</sup>

Para la conformación del grupo participante, se realizó invitación a especialistas del área, buscando una integración en equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras neonatólogos representantes de la Federación Nacional de Neonatología de México, un médico ginecoobstetra representante del Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia, así como médicos pediatras e infectólogos miembros de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) y representantes de las instituciones de salud del país; se contó con el apoyo de un *MSc in nanomedicine* y experto en el manejo de información científica médica y tres coordinadores de proyecto (*Figura 1*).

Tabla 1: GRADE modificado: grados de recomendación.<sup>19,20</sup>

Grado de recomendación. Descripción	Beneficio versus riesgo y carga	Calidad metodológica que apoya la evidencia	Implicancias
1A. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1B. Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1C. Recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación fuerte, pero puede cambiar cuando se disponga de mayor evidencia de calidad
2A. Recomendación débil, evidencia de alta calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2B. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2C. Recomendación débil, evidencia de baja o muy baja calidad	Incertidumbre en las estimaciones de beneficios, riesgos y cargas. Los beneficios, riesgos y la carga pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observacionales o series de casos	Recomendaciones muy débiles, otras alternativas pueden ser igualmente razonables

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

EC = estudio clínico.

Para la reunión presencial, se integraron equipos mixtos y representativos de las áreas ya mencionadas; se entregó y complementó la búsqueda selectiva del material bibliográfico donde se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: *Respiratory Syncytial virus, vaccine, epidemiology, safety and efficacy in vaccine, compliance vaccine*, entre otras.

Para la elección de los artículos se dio prioridad a aquéllos que abarcaran el periodo de enero de 2019 a agosto del 2024, se incluyeron artículos originales y revisiones relacionadas, así como consensos y documentos de opinión realizados por expertos en el tema; se hicieron búsquedas ascendentes y descendentes usando algunas de las referencias de los artículos seleccionados, en especial, en el análisis de estudios de seguimiento a largo plazo.

Se utilizaron artículos de importancia más antiguos, para marco de referencia o por ser la información más sólida disponible sobre el tema.

Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los motores de búsqueda PubMed, Google Scholar, EMBASE y Cochrane, así como de las bases bibliográficas científicas de la Escuela de Medicina de Harvard y de la Universidad de Oxford, y del Tecnológico de Monterrey.

En conjunto con el grupo de expertos participantes en la reunión presencial, se seleccionaron los aspectos relevantes o controvertidos elaborados en forma de preguntas para la integración crítica y sistemática de las recomendaciones presentadas en esta revisión, mismas que fueron revisadas en dos sesiones de trabajo virtual.

Durante la primera reunión de tipo presencial, se definió el alcance de los temas a analizar. En esta misma reunión, se establecieron las bases para la adopción y adaptación de recomendaciones de otros organismos o sociedades a incluir en las conclusiones del consenso. Se formaron mesas de trabajo con sus coordinadores y líderes de mesa.

La segunda fase se realizó a distancia entre los grupos participantes y los coordinadores del consenso; terminada la fase de revisión crítica de la literatura, con los resultados y conclusiones obtenidas por cada grupo, se seleccionaron para análisis e inclusión un total de 98 artículos científicos médicos, los coordinadores del consenso conjuntaron la información y redactaron el primer manuscrito, que posteriormente fue revisado por la totalidad del grupo. La validación del manuscrito fue llevada por dos expertos del tema, quienes efectuaron una revisión independiente; sus observaciones y



**Figura 1:** Grupo colaborativo. Consenso de la AMIP: prevención de la infección por virus sincitial respiratorio en México, 2024. Ciudad de México, 6 de julio de 2024.

recomendaciones formaron parte de la reformulación necesaria y se integraron al documento final. Las conclusiones y recomendaciones, con sus niveles de evidencia y grado de recomendación, se presentan en la *Tabla 1*.

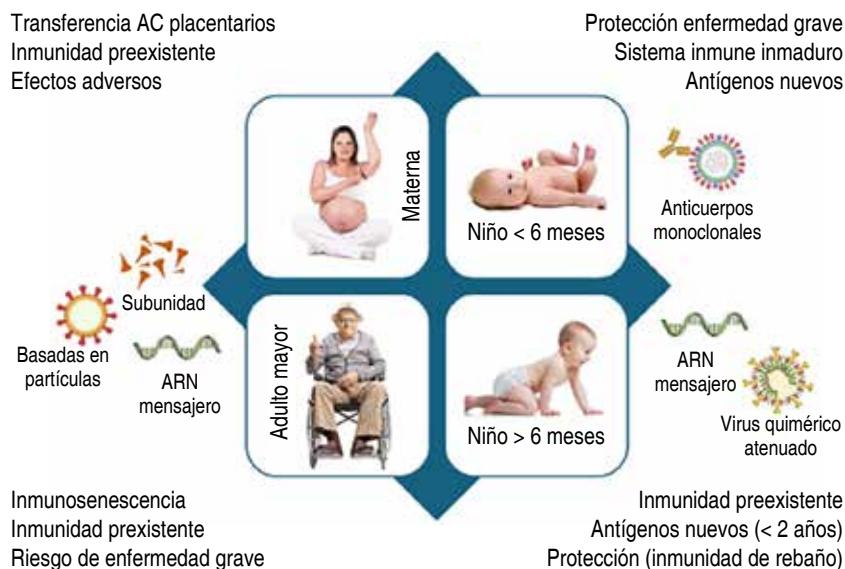
Durante la mesa de trabajo presencial se desarrollaron un total de 11 preguntas, que fueron consideradas para revisión, actualización bibliográfica y redacción sobre consenso de las posibles respuestas a las interrogantes que se consideraron importantes para el momento, en relación con la epidemiología, carga de la enfermedad y las políticas de prevención de la infección por el VSR.

### Preguntas

1. ¿Cuáles son los objetivos de la inmunización contra el VSR?
2. ¿Cuál es la situación epidemiológica del VSR?
3. ¿Cuál es el impacto del VSR como causa de infección respiratoria aguda grave (IRAG)?
4. ¿Cuál es la carga económica asociada a la enfermedad por VSR?
5. ¿Cuáles son las opciones de inmunoprofilaxis disponibles para la prevención de enfermedad por VSR?
6. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna contra VSR en mujeres embarazadas?
7. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de nirsevimab?
8. ¿Con base en la experiencia global a la fecha, ¿en qué población y cuándo se recomienda el uso de nirsevimab?
9. ¿Cuáles son los posibles escenarios clínicos para la inmunoprofilaxis contra VSR?
10. ¿Es posible aplicar otras vacunas de manera simultánea a la inmunoprofilaxis contra VSR?
11. ¿Cuáles son las perspectivas a futuro con respecto a la inmunoprofilaxis contra VSR?

#### 1. ¿Cuáles son los objetivos de la inmunización contra el VSR?

Durante la tercera reunión del Comité Asesor de Desarrollo de Productos para Vacunas (PDVAC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en junio de 2016, basados en los logros evidenciados en las reuniones anteriores y los nuevos conocimientos en la biología molecular del VSR, se establecieron cuatro estrategias de intervención para implementar

**Figura 2:**

Tipos de vacuna contra virus sincitial respiratorio (VSR) acorde al tipo de población.

Modificado de: Mejías A, Ramilo O. RSV Prevention within reach for older infants and toddlers: the role of active immunization. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024; 13 (Suppl 2): S125-S130. doi: 10.1093/jpids/piae049.

y mejorar los métodos de inmunización preexistentes contra el VRS.<sup>21</sup>

1. Inmunización materna para permitir la transferencia pasiva de anticuerpos maternos al feto en el útero.
2. Inmunización pasiva al nacimiento o lactante temprano con un anticuerpo monoclonal de acción prolongada.
3. Inmunización pediátrica activa.
4. Vacunación de personas mayores.

Un conocimiento importante que cambió la estrategia para la formulación de vacunas contra VSR fue la descripción de la estructura de la proteína de fusión (F) y su conformación prefusión (preF), revelando nuevos sitios antigenicos altamente sensibles a neutralización.<sup>22-24</sup>

La proteína F inicia la entrada viral, fusionándose las membranas virales y celulares induciendo la formación de sincitios característicos. VSR F altamente conservada entre VSR A y subtipos B e induce la producción de anticuerpos neutralizantes de elevada potencia.

VSR F se desencadena de manera impredecible e irreversible replegándose desde su conformación preF a su forma postF altamente estable.

Durante su reordenamiento, la proteína postF pierde algunos de sus principales sitios antigenicos sensibles a la neutralización. Los anticuerpos que

se unen a preF son mucho más potentes para neutralizar VSR que aquellos que se unen a postF.

Estos descubrimientos científicos prepararon el escenario para vacunas basadas en estructuras y diseño de anticuerpos monoclonales (mAB, del inglés *monoclonal antibody*), todos dirigidos a preF del VSR.

A 70 años del descubrimiento del VSR, existen diferentes plataformas de vacunas, así como mAB de vida media prolongada para la prevención de la enfermedad por este patógeno en niños y adultos.<sup>25</sup>

La *Figura 2*, plantea los cuatro objetivos fundamentales de la inmunización contra VSR.<sup>26-31</sup>

#### Justificación de la inmunidad pasiva

El pico de enfermedad grave por VSR y hospitalizaciones asociadas ocurre en los primeros tres a seis meses de vida, pero, como ya se comentó, la principal vulnerabilidad se observa en el grupo de pacientes menores de tres meses de edad.

La respuesta inmune al VSR en las primeras etapas de la vida es subóptima bajo el concepto de insuficiencia inmunológica.<sup>25</sup>

Otro elemento que afecta es la baja expresión de interferón en el compartimento sistémico y mucoso, que influye en las respuestas humorales, así como la capacidad de las proteínas no estructurales (NS1 y NS2) del VSR para contrarrestar las respuestas del interferón.

Los recién nacidos de término, después de los primeros seis meses de vida, demuestran una respuesta más robusta al interferón y a los anticuerpos, similar a los de niños mayores y adultos.

Por estas razones, el mejor medio para proteger a estos pequeños en este momento crítico es mediante inmunización pasiva:

1. Por vía materna por vacunación, mediante transferencia transplacentaria de anticuerpos.
2. Directamente al lactante, administrando mAB de vida media prolongada.

#### Necesidad de establecer medidas preventivas contra el VSR en niños mayores de seis meses

La falta de exposición al VSR durante más de un año después del inicio de la pandemia de COVID-19 impactó en los grupos de edad pediátrica mayor,<sup>32,33</sup> lo que se reflejó en el aumento en la edad media de los niños hospitalizados con infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) por VSR. Una mayor gravedad de la enfermedad en lactantes mayores de seis meses con mayor carga hospitalaria y ambulatoria en niños menores de cinco años.

En este grupo de edad (< 5 años) el VSR es la principal causa de neumonía, independientemente del nivel económico del país, pero presentando una mayor letalidad en países de ingresos bajos.

El efecto de la prevención del VRS puede impactar además en otras patologías, reduciendo la prevalencia de neumonías bacterianas secundarias, la incidencia de sibilancias recurrentes, así como el uso indiscriminado de antibióticos.

Aunque la prematuridad y las comorbilidades siguen siendo los principales factores de riesgo, la mayoría de los niños hospitalizados fueron recién nacidos a término previamente sanos.<sup>34,35</sup>

Existen vacunas en este grupo de edad contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y virus influenza, pero al ser el VSR el patógeno de mayor incidencia a esta edad, es imperativo pensar en una estrategia de vacunación para cubrir a este patógeno.

#### Vacunación contra VSR al adulto mayor

Se desconoce en México, la verdadera prevalencia de VSR a nivel global en el adulto, porque la mayoría de la información disponible proviene de reportes en países desarrollados.<sup>11,36</sup>

Estudios recientes informan que 3 a 7% de los adultos mayores sanos en Estados Unidos y Europa desarrollan infección por este virus cada año, con un estimado anual de 177,000 hospitalizaciones y 14,000 muertes.<sup>37</sup> Alrededor de 18% ingresa a la unidad de cuidados intensivos, 31% requieren de servicios de salud a domicilio al alta y 26% muere dentro del primer año después del ingreso.

En México, el diagnóstico de infección por VRS está subestimado por no ser una enfermedad de reporte obligatorio rutinario como la influenza. Se considera que la carga general de morbilidad por VRS en adultos mayores es alta, y una vacuna para proteger esta población es una necesidad médica insatisfecha.

Los cambios descritos en el conocimiento molecular han permitido la formulación y estudios con vacunas de subunidades proteicas de la glucoproteína de fusión (F) y la forma prefusión (preF) metaestable, así como la inducción de anticuerpos neutralizantes potentes contra VSR, son una realidad para la protección en este grupo etario.<sup>38,39</sup>

#### 2. ¿Cuál es la situación epidemiológica del VSR?

Históricamente la infección por virus sincitial respiratorio (VSR) ha sido el principal agente causante de infección de la vía respiratoria inferior en niños menores de cinco años y en particular los menores de dos años en quienes aproximadamente el 80% de los eventos de infecciones respiratorias bajas son por VSR. Esta no es una enfermedad respiratoria de notificación obligatoria en la mayoría de los países por lo que presenta un subregistro epidemiológico; sin embargo, se han hecho excelentes esfuerzos para estimar la incidencia de la enfermedad por VSR como los realizados por Li y colaboradores en 2019 quienes estiman, de manera global, alrededor de 33 millones de casos anuales (rango de incertidumbre [RI]: 25.4 millones-44.6 millones) de neumonía por VSR, de 3.6 millones (RI: 2.9-4.6 millones) de hospitalizaciones de las cuales el 40% son en lactantes menores de un año y de 26,300 (RI: 15,100-49,100) defunciones hospitalarias principalmente en niños menores de cinco años. La mayoría de las defunciones se reportaron en países de bajos y medianos ingresos.<sup>8,40</sup>

En México, en 2017, Wong y asociados<sup>41</sup> realizaron un estudio multicéntrico para evaluar la frecuencia de los virus respiratorios en menores de cinco años con neumonía. Este estudio incluyó 11

hospitales de diferentes regiones de la República Mexicana, enrolando 1,404 pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía. Se les realizó PCR por lavado nasal, siendo positiva en 81% de los casos; el virus mayormente aislado fue VSR en 23.7%, seguido de enterovirus/rinovirus en 16.6% y metapneumovirus en 5.5%.

En un estudio efectuado por la Red de Investigación de Enfermedades Infecciosas Emergentes entre 2010 y 2014 evaluó el riesgo de hospitalización debido a diferentes virus respiratorios. Se analizaron 1,486 pacientes pediátricos menores de cinco años con enfermedad tipo influenza, el 72% requirió hospitalización y se realizó la toma de PCR por hisopado nasal, siendo positiva en el 82%; el virus mayormente aislado fue VSR seguido de rinovirus y virus de parainfluenza. Concluyen que la infección por VSR o metapneumovirus son las que confieren mayor riesgo de hospitalización.<sup>42</sup>

La transmisión del VSR usualmente presenta un factor de temporalidad iniciando en el otoño con un pico durante el invierno y disminuyendo los casos a partir de la primavera. En los países con climas tropicales o que presenten clima invernal gran parte del año se ha observado que se reportan casos de VSR independientemente de la temporalidad.

En México la circulación del virus tiene un patrón bien definido, iniciando los casos en octubre y finalizando entre marzo o abril con un pico en noviembre-diciembre.

Se transmite como los demás virus respiratorios a través de gotas respiratorias mayores de 5 mm y en aerosoles donde las partículas sean igual o menores a 5 mm; una vez inhaladas, infectan el epitelio respiratorio de la nasofaringe y desde este sitio ocurre una diseminación secundaria hacia las vías respiratorias bajas hasta alcanzar los bronquiolos donde la replicación viral es más efectiva, afecta principalmente a los neumocitos tipo I y II y a las células ciliadas del árbol respiratorio.<sup>16,43,44</sup>

El VSR puede presentar diversas manifestaciones clínicas, las cuales van desde un estado asintomático, un cuadro de rinofaringitis, otitis media, laringotraqueitis, neumonía e inclusive falla respiratoria aguda que requiere manejo en una unidad de cuidados intensivos.<sup>16</sup>

Las poblaciones de mayor riesgo para presentar cuadros graves por VSR son: recién nacidos, prematuros, lactantes con cardiopatías congénitas de alto flujo pulmonar, lactantes con displasia

pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, síndrome de Down, enfermedad neuromuscular y fibrosis quística.

### 3. ¿Cuál es el impacto del VSR como causa de infección respiratoria aguda grave (IRAG)?

El impacto de la infección respiratoria por VSR se puede abordar desde diferentes perspectivas como la morbilidad, las hospitalizaciones y los años perdidos por discapacidad.<sup>44,45</sup> Una revisión sistemática reciente reportó una incidencia de 9.0 casos por 100 niños por año (IC95%: 7-11), 1.7 hospitalizaciones por 100 niños por año (IC95%: 1.3-2.1) y un total de 0.05 defunciones por 100 niños por año (IC95%: 0.04-0.06).<sup>46</sup>

Datos de mortalidad de un estudio multinacional de 38 países reportó que el 75.8% de las defunciones por VSR ocurren en los primeros seis meses de vida, con un promedio de 1.5 meses de edad.<sup>47</sup> Otro estudio realizado en África atribuyó al VSR el 2% de las causas de muerte en una población de 1,213 niños menores de cinco años, mientras que en el 5.5% de los casos fue detectado postmortem.<sup>48</sup> En Argentina se reportó una mortalidad por VSR de 1.7%; sin embargo, estos resultados contrastan con un estudio de la región sur de Argentina donde más de la mitad (57%) de los casos de muerte relacionada con infección respiratoria baja aguda fueron asociados al VSR.<sup>49,50</sup>

En relación con las tasas de hospitalización, es importante resaltar la similitud de tasas generales al comparar países industrializados versus naciones en vías de desarrollo (6.1 versus 5.9 por 1,000 niños); sin embargo, la brecha se dispara en los menores de seis meses con 19.3 por 1,000 niños en comparación con 29.3 por 1,000 niños de países industrializados y en desarrollo, respectivamente.<sup>8</sup> En Latinoamérica, de acuerdo con una revisión sistemática del 2022, la tasa oscila desde 47.5 por cada 1,000 niños en Argentina hasta 52.2 por cada 1,000 niños en Panamá.<sup>8</sup> Notablemente, VSR es el agente líder en infección de tracto respiratorio inferior en toda la región con un porcentaje de positividad estacional. Es importante mencionar que la tasa real de mortalidad se puede ver incrementada ya que solo en Argentina se estima que, por cada niño fallecido en hospital por infección por el VSR, existen hasta tres casos de niños fallecidos en casa no bien documentados.

#### 4. ¿Cuál es la carga económica asociada a la enfermedad por VSR?

Actualmente la información disponible relacionado con los costos derivados de la atención de casos con VSR es escasa y puede presentar variaciones regionales.<sup>51,52</sup> El estudio BARI realizado en España reportó una media de 3,362 euros relacionados con las infecciones por VSR durante el primer año de vida, seguido de 3,252 y 3,514 euros para el segundo y tercer año de vida, respectivamente.<sup>51</sup> El 72.9 y 74.2% de los gastos se engloban a lo relacionado con las hospitalizaciones. Dentro del estudio BARI destaca que 93% de los casos con infección por VSR recibieron atención médica primaria con un costo promedio de 270 euros.<sup>51</sup> Otro estudio longitudinal realizado en España durante el periodo 2015 a 2018 describió un costo acumulado anual de 87.1 millones de euros destinado a la atención de pacientes menores de cinco años.<sup>52</sup> Datos reportados en Italia, con una muestra de 1,378 casos de infección por VSR en niños menores de cinco años, demuestran un costo de atención hospitalaria mayor en comparación con otros padecimientos (3,605 versus 344 euros).<sup>53</sup> Los costos descritos en la región europea de la OMS son superiores a lo reportado en la región del Mediterráneo, donde Do LAH y colaboradores<sup>54</sup> registraron una mediana de costos de atención ambulatoria de 52 dólares (rango intercuartílico [IQR]: 32-85), en comparación con casos hospitalizados con una mediana de 165 dólares (IQR: 95-249).

Estudios de la región de las Américas reportan un costo acumulado durante los primeros seis años de vida de 574,385 dólares en pacientes prematuros de 24 a 28 semanas de gestación (SDG), seguido de 167,286 dólares en prematuros de 29 a 34 SDG y 114,479 dólares para el rango de 35 a 36 SDG. En el caso de recién nacidos a término, el costo acumulado fue de 28,950 dólares.<sup>55</sup> Estos costos acumulados contemplan los derivados de las complicaciones con el virus. Un estudio realizado en México reportó un costo total de atenciones ambulatorias de 230 dólares en comparación con 8,313.20 dólares para pacientes hospitalizados.<sup>56</sup> Estos datos son similares a los reportados por Comas García A y colaboradores en infecciones asociadas a la atención de la salud por VSR en la unidad de terapia intensiva neonatal con un costo promedio de 3,587.20 dólares.<sup>57</sup> En relación con la carga económica derivada de la atención en unidades de terapia intensiva, México es el de mayor costo con un promedio de 3,815.56 dólares,

mientras que China fue el de menor costo total con un promedio de 1,068.26 dólares de acuerdo con una revisión sistemática reciente.<sup>58</sup>

La carga económica de la atención de casos con VSR se puede analizar desde la prospección de ahorro asociado al inicio de las campañas de vacunación. Un estudio multicéntrico, multinacional que abordó el impacto de las estrategias de prevención en niños menores de cinco años, proyectó un ahorro de 186 millones de dólares con la implementación de un programa de vacunación contra VSR durante el embarazo.<sup>59</sup> La revisión sistemática de Moreno y asociados evalúa el impacto económico del VSR en América Latina y el Caribe en relación con la utilización de recursos de atención médica y los costos asociados. Mostró que los costos totales directos por paciente variaron ampliamente de \$563 a \$19,076. Encontró que los costos directos son, en promedio, 98% más altos que los costos indirectos. Brasil informó un costo total por paciente más alto que Colombia, El Salvador, México, Panamá y Puerto Rico; mientras que para los costos indirectos por paciente, El Salvador y Panamá tuvieron costos más altos que Brasil, Colombia y México, concluyendo que es esencial realizar estudios económicos de salud más rigurosos para comprender mejor esta carga y promover una atención sanitaria eficaz mediante un proceso de toma de decisiones informado.<sup>60</sup>

#### 5. ¿Cuáles son las opciones de inmunoprofilaxis disponibles para la prevención de enfermedad por VSR?

Estas opciones pueden dividirse en dos grupos, los anticuerpos monoclonales y las nuevas vacunas para la protección contra el VSR.

##### Palivizumab

Este es el primer anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1), que reconoce el epítopo del sitio antigénico II de la proteína F del VSR y, cuando se une a éste, bloquea la fusión del virus a la membrana celular, lo que evita la replicación y la transcripción del VSR. Posee una vida media de 18 a 27 días, por lo que las dosis se aplican mensualmente durante la estación de alta prevalencia.<sup>61</sup>

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que forman parte del sistema inmune, producidas por las células B y que tienen la capacidad de reconocer antígenos específicos. Se descubrieron en

la primera mitad de los años setenta por Milstein y Kohler en el laboratorio de biología molecular de Cambridge. Su trascendencia ha sido enorme en el ámbito clínico y biotecnológico y han probado ser de gran utilidad en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas.<sup>62</sup>

Los anticuerpos monoclonales han evolucionado drásticamente desde su creación; los agentes iniciales eran de origen murino y esto planteaba el problema de inmunogenicidad y potencial anafilaxia con la exposición repetida. A medida que la investigación en inmunología, biología molecular y bioquímica siguió avanzando, fue posible crear anticuerpos monoclonales químéricos, humanizados y totalmente humanos. Los anticuerpos murinos derivados completamente de ratones se nombran utilizando el sufijo «mab» al final del nombre genérico. Los anticuerpos químéricos compuestos por regiones constantes humanas y regiones variables de ratón se nombran utilizando el sufijo «ximab». Los anticuerpos humanizados tienen una mayoría de secuencia humana, con solo una pequeña porción de secuencia de ratón en las regiones determinantes de complementariedad; estos anticuerpos humanizados se nombran utilizando el sufijo «zumab» al genérico, por ejemplo, «palivizumab».

Los anticuerpos totalmente humanos se derivan en su totalidad de secuencias humanas, tanto en las regiones constantes como variables, y se nombran utilizando el sufijo «umab».<sup>63</sup>

### Eficacia y seguridad del palivizumab

La eficacia y seguridad de palivizumab para la prevención de la infección por VSR en poblaciones pediátricas de alto riesgo se estableció a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con placebo desde su aprobación en 1998.

El estudio inicial IMPact-RSV fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 139 centros de Estados Unidos, el Reino Unido y Canadá; en él se demostró su eficacia en la reducción de hospitalizaciones por VRS de 55% en comparación con el grupo placebo.<sup>64</sup> Un segundo estudio que incluyó a niños con cardiopatía congénita demostró una reducción en la hospitalización de 45%.<sup>65</sup> A lo largo del tiempo, con el uso de palivizumab, se ha demostrado con distintos niveles de evidencia, en ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte y casos y controles, que su uso en recién nacidos prematuros extremos con comorbilidades, disminuye significativamente

la prevalencia de infección por VSR de 108 a 136 menos infecciones por 1,000 pacientes (*odds ratio* [OR]: 0.32, IC95%: 0.22-0.47), las tasas de hospitalización en lactantes prematuros mostraron una disminución hasta de 78% y en los prematuros con displasia broncopulmonar de hasta 39 a 45%; en los diferentes estudios en prematuros con cardiopatía grave y enfermedad pulmonar crónica, se reportó una disminución de la tasa de hospitalización de 48% en los años 1999 a 2008.<sup>66,67</sup> También se documentó una disminución de ingreso a una unidad de cuidados intensivos (OR: 0.50, IC95%: 0.09-0.59), y uso de oxígeno suplementario (OR: 0.18, IC95%: 0.09-0.37).<sup>67</sup> Los estudios reportan que no se observaron diferencias significativas en los eventos adversos entre los pacientes que recibieron palivizumab y los que recibieron placebo, el 0.3% de los pacientes que recibieron palivizumab suspendieron la aplicación por la presencia de efectos adversos, entre los cuales, el más frecuente es la presencia de eritema leve y transitorio, fiebre, así como elevación leve de la aspartato aminotransferasa (3.6%) y alanina aminotransferasa (2.3%). En general, la evidencia mostró que palivizumab era seguro y bien tolerado.<sup>68</sup>

### ¿Recomendaciones internacionales para el uso de palivizumab?

Las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) que a continuación se señalan para el uso de la profilaxis con palivizumab contra el VSR se publicaron por primera vez en 1998 y se han actualizado periódicamente. Desde la última publicación en 2014,<sup>69</sup> se han realizado revisiones de la literatura por el Comité de Enfermedades Infecciosas que respaldan las indicaciones de la AAP de 2014<sup>70</sup> y las proporcionadas en el *Red Book* (2024-2027)<sup>71</sup> y consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) 2024.<sup>72</sup>

1. Pacientes pretérminos menores de 29 semanas de gestación (sin otra patología) y que tienen menos de un año al inicio de la estación de circulación del VSR.
2. No está recomendado en el segundo año de vida en este grupo. (*Grado de recomendación 1A*).
3. Paciente pretérmino que nace antes de las 32 semanas de gestación con enfermedad crónica pulmonar (definida como aquellos niños que requieren soporte de oxígeno con un requerimiento > 21% en los primeros 28 días). En estos

- pacientes también se recomienda el uso de palivizumab durante la segunda estación del VSR si aún requieren oxígeno suplementario, diuréticos y uso prolongado de corticoesteroides. (*Grado de recomendación 1A*).
4. Pacientes con enfermedades pulmonares o neuromusculares en el primer año de vida. (*Grado de recomendación 1A*).
  5. Pacientes con inmunosupresión severa en los primeros 24 meses de vida. (*Grado de recomendación 1A*).
  6. Pacientes con enfermedad cardíaca crónica con repercusión hemodinámica durante el primer año de vida se aconseja considerarlo. (*Grado de recomendación 1A*).

¿Se recomienda el uso de palivizumab en pacientes hospitalizados por VSR y con otras patologías?

1. No se recomienda en niños hospitalizados por VSR y debe descontinuarse en aquellos que lo

estén usando. Tampoco debe emplearse para prevenir la infección por VSR asociado a la atención en salud. (*Grado de recomendación 2C*).

2. No hay suficiente información para recomendarlo en niños con fibrosis quística o trisomía 21.<sup>69,70</sup> (*Grado de recomendación 2C*).

En la *Tabla 2*, se presentan las recomendaciones para el uso de palivizumab que se han realizado desde su aprobación en 1998 hasta la actualidad.<sup>73</sup>

### Dosis de palivizumab

Palivizumab se administra por vía intramuscular, una dosis mensual de 15 mg por kg de peso, un mes antes del inicio de la estación de circulación del VSR y por cinco meses que es la duración aproximada del periodo de alto riesgo para adquirir la enfermedad.

A pesar de que se han postulado nuevas intervenciones de prevención, en nuestro país al 30

**Tabla 2: Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para el uso de palivizumab (1998-2014).\***

Guías	Prematuros	Enfermedad pulmonar crónica (EPC) con requerimiento de O <sub>2</sub> ≥ 28 días	Cardiopatías congénitas graves (CCG) con inestabilidad hemodinámica
Primera guía (1998)	≤ 32 semanas < 28 semanas durante 12 meses ≥ 29-32 semanas durante seis meses	Lactantes y niños < 24 meses de edad que requieran tratamiento para EPC dentro de los seis meses previos a la primera temporada del VSR	No recomendada en lactantes y niños con CCG
Primera actualización (2003)	≤ 32 semanas y 32-35 semanas con más de dos factores de riesgo <sup>†</sup>	Niños con EPC que requieran continuar con tratamiento deberá aplicarse en la segunda temporada del VSR	Alteración hemodinámica significativa con o sin cianosis en lactantes y niños < 24 meses
Segunda actualización (2009)	≤ 32 semanas > 32 < 34 semanas un máximo de tres dosis sin EPC o CCG Modificación de factores de riesgo: niños de guardería y con hermanos < 5 años expuestos		
Tercera actualización (2014)	< 29 semanas sin otra patología y que tiene menos de un año al inicio de circulación del VSR. No en el segundo año		Niños con compromiso hemodinámico importante ≤ 12 meses

CCG = cardiopatía congénita grave. EPC = enfermedad pulmonar crónica. VSR = virus sincitial respiratorio.

\* Modificado de: Noor A, Krilov LR. JPIDS. 2024; 13 (S2): S102-S109.

<sup>†</sup> Cinco factores de riesgo a considerar: cuidado en guardería, hermanos mayores < 5 años expuestos, exposición a tabaco, anomalías congénitas de la vía aérea, trastornos neuromusculares.

de agosto del 2024, palivizumab es la alternativa disponible para los pacientes con factores de riesgo reconocidos.<sup>74-76</sup>

## 6. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna contra VSR en mujeres embarazadas?

La vacunación durante el embarazo es importante debido a que confiere inmunidad activa a la madre e inmunidad pasiva al neonato para prevenir infecciones con alta morbilidad y mortalidad. Tanto los anticuerpos monoclonales como la vacuna de preF para administración materna confieren inmunidad pasiva a los bebés y cubren el periodo inicial de vida en el cual la inmunidad generada por vacunas es menos efectiva. El comité revisor para el desarrollo de vacunas de la OMS ha priorizado el desarrollo de vacunas maternas como estrategia preventiva.<sup>77</sup>

La vacunación maternal para VSR es una estrategia preventiva de gran interés, ya que puede tener un impacto sustancial en la carga de enfermedad por VSR.<sup>78</sup>

Recientemente, mediante tecnología de ingeniería genética, se ha desarrollado una vacuna contra el VSR, subgrupos A y B, que, administrada en el embarazo, entre las semanas 24 a 36 de la gestación, induce altos niveles de anticuerpos maternos que pasan al feto a través de la placenta.

Estos anticuerpos pueden proteger al neonato mediante inmunización pasiva durante los primeros cinco a seis meses de vida.

El primer estudio fase 3 evaluó una vacuna de nanopartícula de la proteína F del VSR, no logró los desenlaces primarios preespecificados de éxito esperado.<sup>79</sup>

El segundo estudio fase 3 evaluó una vacuna de una subunidad de la proteína F del VSR, pero fue descontinuado después de encontrar un aumento del parto pretérmino en el grupo de mujeres vacunadas.<sup>80</sup> Y el tercer estudio, publicado por Kampmann en 2023, utilizó una vacuna con otra subunidad de la proteína F del VSR mostrando una alta eficacia.<sup>31</sup>

El estudio de Muñoz y colaboradores,<sup>81</sup> publicado en 2019, evaluó la inmunogenicidad de la vacuna de nanopartículas VSR F comparada contra placebo en 50 mujeres sanas en el tercer trimestre de la gestación. Las mediciones incluyeron tolerabilidad y seguridad en las mujeres y sus bebés y la medición de anticuerpos específicos contra VSR en las mujeres antes y después de la vacuna, en el parto y postparto.

Con relación a la eficacia para el paso de anticuerpos transplacentarios, éste mostró que los niveles específicos de anticuerpos aumentaron significativamente en el grupo de vacunadas incluyendo respuesta neutralizante a múltiples epítopos de VSR, no se observó un aumento significativo en el grupo placebo y la transferencia transplacentaria de anticuerpos fue de 90-120% en los bebés de madres vacunadas. Las mujeres con un intervalo de tiempo mayor de 30 días entre la aplicación de la vacuna y el parto, tuvieron mayor transferencia placentaria de anticuerpos que aquellas cuyo intervalo fue menor a 30 días. La vida media de los anticuerpos específicos contra VSR en los lactantes fue de aproximadamente 40 días y no hubo evidencia de enfermedad grave por VSR en los hijos de mujeres vacunadas. Este estudio concluyó que la estrategia de vacunación en la embarazada es efectiva en la protección de los recién nacidos y lactantes contra enfermedad por VSR.<sup>80</sup>

La vacuna *Bivalent Prefusion F* ha sido aprobada para su uso en embarazadas en Europa (EMA), Canadá y Estados Unidos (FDA).<sup>82</sup>

### ¿Qué mostraron los estudios de seguridad de la vacuna RSV PreF?

Previo a la aplicación en mujeres embarazadas se realizó un ensayo clínico controlado, fase 1 y 2, con 502 mujeres no embarazadas a las que se les aplicó una dosis de 30/60/120 µg de vacuna RSV PreF. Los eventos adversos (EA) locales fueron más frecuentes en las vacunadas (4-53.2%) versus placebo (0-15.9%), en su mayoría fueron de leves a moderados. Los EA reportados espontáneamente fueron comparables entre ambos grupos. Sólo se reportaron tres EA graves no relacionados con la vacunación.

Los títulos de anticuerpos (Ac) neutralizantes versus VSR A y la concentración de IgG versus RSV PreF se incrementaron respectivamente de ocho a 14 veces y de 12 a 21 veces al día ocho; persistieron elevados cinco a seis veces y seis a ocho veces al día 91 en el grupo vacunado frente a una vez en el grupo placebo. La vacuna RSV PreF3 fue bien tolerada e inmunogénica. Las dosis de 60 y 120 µg fueron seleccionadas para estudios futuros en mujeres embarazadas.<sup>83</sup>

En relación a la parte de tolerabilidad y seguridad, del estudio mencionado de Muñoz y colaboradores, este grupo reporta que la vacuna fue bien tolerada y que no se observaron diferencias significativas en los desenlaces en ambos grupos.<sup>81</sup>

En el 2020, Madhi y asociados probaron la vacuna en mujeres embarazadas sanas con 28.0-36.0 semanas de gestación y con una fecha probable de parto cercana al inicio de la temporada de VSR, que fueron asignadas aleatoriamente en una relación aproximada de 2:1, a recibir una dosis IM de vacuna VSR de nanopartícula de proteína de fusión (F) o placebo. El seguimiento de los bebés fue a 180 días para evaluar desenlaces relacionados con infección de vías respiratorias bajas (IVRB) y por 364 días para evaluar seguridad.<sup>79</sup>

El desenlace principal fue la IVRB por VSR clínicamente significativa en los primeros 90 días y el criterio de eficacia  $\geq 30\%$ .

Un total de 4,636 mujeres fueron aleatorizadas y hubo 4,579 nacidos vivos. Durante los primeros 90 días el porcentaje de lactantes que desarrollaron IVRB clínicamente significativa por VSR fue de 1.5% en el grupo de vacunadas y de 2.4% en el grupo placebo (eficacia de la vacuna 39.4%, IC97.52%: 5.3-61.2).

La IVRB con hipoxemia grave se presentó en 0.5 y 1% (eficacia de la vacuna 48.3%, IC95%: -8.2-75.3), y el porcentaje de IVRB por VSR que requirió hospitalización fue de 2.1 y 3.7% (eficacia de la vacuna 44.4%, IC95%: 19.6-61.5).

Las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo vacunado que en el placebo (40.7 versus 9.9%), pero el porcentaje de participantes con otros eventos adversos fue similar en ambos grupos.

La conclusión fue que la vacunación con RSV F en mujeres embarazadas no cumplió con los criterios preespecificados de eficacia contra IVRB clínicamente significativa por VSR en lactantes evaluados los primeros 90 días postnacimiento.

En 2022, Simoes y colaboradores publicaron un estudio para evaluar la seguridad en inmunogenicidad de la vacuna RSV PreF. Un grupo de mujeres embarazadas recibieron 120 a 240  $\mu\text{g}$  de vacuna con y sin hidróxido de aluminio versus placebo. La mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de leves a moderados. La incidencia de reacciones fue mayor en las que recibieron la vacuna con hidróxido de aluminio. La incidencia de EA en mujeres y niños fue similar en vacunadas comparadas con las del grupo placebo. El tipo y frecuencia de EA fueron consistentes con el antecedente de incidencias entre las mujeres embarazadas y los neonatos. Los autores concluyen que no se observaron aspectos preocupantes de seguridad.<sup>84</sup>

En 2023, Bebia y colaboradores, para evaluar la seguridad de la vacuna en el embarazo, realizaron un

ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) fase 2, administrando, al final del segundo o en el tercer trimestre, 60 y 120  $\mu\text{g}$  de RSV PreF a 213 mujeres embarazadas sanas de 18 a 40 años. Se evaluó la inmunogenicidad a los seis meses posteriores al nacimiento y en los neonatos a lo largo del primer año de vida. No se presentó ningún EA en la madre o el recién nacido asociado a la vacuna.<sup>85</sup>

Los títulos de anticuerpos neutralizantes en la madre aumentaron al mes de vacunación 12.7 y 14.9 veces contra VSR A, y 10.6 y 13.2 veces contra VSR B con 60 y 120  $\mu\text{g}$ , respectivamente. Los títulos permanecieron elevados 8.9 a 10 veces más sobre los niveles prevacunación al día 43 posterior al nacimiento. Los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron los más altos en los bebés al nacer y disminuyeron progresivamente hacia el día 181. Este grupo concluyó que la vacunación maternal tuvo un perfil de seguridad aceptable, con una respuesta inmune robusta contra VSR por transferencia exitosa a los recién nacidos.

En el año 2023, Kampmann y asociados publicaron un ECCA fase 3 con el objeto de medir la eficacia y seguridad de la vacuna VSR PreF, para prevenir la infección por VSR en los recién nacidos. El estudio involucró a 3,682 mujeres embarazadas sanas, sin complicaciones, con un solo feto, entre la semana 24 y 36 de la gestación, a las que se les aplicó 120  $\mu\text{g}$  de vacuna y a 3,676 mujeres que recibieron placebo. En resultados de eficacia, la infección respiratoria baja grave por VSR (IVRB) que requirió atención médica a los 90 días posterior al nacimiento ocurrió en seis hijos de madres vacunadas y en 33 de madres no vacunadas (eficacia 81.8%, IC99.5%: 40.6-96.3). De los no graves 19 versus 62 casos ocurrieron dentro de los 180 días posterior al nacimiento (eficacia 69.4%, IC97.58%: 44.3-84.1). La IVSRB que requirió atención médica en los primeros 90 días se presentó en 24 niños del grupo vacunado frente a 56 del grupo placebo (eficacia 57.1%, IC99.5%: 14.7-79.8). Estos resultados cumplieron con el criterio estadístico de éxito en la eficacia, en cuanto a seguridad, no hubo problemas en las madres y los lactantes a los 24 meses de edad. La incidencia de EA reportados al mes de la vacunación o al mes del nacimiento fueron similares en el grupo vacunado (13.8% mujeres y 37.1% lactantes) versus el grupo placebo (13.1 y 34.5%, respectivamente).

Este grupo concluye que la vacuna VSR PreF administrada durante el embarazo fue efectiva para la prevención de la infección respiratoria baja grave

**Tabla 3: Revisión sistemática de los desenlaces maternos en mujeres embarazadas que recibieron la vacuna de VSR.**

Desenlace	RR (IC95%)	Participantes (ECA)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
Hospitalización por enfermedad por VSR confirmada por laboratorio 0-180 días postnacimiento	0.50 (0.31-0.82)	12,216 (4)	Alta	
Hospitalización por enfermedad por VSR clínica	Ningún estudio reportó este desenlace			
RCIU	1.32 (0.75-2.33)	12,545 (4)	Moderada	
Óbito	0.81 (0.38-1.72)	12,652 (5)	Baja	
Muerte materna (desde nacimiento y hasta 365 días después)	3.00 (0.12-73.5)	7,977 (3)	Baja	Una muerte en el grupo vacunado y ninguna en el placebo
Parto pretérmino	1.16 (0.99-1.36)	17,560 (6)	Muy baja	
MF congénita	0.96 (0.88-1.04)	12,304 (4)	Alta	
Muerte infantil	0.81 (0.36-1.81)	17,589 (6)	Muy baja	

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (Calificación de las Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Valoración).

ECA = ensayo clínico aleatorizado. MF = muerte fetal. RCIU = retraso de crecimiento intrauterino. RR = riesgo relativo. VSR = virus sincitial respiratorio.

Modificado de: Phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NA, Sturkenboom MC, Wildenbeest JG, Bloemenkamp KW. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2024; 5 (5): CD015134. doi: 10.1002/14651858.CD015134.pub2.

por VSR en lactantes y no se identificaron eventos adversos de preocupación.<sup>31</sup>

Dieussaert y colaboradores, en su artículo publicado en el 2024, un estudio fase 3, evaluaron la eficacia y seguridad de la vacuna VSR PreF3-Mat en mujeres embarazadas de 18 a 49 años, distribuidas aleatoriamente con una relación de 2 a 1 para recibir la vacuna versus placebo entre las semanas 24.0 y 34.0 de gestación. Cuestionaron la seguridad de la vacuna al observar un incremento en el riesgo de parto pretérmino en las mujeres vacunadas, por lo que el estudio se detuvo anticipadamente. De las mujeres que recibieron la vacuna, 6.8% de los neonatos (237 de 3,494) fueron pretérmino, mientras que en las que recibieron placebo fueron 4.9% (86 de 1,739) (riesgo relativo [RR]: 1.37, IC95%: 1.08-1.74,  $p = 0.01$ ). En el grupo vacunado la muerte neonatal ocurrió en 0.4% (13 de 3,494) frente a 0.2% (tres de 1,739) del placebo (RR: 2.16, IC95%: 0.62-7.56,  $p = 0.23$ ). Esto se atribuyó al probablemente mayor porcentaje de partos pretérmino en el grupo vacunado.<sup>80</sup>

Phijffer y asociados publicaron una revisión sistemática Cochrane, sobre la vacuna del VSR en mujeres embarazadas para mejorar los resultados neonatales en ECCA, comparando la vacuna contra placebo control o no intervención, publicados en julio

del 2023. El desenlace primario fue la hospitalización por VSR en lactantes. Los desenlaces secundarios fueron los resultados adversos en el embarazo como retardo en el crecimiento intrauterino, óbito y muerte materna; y neonatales como prematuridad, anomalías congénitas y muerte neonatal.<sup>86</sup> La revisión incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (25 estudios) con 17,991 embarazadas. Cuatro estudios se realizaron con la vacuna VSR PreF y dos con vacuna de nanopartículas de la proteína VSR F. Se juzgó que cuatro estudios tenían bajo riesgo de sesgo y dos estudios con alto riesgo de sesgo principalmente de selección. Todos los estudios fueron financiados por la industria farmacéutica. El resumen de los resultados se presenta en la *Tabla 3*.

Con relación al parto pretérmino, la evidencia es muy incierta (RR 1.16, IC95%: 0.99-1.36; 6 ECA, 17,560 infantes; evidencia con muy baja certeza). Basados en el riesgo absoluto de 51 pretérminos por 1,000 infantes en las mujeres embarazadas que recibieron placebo, pudo haber ocho casos más por 1,000 infantes en las embarazadas vacunadas (1 menos a 18 más).

Los autores concluyen que los hallazgos sugieren que la vacuna materna reduce las hospitalizaciones por VSR en los neonatos y, en relación con la segu-

ridad, se requieren de más estudios para evaluar los eventos de parto pretérmino.

El resumen de la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación se presentan en la *Tabla 4*.

Los datos clínicos más importantes observados sobre los desenlaces maternos, y el beneficio encontrado, son presentados en la revisión sistemática del 2024 por Phijffer Ewem y asociados de la librería Cochrane, y se muestran en la *Tabla 3*.

**¿Cuál es la eficacia de la vacuna bivalente recombinante de vacuna VSR PreF, utilizada en embarazos menores a 32 semanas de gestación?**

El ensayo clínico controlado de Kampmann colaboradores, incluyó, en sus grupos de estudio, mujeres embarazadas que recibieron esta vacuna desde la

semana 24 a la 36 de gestación. El análisis final de este estudio demostró que la eficacia de la vacuna (EV) contra las infecciones graves por VSR fue de 82.4% (IC95%: 57.5-93.9%) a los 90 días y de 70.0% (IC95%: 50.6-82.5%) a los 180 días. La efectividad de la vacuna contra las infecciones graves por VRS fue de 57.6% (IC95%: 31.1-74.6%) a los 90 días y de 49.2% (IC95%: 31.4-62.8%) a los 180 días. Las estimaciones de efectividad de la vacuna por subtipo de VRS tienen intervalos de confianza superpuestos. Un análisis *post hoc* de la vacunación por semana de gestación sugiere la posibilidad de una efectividad de la vacuna más alta cuando se administra la vacuna a partir de la semana 28, compatible con una eficacia contra las infecciones graves por VRS de alrededor de 80% a lo largo de 180 días.<sup>31</sup>

**Tabla 4: Resumen de nivel de evidencia y grado de recomendación de los artículos revisados.**

Referencia	ECA	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Muñoz FM, Swamy GK, Hickman SP, Agrawal S, Piedra PA, Glenn GM, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus fusion (F) protein nanoparticle vaccine in healthy third-trimester pregnant women and their infants. <i>J Infect Dis.</i> 2019; 220 (11): 1802-1815.	Sí	1A	B
Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Muñoz FM, Trenholme AA, Simoes EAF, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. <i>N Engl J Med.</i> 2020; 383 (5): 426-439.	Sí	1A	A
Simoes EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. <i>N Engl J Med.</i> 2022; 386 (17): 1615-1626.	Sí	1A	A
Dieussaert I, Hyung KJ, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F protein-based maternal vaccine - Preterm birth and other outcomes. <i>N Engl J Med.</i> 2024; 390 (11): 1009-1021.	Sí	1A	B
Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simoes EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. <i>N Engl J Med.</i> 2023; 388 (16): 1451-1464.	Sí	1A	A
Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, Sanchez MG, et al. Safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: a phase 2 randomized trial. <i>J Infect Dis.</i> 2023; 228 (3): 299-310.	Sí	1A	A

ECA = ensayo clínico aleatorizado.

Con esta evidencia la Agencia Reguladora de productos Médicos y Sanitarios (MHRA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) en el Reino Unido, autoriza la indicación materna entre las 28 y 36 semanas de gestación.<sup>87</sup>

El 16 de agosto del 2024, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*), extendió su autorización para uso, en los países de la comunidad, de la vacuna bivalente recombinante de antígeno F estabilizado de Prefusión de los subgrupos A y B para protección pasiva frente a la enfermedad de la vía respiratoria inferior causada por el VSR en los lactantes desde el nacimiento hasta los seis meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo desde la semana 24 a 36 semanas de gestación, además de inmunización activa de personas de 60 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS.<sup>88</sup>

### Recomendaciones del consenso

Este consenso, de acuerdo con el nivel de evidencia existente, se augea a las recomendaciones de la FDA y del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACCOG) de agosto de 2024,<sup>89</sup> para la recomendación de la aplicación de la vacuna PreF en una sola dosis intramuscular en mujeres embarazadas que cursen las semanas de gestación 32 (0/6) a 36 (6/7) durante el periodo de mayor circulación del virus en nuestro hemisferio norte (septiembre y enero) (**Grado de recomendación 1A**).

De igual forma, considera que de acuerdo con la necesidad de un mayor pase de anticuerpos contra el VSR en el recién nacido de pretérmino durante la vida fetal, y ante el pronóstico de nacimiento durante la temporada de riesgo, y a la suma de nuevas evidencias de eficacia y seguridad en este periodo gestacional, el intervalo de aplicación materna pueda disminuir a menor edad gestacional (**Grado de recomendación 1A**).<sup>31,87,88</sup>

### 7. ¿Cuál es la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de nirsevimab?

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal diseñado para proteger a los lactantes y pacientes pediátricos contra el VSR. Nirsevimab funciona al unirse de manera específica a un epítopo altamente conservado en el sitio antigénico Ø de la proteína de prefusión (F) del VSR. La proteína F es crucial para que el VSR penetre

en las células de la vía respiratoria. Al unirse a la proteína F del VSR, el nirsevimab bloquea su capacidad para fusionarse con las células de este epitelio. Esto impide que el virus entre en las células huésped, evita su replicación y, por ende, disminuye la carga viral.

### Eficacia y seguridad

**Lactantes nacidos a término y pretérmino tardío.** Un ensayo clínico aleatorizado fase 3<sup>90</sup> evaluó la eficacia y seguridad de nirsevimab en lactantes menores de un año, nacidos a término o pretérmino tardío (con una edad gestacional de 35 semanas o superior) y sin indicación para recibir palivizumab. Un total de 3,012 participantes de 31 países fueron aleatorizados con una razón 2:1 a recibir una dosis única de nirsevimab o placebo previo a su primera temporada de VSR. A 150 días tras la administración, la eficacia de nirsevimab contra hospitalización por infección de tracto respiratorio inferior asociada a VSR fue de 76.8% (IC95%: 49.4-89.4) y de 76.4% (IC95%: 62.3-85.2) contra todas las infecciones de tracto respiratorio inferior atendidas médicaamente, sin evidencia de declive en la eficacia a 150 días. La frecuencia de hospitalización por infección respiratoria inferior de cualquier causa fue menor en el grupo que recibió nirsevimab (2.2%) que en el grupo control (3.7%), y se estimó un número necesario a tratar de 53 para dicho desenlace.<sup>89</sup>

En el seguimiento de seguridad a 360 días, la frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento fue de 1.3% en el grupo de nirsevimab y 1.5 en el grupo placebo; y la de eventos adversos graves de 6.3% y 7.4%, respectivamente, con ninguno asociado al tratamiento en el grupo de nirsevimab. Cuatro sujetos en el grupo de nirsevimab presentaron reacciones de hipersensibilidad con manifestación exclusivamente cutánea, y no se presentó ningún caso de anafilaxia.

Adicionalmente, más de 90% de los participantes de este estudio fueron seguidos durante su segunda temporada de VSR, sin encontrarse un aumento en la frecuencia o gravedad de las infecciones de tracto respiratorio inferior en el grupo de nirsevimab en comparación con el grupo placebo, ni evidencia sugestiva de potenciación de la infección mediada por anticuerpos.<sup>90</sup>

Así mismo, un ensayo clínico pragmático llevado a cabo en Francia, Alemania y Reino Unido,<sup>91</sup> aleatorizó a 8,058 lactantes menores de 12 meses, nacidos con una edad gestacional de 29 o más semanas,

a recibir nirsevimab o placebo antes o durante la temporada de VSR. La frecuencia de hospitalización por infección respiratoria por VSR fue de 0.3% en el grupo de nirsevimab y 1.5% en el grupo placebo, para una eficacia de 83.2% (IC95%: 67.8-92%). La eficacia para prevenir infección respiratoria baja por VSR con requerimiento de oxígeno fue de 75.7% (IC95%: 32.8-92.9) y la tasa de eventos adversos fue similar entre el grupo de nirsevimab y el grupo placebo.

**Lactantes nacidos prematuros.** La eficacia de nirsevimab en lactantes nacidos pretérmino entre las 29 y 34 semanas de edad gestacional fue evaluada en un ensayo clínico fase 2b,<sup>92</sup> en el que 1,453 participantes fueron aleatorizados para recibir nirsevimab o placebo al inicio de la temporada de VSR. El empleo de nirsevimab se asoció a una reducción de 70.1% (IC95%: 52.3-81.2) en la incidencia de infecciones de tracto respiratorio inferior asociadas a VSR y de 78.4% (IC95%: 51.9-90.3) en aquellos que requirieron hospitalización a 150 días de seguimiento. La frecuencia de eventos adversos fue similar entre ambos grupos y no se reportaron eventos adversos graves asociados al tratamiento.

**Lactantes con cardiopatías congénitas y enfermedad pulmonar crónica.** Adicionalmente, un ensayo clínico llevado a cabo en 25 países en Europa, Asia y Norteamérica,<sup>93</sup> evaluó la seguridad y farmacocinética de nirsevimab en pacientes con riesgo incrementado de enfermedad grave por VSR debido a prematuridad, cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar crónica, y que eran elegibles para recibir palivizumab de acuerdo a guías locales, 925 lactantes fueron aleatorizados, con una razón 2:1, a recibir nirsevimab (dosis única, seguida de cuatro dosis de placebo) o palivizumab (cinco dosis).

Las infecciones de tracto respiratorio inferior asociadas a VSR se presentaron en 0.6% de los participantes que recibieron nirsevimab y en 1% de los que recibieron palivizumab. La frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Cinco participantes en el grupo de nirsevimab y uno en el grupo de palivizumab fallecieron a lo largo del seguimiento, pero ninguna de las muertes se consideró asociada al tratamiento. Los niveles séricos de nirsevimab en esta población fueron consistentes con los reportados en el ensayo clínico fase 3.

### Efectividad

Distintos países de recursos altos han iniciado la inmunización pasiva de recién nacidos y lactantes

con nirsevimab en la temporada 2023-2024 y se cuentan ya con algunos datos de efectividad obtenidos de evidencia del mundo real (RWE).

En Galicia, España, se llevó a cabo una campaña de inmunización entre el 25 de septiembre de 2023 y el 31 de marzo de 2024, en la que se administró nirsevimab a los lactantes menores de seis meses al inicio de la campaña y a aquellos nacidos durante la misma. Un análisis interino llevado a cabo en diciembre de 2023 mostró una efectividad de 82% (IC95%: 65.6-90.2) para la prevención de hospitalización por infección respiratoria baja asociada a VSR y de 69.2% (IC95%: 55.9-78) contra las hospitalizaciones por infección respiratoria baja de cualquier causa. No se detectaron eventos adversos graves asociados a nirsevimab.<sup>94</sup>

Un estudio de cohorte en Cataluña,<sup>95</sup> donde todos los menores de seis meses fueron elegibles para recibir nirsevimab previo a la temporada invernal 2023-2024, comparó a 23,127 lactantes inmunizados y 3,398 no inmunizados con nirsevimab. El empleo de nirsevimab se asoció a una reducción de 87.6% en el riesgo de hospitalización por bronquiolitis debida a VSR (IC95%: 82.1-91.4%) y de 90.1% (IC95%: 76.3-95.9%) en el riesgo de ingreso a terapia intensiva, así como una reducción de 60.7% en las neumonías virales (IC95%: 24.2-79.7%).

En Estados Unidos de América, donde el uso de nirsevimab fue recomendado en lactantes menores de ocho meses durante su primera temporada de VSR y hasta los 19 meses en individuos con riesgo incrementado, un estudio de casos y controles de prueba negativa estimó una efectividad de 90% (IC95%: 75-96) contra hospitalización asociada a infección por VSR.<sup>96</sup>

En resumen, nirsevimab ha mostrado una alta eficacia para prevenir las infecciones de tracto respiratorio inferior y las hospitalizaciones asociadas a VSR, así como un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos fase 2 y 3. La experiencia de su implementación en mundo real durante la temporada 2023-2024 es consistente con lo reportado en los ensayos clínicos, observándose una efectividad superior a 80% para la prevención de hospitalización por infección respiratoria por VSR y sin evidencia de efectos graves asociados a la administración de nirsevimab.

### 8. Con base en la experiencia global a la fecha, ¿en qué población y cuándo se recomienda el uso de nirsevimab?

La AAP recomienda administrar una dosis a todos los menores de ocho meses de edad que nacen

durante la temporada o que entran en su primera temporada de VSR. Además de aplicar a los niños entre ocho y 19 meses que tienen mayor riesgo de contraer enfermedad grave por VSR, poco antes del inicio de la temporada.<sup>97</sup>

En la población infantil considerada de alto riesgo para enfermedad grave por VSR (pacientes prematuros < 35 semanas de gestación (SDG), con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, inmunosupresión grave, errores innatos del metabolismo, enfermedades neuromusculares graves) se recomienda una dosis antes de cumplir los 12 meses y una dosis en cada temporada hasta los 23 meses de edad.

Además, en el contexto de que un lactante haya recibido menos de cinco dosis de palivizumab durante la temporada de VSR, se recomienda dar una dosis de nirsevimab, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de palivizumab. En caso de haber recibido un esquema completo de palivizumab en la primera temporada, el paciente sería elegible para recibir nirsevimab en la segunda temporada de VSR.<sup>96</sup>

Otros países, incluyendo España y Chile, han iniciado la administración de nirsevimab en todos los recién nacidos y lactantes menores de seis meses al inicio de la temporada de VSR.

#### *Recomendaciones del consenso*

Con base en la evidencia disponible al momento de la realización del presente documento, las recomendaciones de este consenso de la AMIP para el uso de nirsevimab son: se recomienda el empleo de nirsevimab en todos los lactantes menores de seis meses de edad al inicio de la temporada de VSR cuyas madres no hayan recibido vacuna contra VSR al menos 14 días antes del parto (**Grado de recomendación 1A**).

La administración debe llevarse a cabo idealmente en los primeros días de vida en lactantes nacidos durante la temporada de VSR (incluso antes del egreso de cunero) y al inicio de la temporada en aquellos nacidos antes del inicio de ésta (**Grado de recomendación 1A**).

En caso de que la disponibilidad de nirsevimab sea limitada, se sugiere priorizar a los lactantes con incremento en el riesgo de enfermedad grave, incluidos aquellos nacidos antes de las 35 SDG o que tienen enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (**Grado de recomendación 1C**).

#### **9. ¿Cuáles son los posibles escenarios clínicos para la prevención contra VSR?**

Al existir opciones de inmunoprofilaxis, tanto materna durante el embarazo como para el lactante, pueden presentarse diversos escenarios clínicos para la prevención contra el VSR:

**Primera temporada de VSR lactante < 6 meses hijo de madre no vacunada contra VSR durante el embarazo.** Se recomienda que todos los lactantes < 6 meses que nazcan durante la temporada de VSR o que estén entrando en su primera temporada de VSR, reciban una dosis de nirsevimab si la madre no recibió la vacuna contra el VSR durante el embarazo (**Grado de recomendación 1A**).

**Madre vacunada contra VSR durante el embarazo < 14 días previos al nacimiento.** Se recomienda que todos los pacientes nacidos durante la temporada de VSR o entrando en su primera temporada de VSR reciban una dosis de nirsevimab si su madre fue vacunada < 14 días previos al nacimiento (**Grado de recomendación 1C**).

**Madre vacunada contra VSR durante el embarazo > 14 días previos al nacimiento.** No se recomienda el uso de nirsevimab de forma rutinaria en aquellos pacientes cuya madre recibió vacuna contra VSR > 14 días previos al nacimiento (**Grado de recomendación 1A**).

Cada caso se debe individualizar, incluyendo factores de riesgo para infección severa por VSR y la disponibilidad de nirsevimab en el entorno.

**Primera temporada de VSR lactantes entre los seis y 19 meses.** Se recomienda que reciban una dosis de nirsevimab aquellos pacientes con factores de riesgo para infección severa por VSR que no recibieron nirsevimab antes de los seis meses de edad (**Grado de recomendación 1A**).

En pacientes sanos ≥ 8 meses que no han recibido ninguna dosis de nirsevimab, no se recomienda el uso rutinario de nirsevimab (**Grado de recomendación 1A**).

Cada caso se debe individualizar, incluyendo factores de riesgo para infección severa por VSR y la disponibilidad de nirsevimab en el entorno.

#### **10. ¿Es posible aplicar otras vacunas de manera simultánea con la inmunoprofilaxis contra VSR?**

En la mujer embarazada la vacuna preF contra VSR puede ser coadministrada en sitio y preparación

diferente con otras vacunas rutinarias del embarazo (tétanos, Tdap, influenza, COVID-19).

En el neonato y lactante, nirsevimab puede ser coadministrado con otras vacunas, incluyendo vacunas vivas como SRP y varicela. De acuerdo con datos disponibles de estudios clínicos (EC), la coadministración de nirsevimab con otras vacunas no modificó su perfil de seguridad ni reactogenicidad.

### 11. ¿Cuáles son las perspectivas a futuro con respecto a la inmunoprofilaxis contra VSR?

El futuro de la inmunoprofilaxis contra el VSR es prometedor. Además de las intervenciones previamente discutidas, a la fecha límite de la revisión y del consenso, se encuentran en desarrollo EC que analizan la seguridad y eficacia de nuevos anticuerpos monoclonales, como el anticuerpo monoclonal clesrovimab.

Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal (MK-1654) diseñado para la prevención de VSR. Clesrovimab actúa sobre el sitio antigénico IV, presente en la forma prefusión y postfusión del VSR, inhibiendo la fusión del virus y neutralizando su actividad.

En el momento de este consenso, se desarrollan un EC fase IIb/III que evalúa la seguridad y eficacia de Clesrovimab comparado con placebo en lactantes pretérmino (29-34 SDG), y pretérmino tardío (35 - 37 SDG) así como en nacidos a término, y otro EC fase III que evalúa la seguridad y eficacia de Clesrovimab comparado con palivizumab en lactantes con alto riesgo de infección grave por VSR.<sup>98</sup>

## CONCLUSIONES

El VSR es un problema de salud global que afecta a personas de todas las edades. A nivel mundial, las medidas de inmunoprofilaxis disponibles contra VSR están enfocadas particularmente en la población pediátrica, mujeres embarazadas y adultos mayores. El equipo de trabajo de la AMIP concuerda y apoya las recomendaciones revisadas con respecto al:

1. Uso de vacuna contra VSR en mujeres embarazadas.
2. Uso de palivizumab en lactantes con factores de riesgo para infección grave por VSR en el contexto en el que nirsevimab no se encuentre disponible.

3. Uso de nirsevimab en lactantes menores de seis meses de edad al inicio de la temporada de VSR cuyas madres no hayan recibido vacuna contra VSR al menos 14 días antes del parto.

Una vez disponibles estas inmunizaciones en nuestro país, se recomienda a las autoridades sanitarias nacionales que estas estrategias sean consideradas con la intención de lograr el mayor impacto posible en materia de salud pública.

## REFERENCIAS

1. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23 (1): e2-21.
2. Bénet T, Sánchez-Picot V, Messaoudi M, Chou M, Eap T, Wang J, et al. Microorganisms associated with pneumonia in children < 5 years of age in developing and emerging countries: the GABRIEL pneumonia multicenter, prospective, case-control study. *Clin Infect Dis.* 2017; 65 (4): 604-612. doi: 10.1093/cid/cix378.
3. O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL, Higdon MM, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019; 394 (10200): 757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32010-0.
4. Zhang XL, Zhang X, Hua W, Xie Z De, Liu HM, Zhang HL, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. *World J Pediatr.* 2024; 20 (1): 11-25. doi: 10.1007/s12519-023-00777-9.
5. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022; 399 (10340): 2047-2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
6. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet.* 2023; 401 (10389): 1669-1680. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5.
7. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health.* 2022; 58 (10): 1741-1746. doi: 10.1111/jpc.16197.
8. Kitcharoenasakul M, Bacharier LB, Schweiger TL, Wilson B, Goss CW, Lew D et al. Lung function trajectories and bronchial hyperresponsiveness during childhood following severe RSV bronchiolitis in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (3): 457-464. doi: 10.1111/pai.13399.
9. Daniels D. A review of respiratory syncytial virus epidemiology among children: linking effective prevention to vulnerable populations. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (Supplement\_2): S131-S136.

10. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015; 5 (2): 020416.
11. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H. Disease burden estimates of respiratory syncytial virus related acute respiratory infections in adults with comorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2022; 226 (Suppl 1): S17-S21.
12. Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, Van Essen GA, Duval X, Esen M, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis.* 2014; 209 (12): 1873-1881.
13. Midgley CM, Haynes AK, Baumgardner JL, Chommanard C, Demas SW, Prill MM, et al. Determining the seasonality of respiratory syncytial virus in the United States: the impact of increased molecular testing. *J Infect Dis.* 2017; 216 (3): 345-355.
14. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathog Glob Health.* 2022; 116 (7): 398-409.
15. Goya S, Ruis C, Neher RA, Meijer A, Aziz A, Hinrichs AS, et al. Standardized phylogenetic classification of human respiratory syncytial virus below the subgroup level. *Emerg Infect Dis.* 2024; 30 (8): 1631-1641. doi: 10.3201/eid3008.240209.
16. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus.* 2023; 15 (3): e36342.
17. Ferrario DC, Califano DG, Durán P, Maccarone DM, Miceli DI, Manterola A, et al. Lineamientos para la elaboración de Consensos Guidelines for planning consensus Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110 (2): 163-167. doi: 10.5546/aap.2012.163.
18. Original AGREE instrument. Agreetrust.org. Available in: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument/>
19. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (4): 383-394.
20. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol.* 2014; 31 (6): 705-718.
21. Giersing BK, Vekemans J, Nava S, Kaslow DC, Moorthy V. Report from the World Health Organization's third Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting, Geneva, 8-10th June 2016. *Vaccine.* 2019; 37 (50): 7315-7327.
22. Zhao M, Zheng ZZ, Chen M, Modjarrad K, Zhang W, Zhan LT, et al. Discovery of a prefusion respiratory syncytial virus F-specific monoclonal antibody that provides greater in vivo protection than the murine precursor of palivizumab. *J Virol.* 2017; 91 (15): 176-193.
23. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nature Reviews Microbiology* 2019 17:4. 2019; 17 (4): 233-245.
24. Graham BS. The journey to RSV vaccines - Heralding an era of structure-based design. *N Engl J Med.* 2023; 388 (7): 579-581.
25. Mejias A, Ramilo O. RSV prevention within reach for older infants and toddlers: the role of active immunization. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (Supplement\_2): S125-S130. doi: 10.1093/jpids/piae049.
26. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022; 386 (9): 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
27. Muller WJ, Madhi SA, Seoane-Nuñez B, Baca-Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of rsv in term and late-preterm infants. *N Engl J Med.* 2023; 388 (16): 1533-1534.
28. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023; 388 (7): 595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.
29. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV preF vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023; 389 (24): 2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079.
30. Walsh EE, Pérez-Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023; 388 (16): 1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.
31. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simoes EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023; 388 (16): 1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.
32. Rao S, Armistead I, Messacar K, Alden NB, Schmoll E, Austin E, et al. Shifting epidemiology and severity of Respiratory Syncytial Virus in children during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr.* 2023; 177 (7): 730-732.
33. Esparza-Miranda LA, Juárez-Tobías S, Muñoz-Escalante JC, Oliva-Jara UA, Cadena-Mota S, Wong-Chew RM, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of infants hospitalized with Respiratory Syncytial Virus infection during the 2022-2023 season in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2023; 42 (10): E382-E384.
34. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013; 132 (2): e341-e348.
35. Haerskjold A, Kristensen K, Kamper-Jorgensen M, Nybo-Andersen AM, Ravn H, Graff Stensballe L. Risk factors for hospitalization for respiratory syncytial virus infection: a population-based cohort study of Danish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35 (1): 61-65.
36. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, Butler C, Ravanfar B, Rutter H, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2021; 57 (4): 2002688.
37. CDC. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>
38. Langedijk AC, Bont LJ. Respiratory syncytial virus infection and novel interventions. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21 (11): 734-749.
39. Sheshadri A, Evans SE. Respiratory syncytial virus vaccination in the adult pulmonary patient. *Chest.* 2024; S0012-3692(24)00705-0.
40. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm

- infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet.* 2024; 403 (10433): 1241-1253.
41. Wong-Chew RM, García-León ML, Noyola DE, Pérez-González LF, Gaitán-Meza J, Villaseñor-Sierra A, et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2017; 62: 32-38.
  42. Ortiz-Hernández AA, Nishimura KK, Noyola DE, Moreno-Espinosa S, Gamiño A, Galindo-Fraga A, et al. "Differential risk of hospitalization among single virus infections causing influenza-like illnesses". *Influenza Other Respir Viruses.* 2019; 13 (1): 36.
  43. Lipp MA, Empey KM. Recent advances in the prevention of respiratory syncytial virus in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2024; 36 (2): 182-189.
  44. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. *Pediatrics.* 2020; 146 (1): e20193611.
  45. Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Applbaum Y, Dichtiar R, Steiman A, Gordon ES, et al. Respiratory Syncytial Virus hospitalization burden: a nation-wide population-based analysis, 2000-2017. *J Infect.* 2020; 81 (2): 297-303.
  46. Duan Y, Jiang M, Huang Q, Jia M, Yang W, Feng L. Incidence, hospitalization, and mortality in children aged 5 years and younger with respiratory syncytial virus-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses.* 2023; 17 (5): e13145. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/irv.13145>
  47. Mazur NI, Lowensteyn YN, Willemsen JE, Gill CJ, Forman L, Mwananyanda LM, et al. Global Respiratory Syncytial Virus-related infant community deaths. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (Supplement\_3): S229-S237. doi: 10.1093/cid/ciab528.
  48. Blau DM, Baillie VL, Els T, Mahtab S, Mutevedzi P, Keita AM, et al. Deaths attributed to Respiratory Syncytial Virus in young children in high-mortality rate settings: report from Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS). *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (Supplement\_3): S218-S228. doi: 10.1093/cid/ciab509.
  49. Gentile A, Lucion MF, Del Valle Juarez M, Areso MS, Bakir J, Viegas M, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus disease and mortality risk factors in Argentina: 18 years of active surveillance in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38 (6): 589-594.
  50. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (1): 96-103.
  51. Martinón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis.* 2022; 22 (1): 759.
  52. Martinón-Torres F, Carmo M, Platero L, Drago G, López-Belmonte J, Bangert M, et al. Clinical and economic hospital burden of acute respiratory infection (BARI) due to respiratory syncytial virus in Spanish children, 2015-2018. *BMC Infect Dis.* 2023; 23 (1): 385.
  53. Dovizio M, Veronesi C, Bartolini F, Cavaliere A, Grego S, Pagliaro R, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in children aged 0-5 years in Italy. *Ital J Pediatr.* 2024; 50 (1): 1-11.
  54. Do LAH, Vodicka E, Nguyen A, Le TNK, Nguyen TTH, Thai QT, et al. Estimating the economic burden of respiratory syncytial virus infections in infants in Vietnam: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2023; 23 (1): 73.
  55. Chirikov VV, Simoes EAF, Kuznik A, Kwon Y, Botteman M. Economic-burden trajectories in commercially insured US infants with Respiratory Syncytial Virus infection. *J Infect Dis.* 2020; 221 (8): 1244-1255. doi: 10.1093/infdis/jiz160.
  56. Mould-Quevedo JF, Contreras-Hernández I, Martínez-Valverde S, Villasis-Keever MA, Granados-García VM, Salinas-Escudero G, et al. Direct medical costs of treating Mexican children under 2 years of age with Respiratory Syncytial Virus. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69 (2): 111-115.
  57. Comas-García A, Aguilera-Martínez JI, Escalante-Padrón FJ, Lima-Rogel V, Gutierrez-Mendoza LM, Noyola DE. Clinical impact and direct costs of nosocomial respiratory syncytial virus infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2020; 48 (9): 982-986.
  58. Rocha-Filho CR, Ramalho GS, Martins JW, Lucchetta RC, Pinto ACPN, da Rocha AP, et al. Economic burden of respiratory syncytial and parainfluenza viruses in children of upper-middle-income countries: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2023; 99 (6): 537-545.
  59. Li X, Willem L, Antillon M, Bilcke J, Jit M, Beutels P. Health and economic burden of respiratory syncytial virus (RSV) disease and the cost-effectiveness of potential interventions against RSV among children under 5 years in 72 Gavi-eligible countries. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 82.
  60. Moreno C, Bardach A, Palermo MC, Sandoval MM, Baumeister E, Ruvinsky S, et al. Economic burden of respiratory syncytial virus disease in Latin America: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2024; 20 (1): 2381298. doi: 10.1080/21645515.2024.2381298.
  61. Garegnani L, Styrmsdóttir L, Roson-Rodriguez P, Escobar-Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 11 (11): CD013757.
  62. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of Respiratory Syncytial Virus infection. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13 (9): 2138-2149.
  63. Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal antibodies: past, present and future. *Handb Exp Pharmacol.* 2019; 260: 81-141.
  64. Connor EM. Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998; 102 (3): 531-537.
  65. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to Respiratory Syncytial Virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003; 143 (4): 532-540.
  66. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal antibody for the prevention of Respiratory Syncytial Virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (2): e230023-e230023.
  67. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and safety of palivizumab for the prevention of serious lower respiratory tract infection

- caused by Respiratory Syncytial Virus: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2024; 41 (S 01): E1107-E1115.
68. Maheshwari A, Singh S, Namazova I, Benjamin JT, Wang Y. Respiratory Syncytial Virus infections in neonates: a persisting problem. *Newborn (Clarksville, Md).* 2023; 2 (3): 222-234.
69. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatrics.* 2014; 134 (2): 415-420.
70. Caserta MT, O'Leary ST, Muñoz FM, Ralston SL. Palivizumab prophylaxis in infants and young children at increased risk of hospitalization for Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatrics.* 2023; 152 (1): e2023061803.
71. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on infectious diseases. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. American Academy of Pediatrics345 Park Blvd, Itasca, IL 60143; 2024.
72. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Virus respiratorio sincitial en América Latina y el Caribe. Revisión de la literatura y perspectiva regional consenso de la Sociedad Latinoamericana De Infectología Pediátrica. SLIPE. 2024. p. 39-40.
73. Noor A, Krilov LR. A historical perspective on Respiratory Syncytial Virus prevention: a journey spanning over half a century from the setback of an inactive vaccine candidate to the success of passive immunization strategy. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (Supplement\_2): S103-S109.
74. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The future of Respiratory Syncytial Virus disease prevention and treatment. *Infect Dis Ther.* 2021; 10 (1): 47-60.
75. Viguria N, Navascués A, Juanbelitz R, Echeverría A, Ezpeleta C, Castilla J. Effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus infection in high-risk children. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (6): 1867.
76. Ruiz-Galiana J, Cantón R, Ramos PDL, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, et al. Respiratory Syncytial Virus: a new era. *Rev Esp Quimioter.* 2024; 37 (2): 134-148.
77. World Health Organization. WHO preferred product characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccines. 2017. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
78. Gunatilaka A, Giles ML. Maternal RSV vaccine development. Where to from here? *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (11): 4542-4548.
79. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Muñoz FM, Trenholme AA, Simoes EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med.* 2020; 383 (5): 426-439.
80. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F protein-based maternal vaccine - Preterm birth and other outcomes. *N Engl J Med.* 2024; 390 (11): 1009-1021.
81. Muñoz FM, Swamy GK, Hickman SP, Agrawal S, Piedra PA, Glenn GM, et al. Safety and immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Fusion (F) protein nanoparticle vaccine in healthy third-trimester pregnant women and their infants. *J Infect Dis.* 2019; 220 (11): 1802-1815.
82. FDA. September 12, 2023 Summary basis for regulatory action - ABRYSVO. 2023. Available in: <https://www.fda.gov/media/172126/download>
83. Schwarz TF, Johnson C, Grigat C, Apter D, Csonka P, Lindblad N, et al. Three dose levels of a maternal Respiratory Syncytial Virus vaccine candidate are well tolerated and immunogenic in a randomized trial in nonpregnant women. *J Infect Dis.* 2022; 225 (12): 2067-2076.
84. Simoes EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F protein-based Respiratory Syncytial Virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med.* 2022; 386 (17): 1615-1626.
85. Beibia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, Sánchez MG, et al. Safety and immunogenicity of an investigational Respiratory Syncytial Virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: a phase 2 randomized trial. *J Infect Dis.* 2023; 228 (3): 299-310.
86. Phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NAT, Sturkenboom MCJM, et al. Respiratory Syncytial Virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 2024 (5).
87. Respiratory Syncytial Virus: the green book, Chapter 27a, UK Health Security Agency. Gateway number 2024320. Available in: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/669a5e37ab418ab05559290d/Green-book-chapter-27a-RSV-18\\_7\\_24.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/669a5e37ab418ab05559290d/Green-book-chapter-27a-RSV-18_7_24.pdf)
88. Abrysvo [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [citado el 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
89. ACOG. Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination. 2024. Available in: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/09/maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccination>
90. Dagan R, Hammitt LL, Nuñez BS, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Infants receiving a single dose of nirsevimab to prevent RSV do not have evidence of enhanced disease in their second RSV season. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024; 13 (2): 144.
91. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 2023; 389 (26): 2425-2435.
92. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020; 383 (5): 415-425.
93. Domachowske J, Madhi SA, Simoes EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022; 386 (9): 892-894.
94. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* 2024; 24 (8): 817-828.
95. Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child.* 2024; 109 (9): 736-741.
96. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams JV, Boom JA, Englund JA, et al. Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of Respiratory Syncytial Virus-associated hospitalization among infants entering their first Respiratory Syncytial Virus season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024; 73 (9): 209-214.

97. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. Use of nirsevimab for the prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023; 72 (34): 920-925.
98. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of clesrovimab (MK-1654) in infants (MK-1654-004). 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04767373>

**Financiamiento:** AMIP.

**Conflictos de intereses:** ninguno.

*Correspondencia:*

**Francisco Otero Mendoza**

E-mail: droterom@yahoo.com

# Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2024

Consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases (AMIP): on the impact of vaccination on the reduction of the burden of pneumococcal disease in Mexico, 2024

Napoleón González Saldaña,<sup>1</sup> Francisco Javier Otero Mendoza,<sup>2</sup> Concepción Rocío Arias Cruz,<sup>3</sup> Amalia G Becerra Aquino,<sup>4</sup> Enrique Chacón-Cruz,<sup>5</sup> Laura Erika García Carrillo,<sup>6</sup> Rodolfo Norberto Jiménez Juárez,<sup>7</sup> Rafael Hernández Magaña,<sup>8</sup> Marte Hernández Porras,<sup>9</sup> César Martínez Longoria,<sup>10</sup> Norma Angélica Matías Juan,<sup>11</sup> Brandon Ortiz Casas,<sup>12</sup> Enrique Rodríguez Barragán,<sup>13</sup> Patricia Saltigeral Simental,<sup>14</sup> Federico Javier Ortiz-Ibarra<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Coordinador Académico Emérito, de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). México.

<sup>2</sup> Presidente de la AMIP. México.

<sup>3</sup> Pediatra infectólogo, adscrita al Servicio de Pediatría, Hospital General Aurelio Valdivieso, catedrática de la Facultad de Medicina, UABJO. Oaxaca, México.

<sup>4</sup> M en SP, pediatra infectólogo, Jefa de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, ISSSTELEON. Adscrita al Depto. Epidemiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Metropolitano. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>5</sup> M en C en Vacunología y Desarrollo de Fármacos, pediatra infectólogo, CEO «Think Vaccines LLC», Co-Editor en Jefe «Vaccine Beat». Houston, Texas, USA.

<sup>6</sup> M en C. Pediatra infectólogo, Gestor de calidad, Hospital General «Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda». ISEM. Naucalpan, Edo. de México, México.

<sup>7</sup> M en C. Pediatra infectólogo. Adscrita al Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México.

<sup>8</sup> Pediatra infectólogo, UVEH Hospital de Especialidades Pediátrico. León, Guanajuato, México.

<sup>9</sup> Pediatra infectólogo, Instituto Nacional de Pediatría, México, Editor en Jefe de la *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. México.

<sup>10</sup> Pediatra infectólogo, Catedrático del Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>11</sup> Pediatra infectólogo, adscrita al Departamento de Pediatría, Hospital de Infectología, CMN La Raza, IMSS. Ciudad de México, México.

<sup>12</sup> MSc, profesor del Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México, México.

<sup>13</sup> Pediatra infectólogo, Director Médico, Hospital Ángeles Ciudad Juárez. México.

<sup>14</sup> Pediatra infectólogo. Jefa del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría. México.

<sup>15</sup> Coordinador académico de la AMIP. México.

## RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad neumocócica continúa siendo una de las principales preocupaciones en la salud pública mundial, la incidencia de la enfermedad invasiva es documentada principalmente en menores de dos y mayores de 65 años, y la vacunación ha sido la mejor estrategia para reducir su impacto. **Material y métodos:** mediante el modelo de consenso académico, se

## ABSTRACT

**Introduction:** pneumococcal disease remains a major public health concern worldwide, with invasive disease incidence documented primarily in children under two years and adults over 65. Vaccination has proven to be the most effective strategy for mitigating its impact. **Material and methods:** utilizing an academic consensus model, we compiled and critically reviewed

**Citar como:** González SN, Otero MFJ, Arias CCR, Becerra AAG, Chacón-Cruz E, García CLE et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2024. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (s1): s29-s49. <https://dx.doi.org/10.35366/118345>

Recibido: 10-10-2024. Aceptado: 30-10-2024.



recopiló y analizó la bibliografía científica disponible sobre los temas considerados de actualidad o controversiales. Se siguió la recomendación de la guía *Lineamientos para la elaboración de consensos* y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE, las recomendaciones generadas son presentadas bajo la escala GRADE. Se integraron equipos mixtos y representativos en los que participaron pediatras infectólogos agremiados a la AMIP. Los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión fueron seleccionados usando las palabras clave: «*Streptococcus pneumoniae*», y sus variables «*vaccine*», «*epidemiology*», «*safety and efficacy in vaccine*», «*compliance vaccine*», entre otras; se utilizaron los motores de búsqueda, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, así como del apoyo de bibliotecas virtuales de las Universidades de Oxford, Harvard y Tecnológico de Monterrey. Se seleccionaron artículos dando prioridad aquéllos publicados de enero de 2019 a agosto del 2024, se incluyeron reportes más antiguos, para marco de referencia o por ser la información más sólida disponible; se trabajó en una reunión presencial y dos virtuales, además de revisión de los textos generados por dos revisores externos al grupo de consenso. **Resultados:** se planteó un total de diez temas relevantes y/o controvertidos, a los que se les realizó un análisis crítico de acuerdo con la evidencia encontrada en la literatura incluida y los resultados de la revisión crítica de los artículos seleccionados fueron presentado con su nivel de recomendación de acuerdo con el sistema GRADE.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, vacuna conjugada de neumococo, vacunación.

#### Abreviaturas:

AGREE = *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*.  
AMIP = Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.  
ENI = enfermedad neumocócica invasiva.  
EV = eficacia vacunal.  
GIVEBPVac = Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación.  
GMC = concentración media geométrica.  
GRADE = *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.  
Hib = *Haemophilus influenzae* tipo b.  
IC95% = intervalo de confianza de 95%.  
MB = meningitis bacteriana.  
NAC = neumonía adquirida en la comunidad.  
OMA = otitis media aguda.  
OMS = Organización Mundial de la Salud.  
PCV = vacuna neumocócica conjugada (*pneumococcal conjugate vaccine*).  
PCV13 = vacuna conjugada 13 valente.  
PCV7 = vacuna conjugada 7 valente.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica continúa siendo una de las principales preocupaciones en la salud pública mundial, la incidencia de la enfermedad invasiva es documentada principalmente en menores de dos y mayores de 65 años. Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el *Strepto-*

*the available scientific literature on current and controversial topics related to pneumococcal disease. We adhered to the guidelines outlined in the Guidelines for the Development of Consensus and the European AGREE initiative, focusing on critical reading and evaluation criteria. The recommendations are presented using the GRADE scale. The consensus involved multidisciplinary teams comprising pediatricians and pediatric infectious disease specialists affiliated with AMIP. The studies and manuscripts reviewed were selected based on keywords such as «*Streptococcus pneumoniae*», «*vaccine*», «*epidemiology*», «*vaccine safety and efficacy*», and «*vaccine compliance*», utilizing databases including PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, and virtual libraries from Oxford, Harvard, and Tecnológico de Monterrey. Priority was given to articles published between January 2019 and August 2024, with older references included for context or when they represented the most robust information available. The consensus process involved one in-person meeting, two virtual sessions, and external review by two independent experts. Results: ten relevant and/or controversial topics were identified and critically analyzed based on the evidence found in the included literature. The results of the critical review of the selected articles were presented with their corresponding GRADE recommendation level.*

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae, conjugate pneumococcal vaccine, vaccination.*

*coccus pneumoniae* es considerado la segunda causa de neumonía comunitaria; este patógeno se involucra entre el 10 y 25% de los casos, siendo responsable de alrededor de un millón de muertes anuales a nivel global<sup>1</sup> y, de estos casos, alrededor de 300,000 ocurren en menores de cinco años.<sup>2</sup>

## Objetivo

El presente consenso surge como parte de los compromisos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) de generar y difundir el conocimiento científico entre la comunidad pediátrica mexicana y latinoamericana, conjuntando el esfuerzo de sus agremiados con el de expertos del tema de las principales instituciones pediátricas de salud del país, con el objetivo de establecer respuestas y recomendaciones a interrogantes y controversias de actualidad de temas de infectología pediátrica. En este consenso se actualizó la información, actualizando bajo revisión académica el impacto de la inmunoprofilaxis de la infección por el *Streptococcus pneumoniae* sobre la carga de la enfermedad invasiva y no invasiva en México y América Latina, presentada en el Consenso 2018.<sup>3</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó el modelo de consenso académico, que consiste en el análisis y discusión de la bibliografía científica disponible y, cuando es necesario, se complementa con la opinión de expertos en el tema, en especial en los tópicos considerados controversiales o cuya evidencia bibliográfica se considera insuficiente.

Para el desarrollo del presente consenso, se siguió la recomendación de la guía Lineamientos para la

elaboración de consensos<sup>4</sup> y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (*Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*). Utilizando las tablas de síntesis GRADE modificada (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que se basa en la evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño que soportan las recomendaciones emitidas (*Tabla 1*).<sup>5,6</sup>

**Tabla 1: GRADE modificado: grados de recomendación.<sup>5,6</sup>**

Grado de recomendación. Descripción	Beneficio versus riesgo y carga	Calidad metodológica que apoya la evidencia	Implicancias
1A. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1B. Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1C. Recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación fuerte, pero puede cambiar cuando se disponga de mayor evidencia de calidad
2A. Recomendación débil, evidencia de alta calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2B. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2C. Recomendación débil, evidencia de baja o muy baja calidad	Incertidumbre en las estimaciones de beneficios, riesgos y cargas. Los beneficios, riesgos y la carga pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observacionales o series de casos	Recomendaciones muy débiles, otras alternativas pueden ser igualmente razonables

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

EC = estudio clínico.



**Figura 1:** Grupo colaborativo. Consenso de la AMIP: sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2024. Ciudad de México, 6 de julio de 2024.

Para la conformación del grupo participante, se realizó invitación a especialistas del área, buscando una integración en equipos mixtos y representativos en los que participaron médicos pediatras infectólogos representantes de las principales instituciones de atención pediátrica en salud y miembros de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) y se contó con el apoyo de un *MSc in nanomedicine* experto en el manejo de información científica médica y tres coordinadores de proyecto (*Figura 1*).

Para la reunión presencial, se integraron equipos mixtos y representativos de las áreas ya mencionadas, se entregó y complementó la búsqueda selectiva del material bibliográfico donde se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: *Streptococcus pneumoniae* y sus variables *vaccine, epidemiology, safety and efficacy in vaccine, compliance vaccine*, entre otras.

Para la elección de los artículos se dio prioridad a aquellos que abarcaban el periodo de enero de 2019 a agosto de 2024. Se incluyeron artículos originales y revisiones relacionadas, así como consensos y documentos de opinión realizados por expertos en el tema; se hicieron búsquedas ascendentes y descendentes usando algunas de las referencias de los artículos seleccionados, en especial, en el análisis de estudios de seguimiento a largo plazo.

Se utilizaron artículos de importancia más antiguos, para marco de referencia o por ser la información más sólida disponible sobre el tema.

Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los motores de búsquedas PubMed, Google Scholar, EMBASE y Cochrane, así como de las bases bibliográficas científicas de la Escuela de Medicina de Harvard y de la Universidad de Oxford, y del Tecnológico de Monterrey.

En conjunto, el grupo de expertos participantes en la reunión presencial seleccionaron los aspectos relevantes y/o controvertidos elaborados en forma de preguntas para la integración crítica y sistemática de las recomendaciones presentadas en esta sesión, mismas que fueron revisadas en dos reuniones de trabajo virtual.

Durante la primera reunión de tipo presencial, se definió el alcance de los temas a analizar. En esta misma reunión, se establecieron las bases para la adopción y adaptación de recomendaciones de otros organismos o sociedades a incluir en las conclusiones del consenso. Se formaron mesas de trabajo con sus coordinadores y líderes de mesa.

La segunda fase se realizó a distancia entre los grupos participantes y los coordinadores del consenso. Terminada la fase de revisión crítica de la literatura, con los resultados y conclusiones obtenidas por cada grupo, se seleccionaron para análisis e inclusión un total de 67 artículos; los coordinadores del consenso redactaron el primer manuscrito, que posteriormente fue revisado por la totalidad del grupo. La validación del manuscrito fue llevada por dos especialistas con «expertise» reconocida del tema, quienes efectuaron una revisión independiente; sus observaciones y recomendaciones formaron parte de la reformulación necesaria y se integraron al documento final. Las conclusiones y recomendaciones se presentan con sus niveles de evidencia, y grado de recomendación de acuerdo con la *Tabla 1*.

## Preguntas

1. Evolución Epidemiológica y comportamiento actual de la carga de enfermedad neumocócica en México y Latinoamérica.
2. ¿Cuál ha sido el impacto de la vacunación contra neumococo en la resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* en México y Latinoamérica?
3. ¿Cuál es la importancia de la colonización nasofaríngea con serotipos de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora por *S. pneumoniae*?
4. ¿Existe evidencia en México y Latinoamérica que muestre modificación de la incidencia de

enfermedad neumocócica invasiva posterior a la inclusión de la vacuna conjugada 7 y 13 valente contra *S. pneumoniae*, en los programas nacionales de vacunación?

5. ¿Existe evidencia en México y Latinoamérica que muestre modificación de la incidencia de enfermedad neumocócica no invasiva (NAC, OMA) posterior a la inclusión de la vacuna conjugada 7 y 13 valente contra *S. pneumoniae*, en los programas nacionales de vacunación?
6. ¿Cuál es el perfil de seguridad e inmunogenicidad y correlación con los serotipos circulantes de las nuevas vacunas conjugadas contra neumococo PCV15 y PVC20?
7. Recomendaciones de esquema con las diferentes vacunas conjugadas contra neumococo (intercambiabilidad).
8. Impacto de los esquemas de vacuna conjugada contra neumococo. (3 + 1, 2 + 1, 3 + 0) ¿1 + 1 es válido?
9. Recomendaciones de vacuna contra neumococo en pacientes con inmunocompromiso y otros factores de riesgo para enfermedad neumocócica invasiva.
10. Recomendaciones de las vacunas conjugada contra neumococo en el adulto mayor.

## 1. Evolución epidemiológica y comportamiento actual de la carga de enfermedad neumocócica en México y Latinoamérica

En el año 2015, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estimó una incidencia de enfermedad por neumococo en 358 casos por 100,000 niños (301-441), causando entre 3,600 y 7,800 muertes en los países latinoamericanos revisados. De las muertes por neumococo, 81% se asociaron a neumonías y 12% a meningitis.<sup>1</sup>

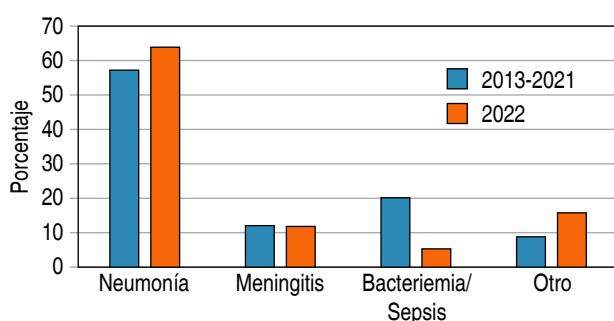
En México, en 2019, la Dirección General de Epidemiología (DGE) reportó 132,982 casos de neumonía y bronconeumonía con una tasa de incidencia de 105.6 por 100,000 habitantes. Los grupos de edad más afectados son los menores de cinco años y los mayores de 60 años que representan el 30% y 26% de los casos, respectivamente.<sup>7</sup> Referente a los aislamientos microbiológicos en México, del 2013 al 2022, el Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación (GIVEBPVac) obtuvo 1,488 aislamientos de neumococo en todas las edades, con un predominio en niños menores de

cinco años (38.97%). De esta población menor de cinco años, el 35.35% correspondió a enfermedad neumocócica invasiva y el 3.62% a enfermedades no invasivas, respecto al total de los casos. De estos aislamientos en 2019, el 60.3% corresponden a neumonía, 7.5% a meningitis, 22.9% bacteriemia y 9.3% otras entidades.<sup>8</sup>

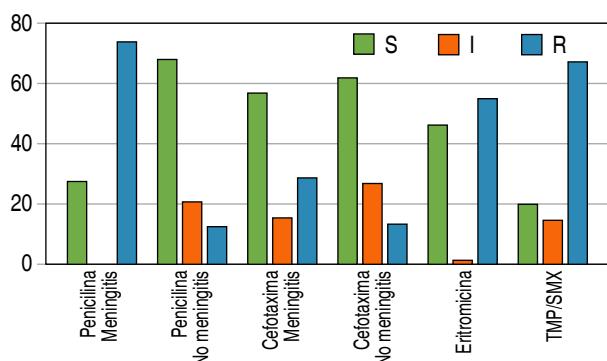
La *Figura 2* muestra la distribución de enfermedades causadas por *S. pneumoniae* en menores de cinco años en los Hospitales miembros del GIVEBPVac. Es importante señalar que, en el año 2021, por efecto de las medidas de contingencia secundarias a la pandemia de COVID-19, se disminuyeron los aislamientos microbiológicos siendo sólo 79 los reportados; y durante el año 2022 hubo un aumento en el número de casos de enfermedad neumocócica no invasiva en menores de cinco años.

*S. pneumoniae* es responsable de casos de bacteriemia oculta en lactantes menores de 23 meses. De igual manera, sigue siendo un agente etiológico que se identifica en meningitis comunitaria hasta en 85% de los casos.

Dentro de las enfermedades no invasiva producidas por *S. pneumoniae* se incluyen a la neumonía y a la otitis media aguda (OMA); se reporta como uno de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en una revisión sistemática publicada por Bardach y colaboradores de los casos de otitis media aguda en países latinoamericanos.<sup>9</sup> En México se registró una incidencia anual de OMA de 36,000 por cada 100,000 niños menores de cuatro años. Tomando en cuenta la incidencia acumulada en cinco años, se proyectó una incidencia de 10.5 millones de casos de OMA para una tasa de natalidad de 11.7 millones (89%)<sup>10</sup> que resulta muy similar a la incidencia reportada en los Estados Unidos y Europa.



**Figura 2:** Distribución de enfermedades por *S. pneumoniae* en hospitales miembros del GIVEBPVac en México en menores de cinco años (2013-2022).<sup>8</sup>



**Figura 3:** Susceptibilidad antimicrobiana de cepas aisladas de *S. pneumoniae* 2018-2022.<sup>8</sup>

TMP/SMX = trimetoprim/sulfametoxazol. S = sensible. I = intermedia. R = resistente.

La mortalidad en México por infecciones de vías respiratorias agudas en menores de cinco años al 2015 fue de 1,541 (tasa de 1.3 por 100,000 habitantes). Sin embargo, esta estadística no diferencia las neumonías por agente etiológico específico; por lo tanto, no se conoce actualmente la mortalidad de neumonía por neumococo en México.

## 2. ¿Cuál ha sido el impacto de la vacunación contra neumococo en la resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* en México y Latinoamérica?

El incremento de resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae* ha tenido repercusiones clínicas, condicionando fallas en el tratamiento en todo el espectro de la enfermedad. Esto tiene mayor impacto en infecciones invasivas graves como meningitis y bacteriemias.<sup>11</sup>

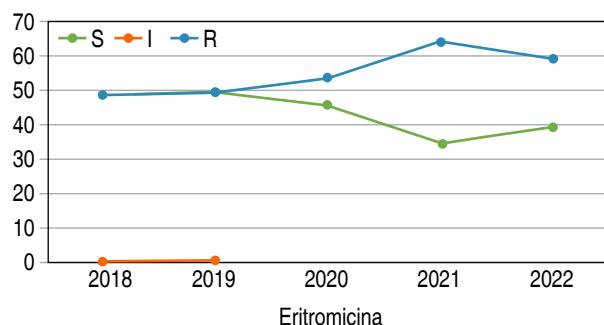
En la revisión sistemática de enfermedades invasivas por *S. pneumoniae* en Latinoamérica, realizada por Sandoval y colaboradores, la resistencia a la penicilina fue de 21.7% (IC95% 18.7-25.0, I2: 95.9); se observó una mayor resistencia entre el 2000 y 2004 con 35.8% (IC95% 1.2-24.5, I2: 94.8) con una disminución en el periodo de 2010 y 2014 con 5.9% (IC95% 1.2-24.5, I2: 94.8).<sup>12</sup>

En relación con la edad, la mayor resistencia se reportó en el grupo de 0 a cinco años, con un 32.1% (IC95% 28.2-36.4, I2: 87.7). Cuando se analizó por país, la mayor resistencia se observó en Puerto Rico con 49.7% (IC95% 42.4-57.0, I2: NA), seguido por México con 45.5% (IC95% 33.3-58.3, I2: 88.1) y Cuba con 44.7% (IC95% 35.5-54.3, I2), mientras Chile presenta la menor resistencia con 11.6% (IC95% 4.0-29.2, I2: 83.5).<sup>12</sup>

La resistencia a ceftriaxona/cefotaxima fue de 4.7% (IC95% 3.2-6.9, I2: 96.1) y, al igual que la penicilina, el grupo de edad con mayor resistencia fue el de 0 a cinco años con 9.7% (IC95% 5.9-15.6, I2: 96.9). La resistencia en casi todos los países de Latinoamérica es menor a 10%, excepto en México, donde alcanza hasta 17.3% (IC95% 9.5-29.4, I2: 84.6).<sup>12</sup> Los serotipos capsulares de *S. pneumoniae* que mostraron la mayor proporción de resistencia a la penicilina (como indicador de resistencia a los betalactámicos) fueron: 19A (23.8%), 23B (14.9%), 15B (8.9%), así como 19F, 23A, 24F y 35B con 4.9% cada uno.

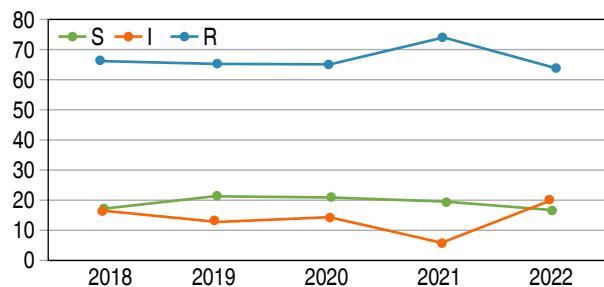
Posterior a la introducción de las vacunas conjugadas 7 valente, el incremento en la resistencia a penicilina se debió principalmente a la selección del complejo clonal 320 del serotipo 19A distribuido ampliamente en diversas partes del mundo.<sup>11-13</sup>

La susceptibilidad antimicrobiana en el 2022 se mantiene sin cambios significativos en comparación con los dos años anteriores. Es de resaltar la elevada resistencia a la eritromicina, lo que indica un uso muy importante de macrólidos, sobre todo durante la



**Figura 4:** Comparación del perfil de sensibilidad de *S. pneumoniae* a eritromicina del 2018-2022.<sup>8</sup>

S = sensible. I = intermedia. R = resistente.



**Figura 5:** Comparación del perfil de sensibilidad de *S. pneumoniae* a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) del 2018-2022 (GIVEBPVac).<sup>8</sup>

S = sensible. I = intermedia. R = resistente.

**Tabla 2: Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en México de 2017-2022 en niños menores de cinco años. Los serotipos 6C y 35B no están incluidos en las vacunas actuales.**

Serotipo <i>S. pneumoniae</i>	2017 N = 56	2018 N = 68	2019 N = 82	2020 N = 43	2021 N = 19	2022 N = 48
3	7	0	5	2.3	5.2	14.5
19A	30	22	28	28	15.7	29
23A/B	7	7	7	9	5.2	10
6C	0	10	3.6	4.6	10	0
10A	3.5	5.8	3.6	0	0	0
35B	3.5	10	11	7	21	4

pandemia por COVID-19, y del trimetoprim/sulfametoazol que continúa como el antimicrobiano con la resistencia más elevada en un 64.2% (*Figuras 3 a 5*).

El principal serotipo que ha evidenciado un incremento en la prevalencia y elevado nivel de resistencia antibiótica a nivel mundial es el serotipo 19A. Este aumentó en frecuencia es a raíz de la distribución globalizada de la vacuna PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) en países industrializados. A partir de estas evidencias, se han realizado estrategias de cambio en vacunación para la reducción de las enfermedades neumocócicas producidas por serotipos no incluidos en las vacunas que se aplican en cada región (PCV7, PVC10, PVC13), los serotipos llamados “de reemplazo” que sustituyen los serotipos vacunales en diversas regiones del mundo.<sup>8,14</sup>

La *Tabla 2* muestra los principales serotipos aislados en México entre los años 2017-2024.

#### *Recomendación del consenso*

Este consenso recomienda incrementar en México la vigilancia estrecha del comportamiento epidemiológico de los principales serotipos involucrados en la enfermedad neumocócica, con énfasis particular en el serotipo 19A y sus clonas de resistencia, así como en los serotipos 23A y 35B además de los serotipos emergentes o de reemplazo (**Grado de recomendación 1A**).

### 3. ¿Cuál es la importancia de la colonización nasofaríngea con serotipos de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora por *S. pneumoniae*?

La enfermedad por neumococo está precedida por un periodo de colonización nasofaríngea con duración

variable. El llamado «estado de portador» es importante para fines clínicos, terapéuticos, epidemiológicos y de salud preventiva. Diversos factores, incluyendo la vacunación, han hecho de la colonización nasofaríngea por neumococo un proceso dinámico y fluctuante en cuanto a prevalencia de serotipos.<sup>15</sup>

*S. pneumoniae* forma parte de la microbiota en la faringe y nasofaringe de sujetos sanos. La frecuencia de portadores se ha reportado en forma muy variable, con intervalos entre 3 y 85%. La colonización inicia desde la etapa neonatal y la proporción de portadores disminuye en forma inversamente proporcional a la edad. Esta colonización nasofaríngea juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad.<sup>16</sup>

A lo largo del tiempo, los resultados han variados en los estudios realizados en México. Los serotipos vacunales que se reportan con mayor frecuencia son 3 y 19A, mientras los no vacunales son 10 A, 15C y 33.<sup>17</sup> La *Tabla 3* muestra el resumen de algunos ellos.

Cuando se comparan con otros grupos de edad, los menores de seis meses tienen un riesgo relativo (RR) de 1.5 para ser portadores nasofaríngeos y hasta 75% de los menores de dos años, estos tienen un riesgo mayor de colonizarse con cepas resistentes a penicilina en contraste con grupos de más edad como los de cinco años ( $p = 0.02$ ).<sup>17</sup>

En México, se incluyó la vacuna conjugada 7 valente (PCV7) en el año 2007 como parte del programa nacional de vacunación. Dos años después de su introducción, Espinosa de los Monteros y colaboradores reportaron una colonización de 35 y 39% en menores de seis meses y seis a 11 meses, previo a recibir su primera dosis de la vacuna; las cifras disminuyeron después de concluir el esquema de vacunación, y dependiendo del número de dosis de vacunas que recibieron de acuerdo con la edad de su primera dosis 3 + 1 en menores de seis meses o

2 + 1 en niños de 6-11 meses, al 26 y 21%, respectivamente. Este estudio encontró una tendencia a la disminución de colonización de serotipos incluidos en la vacuna, así como incremento de hasta tres veces el valor inicial para los serotipos no incluidos en esta inmunización.<sup>18</sup>

La era postvacunal ha traído consigo un fenómeno de reemplazo en los portadores de serotipos vacunales de *Streptococcus pneumoniae* por serotipos no vacunales. Esto ha ocasionado una transición etiológica caracterizada por el aumento en la colonización nasofaríngea de serotipos no vacunales que causan enfermedad invasiva. En respuesta a este fenómeno, se incluyeron los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F, 9B y 19A a la vacuna conjugada 13 valente (PCV13). Tras su introducción, se ha logrado reducir el impacto de serotipos altamente virulentos.<sup>16,17,19</sup>

#### *Recomendación del consenso*

El estado de portador nasofaríngeo de neumococo se considera un prerrequisito para el desarrollo de enfermedad neumocócica no invasiva e invasiva; el monitoreo de los cambios de portador nasofaríngeo después de introducción de PCV13 ha sido de gran importancia para la evaluación de la efectividad de las vacunas.

Hasta el momento de este consenso, no existen nuevas evidencias en nuestro país respecto a lo reportado en el consenso 2018, en relación con el estado de colonización nasofaríngea de niños mexicanos después de continuar el esquema de inmunización nacional con PCV13,<sup>3</sup> tampoco se encontró evidencia de este seguimiento en los países después de la introducción de PCV15 y PCV20.<sup>20</sup>

Por lo que se considera necesario realizar los esfuerzos correspondientes para continuar y obtener esta información referente a colonización nasofaríngea actual (**Grado de recomendación 1B**).

#### **4. ¿Existe evidencia en México y Latinoamérica que muestre modificación de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva posterior a la inclusión de las vacunas conjugadas contra *S. pneumoniae*, en los programas nacionales de vacunación?**

Las infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* (ENI) cuya característica principal es el aislamiento de la bacteria de sitios habitualmente estériles; su presentación es principalmente en niños menores de cinco años, adultos mayores de 65 años y en personas con factores de riesgo como inmunocompromiso, entre otros, siendo las vacunas conjugadas contra el *S. pneumoniae*, la principal herramienta inmunoprofiláctica disponible para la disminución de su presentación. La información más importante sobre la efectividad de las vacunas conjugadas está en función de la disminución de la mortalidad, la menor presentación de enfermedad invasora e incluso en algunos casos la disminución de la enfermedad no invasora.

El 75% de los casos de ENI y el 83% de meningitis neumocócica ocurren en pacientes menores de dos años. Sin embargo, la edad de presentación, la diversidad de estrategias de vacunación entre países, así como las distintas formas de realizar la vigilancia epidemiológica y los reportes de éstos, hacen que dicha información sea diversa.

**Tabla 3: Estudios de colonización nasofaríngea por neumococo realizados en México.**

Autor	Periodo de estudio	Diseño	Edad	Muestra	Serotipos
Gómez-Barreto Solórzano Santos	1997-1999 2002	Transversal Transversal	NR < 5 años	73 2,777	19F, 6A y 6B 23F, 35, 19F, 11A y 15A
Reyna Espinosa de los Monteros	2006 2002-2004	Transversal Cohorte prospectiva	< 5 años < 2 años	498 183	11B 19F, 23F, 6B, 15, 34 y 19F
Espinosa de los Monteros-Pérez	2009-2010	Transversal	> 50 años	236	19A, 6A, 6B y 11A

NR = no reportada.

Modificado de Brizuela M, et al.<sup>17</sup>

En el 2015, La OMS estimó que de 5.83 millones de muertes en menores de cinco años, 294,000 eran causadas por infecciones por neumococo (5%). A partir del año 2000, se inició la aplicación de vacunas conjugadas contra neumococo de manera global; previo a esto, la incidencia mundial de la enfermedad invasora por neumococo en menores de dos años era de 44.4/100,000 por año en Europa y de 167/100,000 por año en USA.<sup>21-23</sup> Después de la implementación de los programas de vacunación con vacuna conjugadas neumocócicas, inicialmente la de siete serotipos y seguidas por las vacunas 10 y 13 serotipos, se ha logrado reducir la mortalidad global relacionada a ENI en más del 50% en menores de cinco años entre 2000 y 2015. En los 10 años posteriores a la introducción de la vacuna 13 valente, se estima que se han evitado 175 millones de casos de enfermedad neumocócica y más de 620,000 muertes asociadas en menores de cinco años. A pesar de esta disminución de mortalidad y casos a nivel global, persisten casos relacionados con serotipos no incluidos en las vacunas 10 y 13 valentes, ocupando actualmente el 40% de los reportes de ENI a nivel mundial.<sup>24</sup>

En México, de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, se reporta que desde el 2014 la enfermedad invasiva por neumococo (ENI), tuvo una incidencia de 0.03/100,000 habitantes, siendo el grupo de menores de un año el de mayor incidencia con 0.14/100,000 habitantes. En los años 2015 a 2022, se reportaron cifras similares oscilando tasas de incidencia entre 0.01-0.04/100,000 habitantes por año; sin embargo, la incidencia en menores de un año varía de 0.00-0.14/100,000 habitantes por año y en el año 2022 se presentó un aumento hasta 0.33/100,000 habitantes por año, incremento que se observó también en los pacientes mayores de 65 años hasta 0.21/100,000 habitantes por año. Estas cifras tan altas nunca se habían observado desde el inicio del reporte de los casos de ENI en México. Es importante mencionar que las coberturas vacunales en todos estos años fueron a la baja, documentándose niveles de cobertura para vacuna de neumococo del 84-88% en los últimos años.<sup>25</sup>

En relación con los casos de meningitis, en México no se reportan por separado los casos de meningitis neumocócica versus otras etiologías, por lo que no se encontraron datos oficiales que nos permitan conocer de manera exacta la mortalidad relacionada a infecciones por neumococo a nivel del sistema nervioso central.

Algunos esfuerzos grupales, reflejados en publicaciones científicas, han mostrado que en países de Latinoamérica y el Caribe se presentan alrededor de 12,000 a 28,000 muertes relacionadas a infecciones por neumococo, 182,000 hospitalizaciones y hasta 1.4 millones de consultas anuales como lo fue en el año 2009.<sup>25,26</sup>

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría por Macias Parra y colaboradores, tuvo como objetivo comparar la epidemiología de la meningitis bacteriana (MB) antes y después de la vacunación contra neumococo y *Haemophilus influenzae B*, buscando identificar posibles factores de riesgo asociados con la mortalidad y otros desenlaces. Este estudio retrospectivo de revisión de expedientes y registros microbiológicos de niños (un mes-18 años) con diagnóstico de egreso de MB de 1990 al 2018, comparó la epidemiología, los patógenos y los desenlaces antes y después de introducir las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y neumococo al esquema de vacunación nacional. En el periodo de 28 años, se incluyeron 226 casos con MB 55.8% (1990-1999), 27.4% (2000-2008) y 16.8% (2009-2018) ( $p = 0.0001$ ). El patógeno más frecuente fue Hib, documentado en 39% de los casos. Este grupo reporta una reducción de las complicaciones neurológicas tras la introducción de la vacuna conjugada contra Hib (59 versus 39%,  $p = 0.003$ ) y de las secuelas tras la vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (43 versus 35%,  $p = 0.05$ ). Los factores de riesgo independientes asociados a mortalidad fueron: el coma (OR): 15 [2.9-78], el sangrado intracerebral (OR: 3.5 [1.4-12]) y la meningitis neumocócica (OR: 9.4 [2.2-39]). Este estudio concluyó que, con la introducción de las vacunas conjugadas contra Hib y neumococo al esquema universal de vacunación, hubo una reducción de los casos de meningitis bacteriana, por ambos microorganismos con la consecuente reducción de las complicaciones y secuelas.<sup>27</sup>

El Grupo Asesor Técnico en enfermedades prevenibles por vacunación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomendó, en el año 2011, la introducción de vacunas conjugadas contra neumococo en los Programas Nacionales de Inmunización de los países de la región de las Américas.<sup>28</sup>

La efectividad de las vacunas conjugadas contra neumococo se reportó en varios estudios de países de Latinoamérica, encontrando, en un metaanálisis, los datos con las vacunas PCV10 como PCV13,

principalmente de esquemas 2 + 1 y 3 + 1, aplicadas en menores de dos años. Los países que presentan dichos reportes son Argentina, Brasil, Chile, Nicaragua, Perú y Uruguay de los años 2014 a 2016.<sup>29</sup>

En relación con esta efectividad de las vacunas conjugadas de neumococo para prevenir neumonía por clínica, varía de 7.4 a 49.3%; neumonía confirmada por radiografía del 8.8 al 84.6%. Al considerar la edad, se encontró mayor efectividad en menores de 24 meses (8.8-78.9%) en comparación con mayores de esta edad (1.6-53.3%). La disminución de muertes por neumonía neumocócica con el uso de PCV10 fue de 39% comparada con 33% con la vacuna PCV13.<sup>29</sup>

Cuando se evaluó la efectividad de las vacunas conjugadas para meningitis, ésta varió desde 13.3 a 87.7%, siendo mejor en menores de 12 meses (37-63%) que en los niños de 24-36 meses (13%); sin embargo, la efectividad en general es mejor en menores de 24 meses oscilando entre 48-60%. La mortalidad asociada a meningitis se previene entre 65-77% en menores de 12 meses en comparación con los niños de 12-23 meses en quienes se previene el 57-68% de las muertes por meningitis neumocócicas.<sup>29</sup>

Finalmente, la incidencia de ENI en América Latina osciló entre 3.9-68.7/100,000 en los países y el tiempo estudiado. Cuando se evaluó la efectividad de las vacunas conjugadas en dichos países se encontró que variaba de 14.7 a 66%. Cuando se evaluó la efectividad en relación con los serotipos específicos de las vacunas se encontró que fue alrededor del 65%.<sup>29</sup>

#### *Recomendación del consenso*

Hasta el momento, existe poca evidencia mexicana y latinoamericana en la literatura que nos permita analizar el impacto preciso de la vacuna PCV13; sin embargo, es evidente la importancia de esta inmunoprevención de la reducción de la carga de enfermedad por neumococo. Por lo que este consenso recomienda continuar el desarrollo de vigilancia e investigación en este rubro en nuestra nación y en los países latinoamericanos para mejorar la precisión (**Grado de recomendación 1B**) y se incrementen los esfuerzos por alcanzar y mantener los niveles adecuados de cobertura vacunal contra *Streptococcus pneumoniae* de acuerdo a las políticas de salud en México y otros países de Latinoamérica (**Grado de recomendación 1A**).

#### **5. ¿Existe evidencia en México y Latinoamérica que muestre modificación de la incidencia de enfermedad neumocócica no invasiva (NAC, OMA) posterior a la inclusión de las vacunas conjugadas contra *S. pneumoniae*, en los programas nacionales de vacunación?**

Las infecciones neumocócicas no invasivas principalmente la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la otitis media aguda (OMA) representan una importante carga de la enfermedad en la edad pediátrica sobre todo en países de bajo y mediano ingreso. Tanto la NAC como la OMA forman parte de las patologías con mayor número de visitas a los servicios de urgencias, así como de uso importante de antibióticos en la infancia. La etiología viral sigue siendo la principal causa de NAC, pero en cuanto a la neumonía bacteriana *Streptococcus pneumoniae* ocupa el primer lugar,<sup>30</sup> sobre todo en los extremos de la vida, de igual forma es una de las principales causa de OMA; y aunque se cuenta con pocos estudios en nuestro medio que nos demuestren con exactitud el papel actual del neumococo en estas patologías, hay evidencia del positivo impacto en su incidencia posterior a la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas (PCV) en la infancia, principalmente en menores de cinco años.<sup>31</sup>

Cuando revisamos las neumonías y bronconeumonías en México, en el 2005 (el año previo a iniciar la vacunación masiva contra neumococo) la incidencia general fue de 162/100,000 habitantes siendo los grupos de mayor incidencia los menores de un año (1,887/100,000), de uno a cuatro años (531/100,000) y los mayores de 65 (509/100,000). Para el 2012, año en que se inicia la introducción de las vacunas 10 y 13 valente en México, se evidencia una reducción de la tasa de incidencia de neumonías en un 22% global; con mayor efectividad en los menores de un año, reduciendo la incidencia de neumonía en 44%, y en niños de cuatro años en 37%. Un efecto más modesto fue observado en adultos de 60-64 y mayores de 65 años (15 y 11%, respectivamente); es importante mencionar que, en México, en este grupo etario la vacuna de uso oficial es la vacuna polisacárida 23 valente.

Después de 10 años de uso de vacuna 13 valente (PCV13), en el año 2022, se observa una disminución de la incidencia de neumonía en un 30% a todas las edades, siendo el principal efecto en menores de un año 52% seguido de mayores de 65 en 37%, y de los grupos y de uno a cuatro y de 60 a 64 en 35 y 37%,

respectivamente. Cabe mencionar que los números de neumonías en México habían seguido un patrón a la baja hasta el 2019 cuando aumentaron los casos en menores de cinco años para luego bajar durante la pandemia y nuevamente subir en 2022.<sup>25</sup>

En Brasil, después de la introducción de la PCV se reporta una reducción en la tasa de hospitalización por neumonías desde 7 hasta 26%, variando por grupo de edad y centro hospitalario; de igual forma, una caída en mortalidad por neumonía del 10 al 28%. En cuanto a OMA, se reportó una reducción del 43% en menores de dos años.<sup>32</sup>

En México, Chacón y colaboradores, en un estudio de vigilancia activa por 12 años de empiemas pleurales confirmados con cultivo y/o PCR, mostró que la cobertura con PCV13 disminuyó en un 81% los empiemas pleurales por serotipos de neumococo incluidos en PCV13, redujo 56% la incidencia de empiemas por todos los serotipos de neumococo, pero observando un incremento importante de empiemas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en este periodo.<sup>33</sup>

### Otis media aguda (OMA)

En el año 2011, Macias Parra y asociados realizaron un estudio epidemiológico prospectivo, multicéntrico y basado en la realización de timpanocentesis de niños mexicanos de tres meses a menos de cinco años con diagnóstico de otitis media aguda; encontraron que el 50% de los episodios se dieron en niños que habían recibido al menos una dosis de PCV7. El estudio mostró 64% de positividad de las muestras para patógenos bacterianos. *H. influenzae* y *S. pneumoniae* fueron las principales causas de OMA bacteriana, detectadas en 34 y 29% de los episodios de OMA, respectivamente. Los principales serotipos de *S. pneumoniae* aislados con mayor frecuencia fueron 19A, 19F y 23F. Todos los aislamientos de *H. influenzae* se identificaron como no tipificables. Sólo 64% de los aislados de *S. pneumoniae* fueron susceptibles a la penicilina, mientras que 97% fueron susceptibles a la amoxicilina/clavulanato.<sup>31</sup>

En 2018, Pichichero y colaboradores presentan los resultados de un estudio prospectivo, observacional longitudinal en niños sanos atendidos de forma ambulatoria en una consulta pediátrica privada en Rochester, Nueva York, USA. Este estudio incluyó niños de hasta 30 meses que habían recibido la serie primaria completa de PCV13, y fueron seguidos hasta los 36 meses para identificar episodios de otitis media

aguda, en quienes se realizó timpanocentesis para cultivo e identificación para los serotipos vacunales de PCV7 y PCV13. El resultado primario buscado fue la eficacia de la PCV13 para prevenir la otitis media aguda causada por neumococos que expresan los seis serotipos capsulares no incluidos en la PCV7 (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A).

Este grupo encontró que 53 (24%) de 223 muestras de la cohorte de vacunados con PCV13, dieron cultivo positivo para *S pneumoniae*, en comparación con 89 (31%) de 284 muestras en la cohorte PCV7 ( $p = 0.06$ ). Cuatro (8%) de 53 muestras en la cohorte de PCV13 contenían neumococos que expresaban uno de los serotipos capsulares de PCV13 adicionales, en comparación con 46 (52%) de 89 muestras en la cohorte de PCV7, lo que arroja una reducción relativa de 86% (IC95%: 61 –94,  $p = 0.0010$ ), encontrando mayor reducción en el serotipo 19A (dos [4%] en la cohorte de PCV13 frente a 46 [52%] en la cohorte de PCV7), concluyendo que la vacunación con PCV13 previene la otitis media aguda causada por *S. pneumoniae* que expresa los serotipos incluidos en la vacuna.<sup>34</sup>

En 2021, Dagan y asociados publican los resultados de un estudio de casos y controles anidado a una cohorte de un programa de vigilancia epidemiológica activa, prospectivo y poblacional en curso en Israel, realizando un análisis del período de octubre de 2009 y julio de 2013 y evalúa la eficacia de la vacuna (VE) de PCV7 y PCV13 contra los serotipos incluidos en la vacuna recuperados por cultivo de otitis media (VT-OM). El estudio comparó 223 episodios de VT-OM que cumplieron criterios de inclusión para el análisis final; tanto la PCV7 como la PCV13 fueron efectivas después de dos o más dosis en niños de 12 a 35 meses para la disminución de serotipos vacunales. También realizaron un subanálisis separado para PCV13 VE contra el serotipo 3, donde después de dos o más dosis de PCV13, se alcanzó una efectividad puntual de >80% para los grupos de edad de cinco a 11 meses y de cinco a 35 meses. Este grupo de investigadores concluye que ambas vacunas son efectivas para la prevención de otitis media por sus serotipos incluidos.<sup>35</sup>

Otro estudio realizado con el objetivo de describir la causa etiológica en la ruptura espontánea de la membrana timpánica asociada a otitis media (OM) y a ocho años después de la implementación de la PCV13, fue el presentado por Levy y asociados quienes desarrollaron un estudio en niños con OM con toma de cultivo del líquido del oído medio asociado

a derrame y perforación. Reportan que de un total de 470 niños con ruptura espontánea, no se aisló ningún otopatógeno en 251 (53.4% [IC95% 48.8-58.0%]; y en 219 pacientes se identificó al menos un microorganismo otopatógeno, siendo *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT) el principal otopatógeno aislado con 106 casos (48.4% [IC95% 41.6-55.2%]), seguido de *Streptococcus pyogenes* con 76 aislamientos (34.7 % [IC95% 28.4-41.4%]) y *Streptococcus pneumoniae* (Sp) en tercer lugar con 61 aislamientos (27.9% [IC95% 22.0-34.3%]). HiNT fue el otro patógeno más frecuente en lactantes y niños pequeños (53.1%), mientras que el principal otopatógeno en niños mayores fue *Streptococcus pyogenes* (52.3%). Cuando se aisló *S pneumoniae*, los serotipos PCV13 representaron el 32.1% de los casos, siendo el serotipo 3 el principal (16.1%).<sup>36</sup>

Una revisión sistemática realizada por Marra y colaboradores en el 2022, para conocer la efectividad de las PCV en la prevención de la otitis media aguda mostró que de 48/2,112 estudios que cumplieron criterios de elegibilidad, encontró que la eficacia vacunal (EV) para prevenir la otitis media aguda varió según el tipo de vacuna. En niños menores de 24 meses, la EV osciló entre 8 y 42.7% (PCV7), entre 5.6 y 84% (PCV10) y entre 2.2 y 68% (PCV13). En niños menores de 60 meses, la EV osciló entre 13.2 y 39% para la PCV7, entre 11 y 39% para la PCV10 y entre 39 y 41% para PCV13.<sup>37</sup>

Otra revisión sistemática y metaanálisis publicada por Wannarong en el año 2023 con el objetivo de evaluar el efecto de la vacuna neumocócica conjugada (PCV) hacia la prevención del manejo quirúrgico y las complicaciones de la otitis media, menciona que la eficacia vacunal (EV) y sus intervalo de confianza al 95% (IC95%) encontrada la categorizaron en seis resultados: inserción de tubo de timpanostomía, otitis media con derrame, mastoiditis, perforación espontánea de la membrana timpánica, otitis media aguda (OMA) recurrente y OMA grave. El metaanálisis demostró que la PCV fue significativamente más eficaz para reducir la tasa de inserción de tubo de timpanostomía (EV, 22.2%; IC95%, 14.6-29.8) y OMA recurrente (EV 10.06%; IC95%, 7.46-12.65) en comparación con el grupo de control. El análisis cualitativo reveló que la PCV tuvo eficacia en la prevención de la otitis media aguda grave y la perforación espontánea de la membrana timpánica, pero el efecto sobre la mastoiditis siguió sin estar claro.<sup>38</sup>

En este último rubro de las mastoiditis, a pesar que la evidencia del impacto de la vacunación contra

neumococo es escasa en México, sobre el beneficio potencial que la vacuna PCV13 pueda tener sobre esta patología, el reporte de Chacón y Lopatinsky, en un estudio de vigilancia activa por 15 años, identificó 21 casos de otomastoiditis, con una recuperación de 90.5% de patógenos bacterianos en los cultivos transquirúrgicos, y donde *Streptococcus pneumoniae* fue la principal causa con 15 casos (79%). Esta vigilancia mostró que, después de la introducción de PCV13, la EV encontrada fue del 68%, con solo un caso de otomastoiditis neumocócica en los últimos dos años del reporte.<sup>39</sup>

### Recomendaciones del consenso

La evidencia internacional es clara y contundente en demostrar que, posterior a la introducción de la vacuna conjugada y su sostén en los programas de vacunación, existe una disminución significativa en los casos de neumonía comunitaria (**Grado de recomendación 1A**).

En México, la evidencia indirecta observada con la caída sostenida de los casos de neumonía comunitaria (sin etiología corroborada) observada posterior a la inclusión en el esquema universal de vacunación de las vacunas PCV7 y PCV13, nos permite soportar el impacto benéfico que esta política de salud ha generado, pero se insiste que se requiere recuperar los niveles de cobertura vacunal disminuidos en los últimos años y mejorar la vigilancia epidemiológica con la búsqueda del diagnóstico etiológico en este rubro de las neumonías comunitaria (**Grado de recomendación 1B**).

Los nuevos resultados revisados confirman con mayor nivel de evidencia un efecto significativo de la vacunación antineumocócica en la disminución de la otitis media aguda en niños menores de cinco años en varios países, así como la posibilidad de disminuir el uso tubos de ventilación timpánica y la reducción de complicaciones asociadas, lo que respalda el valor para la salud pública de mantener niveles de cobertura óptimos de las PCV en los programas nacionales de inmunización (**Grado de recomendación 1A**)

*S. pneumoniae* deben representar un objetivo importante para las estrategias de vacunación destinadas a reducir las neumonías y otitis media aguda en niños mexicanos (**Grado de recomendación 1A**).

Este consenso recomienda aplicar y mantener las coberturas vacunales en el esquema de vacunación con las PCV vigentes y recomendadas de acuerdo

a la evidencia científica actualizada (**Grado de recomendación 1A**).

## 6. Perfil de seguridad e inmunogenicidad y su correlación con los serotipos circulantes de las nuevas vacunas conjugadas contra neumococo PCV15 y PVC20

El impacto de las vacunas neumocócicas ha avanzado con los años. La OMS ha definido los siguientes criterios serológicos de protección conjunta para todos los serotipos frente a enfermedad neumocócica invasiva: un título  $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$  de anticuerpos IgG frente al polisacárido capsular del neumococo y una actividad opsonofagocítica del suero  $\geq 1/8$  un mes después de la primovacunación.<sup>14</sup>

Después de dos dosis de cualquiera de las vacunas neumocócicas conjugadas, la mayoría de los lactantes alcanza concentraciones de anticuerpos antipolisacáridos  $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$  para todos los serotipos, con excepción del 6B y del 23F, que no logran alcanzar el nivel protector en 20-45% de los casos. Con todo, el nivel protector global  $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$  puede no reflejar el grado de protección frente a cada uno de los serotipos individuales. Así, para los serotipos 1, 3, 7F, 19A y 19F es más alto en particular para el serotipo 3, mientras que para los serotipos 6A, 6B, 18C y 23F es menor.

Respecto a la inmunogenicidad, la PCV20 generó una respuesta inmune fuerte a todos los 20 serotipos, la respuesta de IgG también fue fuerte y similar a la PCV13 después de la tercera dosis. La distribución para los serotipos contenidos en las PCV13 y PCV20 fueron similares; sin embargo, las concentraciones para los siete serotipos adicionales en la PCV20 fueron sustancialmente más elevados.

Con PCV20, Korbal observó que, un mes después de la segunda dosis, 16/20 serotipos de la vacuna cumplían los criterios de No Inferioridad para  $\geq 1$  de dos objetivos primarios de inmunogenicidad; y un mes después de la tercera dosis, 19/20 serotipos de la vacuna cumplieron los requisitos estadísticos para el objetivo primario de inmunogenicidad que compara la concentración media geométrica (GMC) de IgG después de PCV20 con aquellas después de PCV13.<sup>40</sup>

Las reacciones locales y sistémicas se presentan con una frecuencia similar con PCV13 y PCV20 y las más comunes fueron de leves a moderadas. De las reacciones locales, la más común fue reacción en el sitio de aplicación y el enrojecimiento. La reacción

sistémica más frecuente fue irritabilidad y somnolencia; la fiebre se presentó en porcentajes similares tanto en PCV13 y PCV20 en las tres dosis, siendo la tercera dosis en la que más se registró 24.3% en PCV13 y 23.7 en PCV20. Los eventos adversos observados fueron similares con ambas vacunas y estuvieron relacionados con la condición médica y el grupo de edad; incluyeron infección respiratoria, nasofaringitis y conjuntivitis, y fueron reportados en porcentaje bajo, 5.7% con PCV20 y 6.6% con PCV13. Las crisis convulsivas se reportaron en uno y dos participantes, respectivamente, y no se consideraron relacionados con la aplicación de la vacuna.

Su perfil de seguridad fue similar al observado para la vacuna PCV13 y presenta una fuerte respuesta inmune para los 20 serotipos incluidos. Las reacciones locales y sistémicas fueron similares con ambas vacunas PCV13 y PCV20, y en su gran mayoría fueron leves a moderadas.<sup>40</sup>

A medida que se incorporan nuevos serotipos neumocócicos conjugados a una proteína, la inmunogenicidad de cada uno de ellos disminuye, lo que se ha convertido en un reto para las compañías manufactureras. Esto se refleja en que los títulos de anticuerpos antipolisacáridos que se obtienen con la PCV15 y la PCV20 son menores que con la vacunación con PCV13, con la única excepción del serotipo 3, que presenta mayor respuesta con la PCV15, que en los observados con la PCV13. Aunque no se encontraron estudios que comparan los títulos de anticuerpos con la PCV15 y la PCV20, los datos de ambas en comparación con la PCV13 arrojan una mayor inmunogenicidad de este serotipo que los obtenidos con la PCV13.

### Recomendaciones del consenso

El perfil de seguridad e inmunogenicidad de las vacunas PCV15 y PCV20 es comparable con el de PCV13. Las vacunas de múltiples serotipos no sólo reducen los casos de ENI, también las complicaciones que pueden llevar a la muerte como la neumonía; sin embargo, los serotipos 3, 19A y 19F siguen siendo responsables de casi una cuarta parte de las ENI en niños. No sólo se necesita integrar una vacuna con un incremento en serotipos, se requiere tener altas coberturas vacunales y vigilancia basada en laboratorio que alerte de la circulación de serotipos vacunales y no vacunales, para establecer las estrategias adecuadas de vacunación contra neumococo (**Grado de recomendación 1A**).

## 7. Recomendaciones de esquema con las diferentes vacunas conjugadas contra neumococo (intercambiabilidad)

El número limitado de estudios que evalúan específicamente la intercambiabilidad entre vacunas conjugadas, la heterogeneidad de puntos de corte y el riesgo de sesgo hacen que la información sea limitada.<sup>41</sup>

Estas limitaciones han sido reconocidas en instituciones de salud pública como la OMS, que recomienda completar los esquemas de vacunación con la misma vacuna que se inició esquema y de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes. Sin embargo, en diversos países y regiones han implementado el cambio entre las vacunas PCV, tomando en cuenta la epidemiología y condiciones programáticas.<sup>42,43</sup>

Con el advenimiento de la vacuna 15 y 20 valente, es necesario asegurar que pueda existir evidencia real sobre su posible intercambiabilidad en pacientes que han recibido esquema primario con vacunas de menor valencia como la PCV13.

La vacuna PCV15 incluye los mismos serotipos que PCV13 más dos adicionales (22F y 33F).

Los estudios NEUMO-DIRECTION y (PNEU-PED-EU-2), que se trataron de ensayos clínicos fase II y III, evidenciaron que las respuestas inmunológicas a PCV15 no mostraron inferioridad a las de PCV13.<sup>44,45</sup>

Estos estudios sugieren que la administración secuencial o intercambiable de estas vacunas produce niveles de anticuerpos protectores similares, con efectos adversos locales y sistémicos similares en frecuencia e intensidad, lo que permitiría que, en caso de necesidad, las series de vacunación pueden completarse con cualquiera de las dos vacunas sin comprometer la inmunogenicidad.

En relación con la vacuna PCV20 que incluye los serotipos presentes en PCV13 y PCV15, además de los serotipos 10A, 15B, 8, 11A, 12F. La experiencia del mundo real con PCV20 en la práctica clínica aún está limitada a los pocos países que la han adoptado como los Estados Unidos de América,<sup>42</sup> pero los ensayos clínicos han proporcionado información valiosa sobre su potencial intercambiabilidad. El estudio fase I y II de Shelly Senders y colaboradores encontró una adecuada seguridad e inmunogenicidad de PCV20 tanto en participantes previamente no vacunados como en aquellos que han recibido series parciales o completas de PCV13 o PCV15.<sup>46</sup>

Por otra parte, las respuestas de anticuerpos a los serotipos adicionales en PCV20 (en comparación con PCV13 y PCV15) son comparables a las observadas en individuos que reciben series completas de estas vacunas individualmente. Los estudios fase II y fase III entre la vacuna de 15 serotipos y 20 serotipos reportan títulos adecuados de anticuerpos, aunque los reportes cara a cara entre PCV20/PCV13 y PCV15/PCV13 demuestran una menor elevación de títulos de anticuerpos en comparación a la vacuna 13 valente. Los estudios con PCV20 han demostrado menores títulos de anticuerpos frente al serotipo 3 en comparación de PCV15. Esto sugiere que PCV20 puede ser utilizado para completar esquemas de vacunación iniciados con PCV13 o PCV15.<sup>40</sup>

Estos resultados mostraron que la administración de una cuarta dosis de PCV20 después de una serie primaria de PCV13 o PCV15 es segura y generó respuestas inmunológicas robustas contra todos los serotipos incluidos.

Las guías del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) sugieren que pueden aplicarse a los niños, dependiendo del caso, vacuna de 15 o de 20 serotipos.

Los comités asesores de vacunación de otros países recomiendan la vacunación sistemática de todos los niños frente al neumococo con las nuevas vacunas de valencia ampliada, PCV15 o PCV20 ACIP, Asociación Española de Pediatría (AEP).<sup>47,48</sup>

Los lineamientos técnicos para su utilización ya han sido establecidos en países latinoamericanos como Argentina.<sup>49</sup>

### Recomendaciones del consenso

Este consenso se apega a la recomendación de la OMS que establece que los calendarios de vacunación se completan con el mismo tipo de vacuna con que se inició (**Grado de recomendación 1A**).

Mientras sólo esté disponible la PCV13 deberá continuar su aplicación con el esquema recomendado.

Los modelos de intercambiabilidad aplican en caso de que una serie primaria sea iniciada con la vacuna PCV13 y si ya se encuentre aceptada y disponible las PCV15 o PVC20 para utilizarse como refuerzo o para completar esquemas de vacunación. La intercambiabilidad, si es necesaria, deberá ser realizada siempre en este sentido ascendente: de PCV13 a PCV20 o PCV15 en caso necesario por no disponibilidad (**Grado de recomendación 1B**).

## 8 ¿Cuál ha sido el impacto en la reducción de la enfermedad neumocócica invasora y en neumonías en los países que usan esquemas 3 + 1, 2 + 1, 3 + 0?

Las vacunas neumocócicas conjugadas en su momento fueron probadas con un esquema de primo vacunación de tres dosis a los dos, cuatro y seis meses y un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad; sin embargo, debido al costo, durante su primera década de uso se probaron esquemas alternativos, sobre todo el esquema de inmunizaciones como esquema primario y el refuerzo a los 12-15 meses de edad.

Un metaanálisis evaluó el efecto de los esquemas en la reducción de la ENI; en forma general, el esquema 2 + 1 tuvo una efectividad similar a la del 3 + 1, el tamaño del efecto dependió del tiempo que llevaba implementado el programa de vacunación universal.<sup>50</sup>

Otra revisión sistemática de la literatura encontró una reducción similar de neumonías con confirmación radiológica entre los esquemas 2 + 1 y 3 + 1; sin embargo, hubo una gran heterogeneidad que no permitió hacer metaanálisis.<sup>51</sup>

Uruguay introdujo la PCV7 en 2008 y cambio a PCV13 en 2010. Usó un esquema 2 + 1, comparó la tasa de ENI en los períodos 2003-2007 versus 2008-2012; reportaron una reducción de la tasa incidencia de ENI de 68.7 a 29.6 en menores de dos años y de 23.82 a 10.93 en niños de dos a cuatro años, la mayor reducción se observó para los serotipos incluidos en la PCV7 (TI 23.99 a 3.13 en < 2 años y 6.97 a 1.73 en niños de dos a cuatro años), la reducción de los serotipos de PCV13 fue menos pronunciada a dos años de su introducción al Programa Nacional de Vacunación.<sup>52</sup>

Argentina ha usado la PCV 13 con el esquema 2 + 1 y, a dos años de su introducción, reportó una reducción del 50% de ENI y 51% de hospitalizaciones por neumonía.<sup>53</sup>

El estudio de Lowbridge C y colaboradores comparó las tasas de ENI de 1998 a 2010 entre EUA, Reino Unido y Australia quienes usan esquemas 3 + 1, 2 + 1 y 3 + 0; no se encontró diferencias en protección directa o indirecta en ese momento.<sup>50</sup>

Otra revisión sistemática reportó efectividad discretamente más baja para el esquema 2 + 1 versus 3 + 1; sin embargo, debido a la heterogeneidad de estudios no se realizó el metaanálisis.<sup>48</sup>

La información del esquema 3 + 0 vale la pena dividirla en la era de la vacuna de siete serotipos y en la de 13 serotipos. La experiencia durante la era de la vacuna PCV7 fue de una efectividad del 90%. Sin embargo, en Australia, donde la vigilancia de la ENI es similar a la del Reino Unido, ya en la era de la vacuna PCV13 hubo un incremento de fallas vacunales por lo que en 2018 cambiaron a un esquema 2 + 1.<sup>54</sup>

En Latinoamérica, Nicaragua utiliza este esquema. Reportó, a dos años de la introducción de la PCV13, una razón de tasa de incidencia de neumonía de 0.67 (0.59-0.75) al comparar el periodo 2008-2019 versus 2011-2012.<sup>55</sup> Cuando se evaluó el programa a cinco años de su introducción, la razón de tasa de incidencia para hospitalización por neumonía en lactantes fue de 0.70 (IC95% 0.66-0.75), pero para niños de un año de edad fue de 0.92 (IC95% 0.85-0.99). No hubo cambios en la razón de tasa de incidencia para muertes por neumonía ni para meningitis. Cabe señalar que en estos estudios no se hacen evaluaciones por serotipos vacunales y no vacunales.<sup>55</sup>

### Recomendación del consenso

Los esquemas 2 + 1 y 3 + 1 son similares para disminuir la enfermedad neumocócica invasora y neumonía radiológicamente confirmada (**Grado de recomendación 1A**). No se recomienda la utilización del esquema 3 + 0 en la era de la PCV13 (**Grado de recomendación 2A**).

### ¿Hay evidencia de mundo real sobre el impacto del esquema 1 + 1 con vacunas PCV?

El esquema 1 + 1 comenzó a utilizarse en Inglaterra en enero de 2020; recientemente reportaron un estudio observacional para evaluar la frecuencia y tasa de las infecciones de escape de los serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la PCV13. La indicación de este esquema en el Reino Unido se basó en una reducción importante de todas las ENI reportadas, además de contar con excelentes coberturas vacunales; no obstante, la mayor limitación de este estudio es el cambio de la dinámica de la ENI ocasionado por la pandemia de COVID-19,<sup>56</sup> a dos años de que en el Reino Unido se hayan retirado las medidas de preventión no farmacológicas se observó una reducción global del 14%, pero un incremento de la ENI del 34% en menores de cinco años. Cuando se compararon

la incidencia de los serotipos incluidos en la PCV13 entre 2019-2020 versus 2022-2023 no se observaron cambios en los menores de cinco años y una pequeña elevación en los niños de cinco a 14 años, en los grupos de edad evaluados de 15 a 79 años hubo un incremento estadísticamente significativo.<sup>57</sup>

#### *Recomendaciones del consenso*

Dado que la dinámica de la ENI cambio por la pandemia, consideramos que aún no es posible concluir sobre el impacto de este esquema 1 + 1 en la dinámica de la ENI (**Grado de recomendación 2A**).

Este consenso recomienda continuar de manera oficial con el esquema 2 + 1 en México (**Grado de recomendación 1A**).

### **9. Recomendaciones de vacuna contra neumococo en pacientes con inmunocompromiso y otros factores de riesgo para enfermedad neumocócica invasiva**

La frecuencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la infancia disminuyó drásticamente como resultado de la introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7 y 13 valente, situación que debe ser trasladada con prioridad al paciente pediátrico con algún tipo de inmunocompromiso, ya que estos pacientes son el grupo más afectado y con mayores tasas de mortalidad asociada con infecciones neumocócicas invasivas. Dentro de estos grupos se pueden mencionar los pacientes con infección por VIH, aquéllos con enfermedad renal crónica, neumópatas crónicos, pacientes con enfermedades cardíacas y quienes tienen tratamiento inmunosupresor o para cáncer.<sup>58</sup>

Las inmunodeficiencias primarias y el tratamiento inmunosupresor en enfermedades autoinmunes afectan el sistema inmune adaptativo, células B y T. Este desorden lleva a un incremento en infecciones por neumococo y, al mismo tiempo, a falla en la respuesta a las vacunas. La *Tabla 4* resume los grupos de paciente con vulnerabilidad aumentada a infección neumocócica.<sup>58</sup>

En una revisión sistemática de la literatura se identificó que de los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva, los pacientes con VIH y aquellos en tratamiento postrasplante, tanto de órgano sólido como hematológico, son los grupos de mayor riesgo, comparados con los pacientes con supresión inmunológica secundaria a enfermedades crónicas autoinmunes.<sup>59</sup>

#### *Pacientes que viven con VIH*

Estos tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones por neumococo, aun aquellos que se encuentran en tratamiento antirretroviral altamente eficaz; un bajo conteo de CD4 y una alta carga viral está asociado con alta incidencia de enfermedad neumocócica invasiva.<sup>59,60</sup> Los pacientes que ya iniciaron tratamiento, dependiendo de la condición clínica, a pesar de la reconstitución inmunológica, tendrán daño en la inmunidad humorla persistente con incidencia de 331/100,000, comparado con población sana que es de 10/100,000. La incidencia en pacientes con VIH incluye aquellos que están suprimidos y a los que no lo están, el tratamiento reduce el riesgo, pero permanece, por lo que la vacunación en este grupo de pacientes es una prioridad.<sup>60</sup>

**Tabla 4: Pacientes con riesgo de enfermedad neumocócica.**

Pacientes con inmunodeficiencias o inmunosupresión		Pacientes sin inmunosupresión
Inmunodeficiencias primarias	Inmunodeficiencias secundarias	Pacientes con riesgo mayor
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de células B</li> <li>Inmunodeficiencia combinada de células T y B, y desregulación inmune</li> <li>Desórdenes en la función de fagocitos o neutrófilos</li> <li>Deficiencia de complemento</li> <li>Defectos en la inmunidad innata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección por VIH</li> <li>Deficiencia adquirida del complemento</li> <li>Enfermedades hematológicas malignas</li> <li>Tumores malignos sólidos</li> <li>Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras</li> <li>Trasplante de órgano sólido</li> <li>Tratamiento inmunosupresor</li> <li>Adulto mayor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con implantes cocleares</li> <li>Pacientes con fistulas de líquido cefalorraquídeo</li> <li>Diabetes mellitus</li> </ul>

**Tabla 5: Esquemas de vacuna neumocócica conjugada (PCV) recomendados en niños con cáncer.**

Esquema primario	Edad	Recomendación
Tres dosis de PCV	2-5 años	Una dosis PCV
Esquema incompleto una o dos dosis	Menor a 2 años	Dos dosis con diferencia de más de 8 semanas
Esquema completo	Más de 2 años (alternativo)	Polisacárida un año después de la última dosis de PCV

**Tabla 6: Vacunación en el paciente con algún tipo de inmunocompromiso.**

Vacunación preexistente	Vacunación inicial	Refuerzo
No Polisacárida (PPSV23) Conjugada* Inmunosupresión	Vacuna conjugada* Vacuna conjugada* > 12 meses Polisacárida 12 meses después (PPSV23) Vacuna conjugada*	Polisacárida 12 meses después Polisacárida 12 meses después (PPSV23) Polisacárida 3 meses después (PPSV23)

\* Vacuna conjugada: PCV13, PCV15 o PCV20.

La disparidad en resultados de estudios de eficacia clínica y la variabilidad de la concentración de anticuerpos hacen que no haya un consenso en el correlato de protección en niños con VIH. Nueve estudios, los cuales varían en los puntos inmunológicos finales analizados, como el estadio de la enfermedad durante la vacunación y la proporción de niños en tratamiento altamente eficaz, dan como resultado un análisis difícil de comparación; sin embargo, sí muestran una respuesta disminuida en niños con VIH (39% menor respuesta), comparados con aquellos no infectados, incluyendo la duración y respuesta de anticuerpos a los ocho, 12 meses y cinco años después de la serie primaria en niños con VIH.<sup>61</sup>

#### Pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer recientemente diagnosticados y con tratamiento activo con quimioterapia deberán ser vacunados, ya que tienen mayor riesgo de infecciones, tanto en frecuencia como en gravedad que la población sin cáncer.<sup>62</sup> En estas poblaciones, se recomienda el esquema en niños mostrado en la *Tabla 5*.

En pacientes con trasplante tienen mayor riesgo aquellos con trasplante alogénico de células hematopoyéticas progenitoras, seguido por trasplante autólogo y de órgano sólido. Esto es debido al mayor tiempo de recuperación o injerto del trasplante y el tratamiento supresor para evitar el rechazo.<sup>63</sup>

El riesgo en pacientes con trasplante de órgano sólido y terapia supresora está en relación con el número y tipo de medicamentos supresores de la función inmunológica.

En pacientes postrasplante hematológico se debe iniciar vacunación contra neumococo tres a seis meses después del trasplante y a los 12 meses una dosis de vacuna polisacárida si no desarrollan enfermedad de injerto contra huésped, pero si la desarrollan la cuarta dosis se recomienda que sea con una conjugada.

En niños mayores de dos años y adultos que recibieron trasplante de órgano sólido, la respuesta en los niveles de anticuerpos no es mayor cuando se aplica PCV7 comparada con polisacárida; en pacientes con trasplante renal y adultos con trasplante de hígado, que reciben una dosis de vacuna polisacárida después de PCV7 («prime-boost») no tienen incremento en la respuesta de anticuerpos, por lo que en ellos se recomienda sólo una dosis de vacuna polisacárida.<sup>63</sup> La *Tabla 6* nos muestra las alternativas de vacunación en niños con algún tipo de inmunocompromiso.

#### 10. Recomendaciones de vacuna conjugada en el adulto mayor

En la actualidad y con el advenimiento de las vacunas conjugadas PCV15 y PCV20, los esquemas y recomendaciones han cambiado en el adulto mayor. Es importante mencionar que dichos esquemas van de

acuerdo a la disponibilidad local o internacional de las vacunas antes mencionadas; también es importante recalcar que estudios en Inglaterra y Sudáfrica muestran la importancia de la vacunación en este grupo de edad con las nuevas opciones de vacunas, ya que la protección con más serotipos ha demostrado mayor eficacia que las vacunas anteriormente disponibles.<sup>64-66</sup>

En pacientes con historial desconocido de vacunación o que no han recibido vacunas conjugadas previamente se recomienda: una dosis de PCV15 o PCV20.

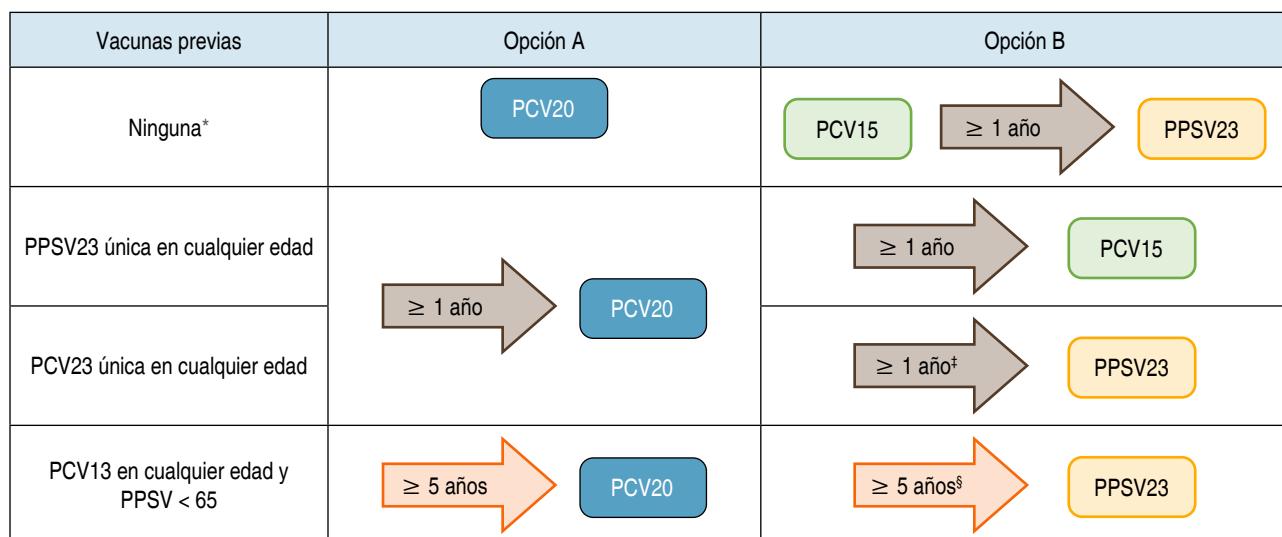
Si se aplica la vacuna PCV15 se recomienda un año después la vacuna PPSV23 no conjugada y en

pacientes inmunocomprometidos, con fuga de líquido cefalorraquídeo o implante coclear un mínimo de ocho semanas para la aplicación de PPSV23.

En pacientes que anteriormente recibieron sólo vacuna conjugada PCV13, se recomienda administrar una dosis de PCV20 o una dosis de PPSV23.

Si se selecciona PCV20, ésta se debe administrar al menos un año después la última dosis de PCV13.

Si se selecciona PPSV23, ésta se debe aplicar al menos un año después la última dosis de PCV13 (puede usar un intervalo mínimo de ocho semanas para adultos con un sistema inmunológico compro-



\* También aplica para personas que recibieron PCV7 a cualquier edad y no otra vacuna contra neumococo.

‡ Considerar un intervalo mínimo (ocho semanas) en adultos con una condición de inmunocompromiso, implante coclear, fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), el intervalo mínimo para PPSV > 8 semanas.

§ Para adultos con una condición de inmunocompromiso, implante coclear o fístula de LCR el intervalo mínimo para PPSV23 es  $\geq 8$  semanas después de la última dosis de PCV13 y cinco años para la última dosis de PPSV23; para otros, el intervalo mínimo de PPSV es  $\geq 1$  año desde la última dosis de PCV13 y  $\geq 1$  año desde la última dosis de PPSV23.

Compartir la decisión clínica en quienes ya completaron esquema PCV13 y PPSV23.

**Figura 6:** Esquema de vacunación recomendado para adultos mayores.

Modificado de Kobayashi M et al.<sup>67</sup>

Vacunas previas	Opción clínicamente compartida proveedor-paciente	
Serie completa PCV13 en cualquier edad y PPSV $\geq 65$	$\geq 5$ años $\rightarrow$ PCV20	Junto con el paciente, el proveedor deberá seleccionar administrar la PCV20 para adultos $\geq 65$ años quienes han recibido previamente PCV13 (pero no PCV15 y PCV20) a cualquier edad y PPSV23 a la edad $\geq 65$ años.

**Figura 7:** Esquema de vacunación en adultos mayores de 65 años.

Modificado de Kobayashi M et al.<sup>67</sup>

metido, pacientes con implante coclear o enfermedad cerebroespinal con fuga de líquido cefalorraquídeo).

En pacientes que recibieron previamente PPSV23, se recomienda aplicar PCV15 o PCV20 al menos un año después de haber recibido PPSV23; si se utiliza PPV15, no se requiere refuerzo con PPSV23.

Si el paciente recibió previamente ambas, PCV13 y PPSV23, pero esta última se aplicó a los 65 años o más, se recomienda el uso de PCV20 o PPSV23 una dosis. Las *Figuras 6 y 7* nos ayudan a interpretar estas recomendaciones. En el caso de PCV20, administrar al menos cinco años después de la última dosis de vacuna de neumococo; en el caso de PPSV23 se evalúa si el paciente es inmunocompetente o inmunocomprometido.

Es importante recalcar que en México aún no se encuentran disponibles las vacunas PCV15 y PCV20, por lo tanto, el esquema de vacunación se debe adaptar a los esquemas con vacuna conjugada PCV13 y PPSV23.

## REFERENCIAS

1. OPS/OMS. Neumococo. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/neumococo>
2. Pneumococcal disease. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/pneumococcal-disease>
3. Ortiz-Ibarra FJ, Luévanos-Velázquez A, González SN, Reyna-Figueroa J, Chacón CE, Echaniz AG et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2018. Rev Latin Infect Pediatr. 2018; 31 (2): 62-75.
4. Ferrario DC, Califano DG, Durán P, Maccarone DM, Miceli DI, Manterola A et al. Lineamientos para la elaboración de Consensos Guidelines for planning consensus Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Arch Argent Pediatr. 2012; 110 (2): 163-167. doi: 10.5546/aap.2012.163.
5. Original AGREE instrument [Internet]. Agreetrust.org. Disponible en: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument/>
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64 (4): 383-394.
7. Secretaría de Salud. 2021. Prevención y Control de Infecciones Respiratorias Agudas (Neumonías, Influenza y COVID-19) 2020-2024. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/706929/PAE\\_IRA\\_cF.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/706929/PAE_IRA_cF.pdf).
8. GIVEBPVac. Datos por sexo y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* en procesos infecciosos. 2018. Disponible en: [https://www.insp.mx/resources/images/stories/Lineas/SIREVA/Docs/191115\\_GIVEBPVac2018\\_FINAL.pdf](https://www.insp.mx/resources/images/stories/Lineas/SIREVA/Docs/191115_GIVEBPVac2018_FINAL.pdf).
9. Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Martí S, Glujsky D, Mazzoni A, Fayad A et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011; 75 (9): 1062-1070.
10. Mayorga-Butrón JL, de la Torre-González C, Boronat-Echeverría N, Aguirre-Mariscal H, Montaño-Velázquez BB, Figueroa-Morales MA et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la otitis media aguda en niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 2022; 79: 1-31.
11. Alpuche-Aranda CM, Avilés GE. Resistencia antimicrobiana y su impacto en enfermedades infecciosas en la edad pediátrica. Acta Pediátr Mex. 2024; 45 (3): 240-251.
12. Sandoval MM, Ruvinsky S, Palermo MC, Alconada T, Brizuela ME, Wierzbicki ER et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* from invasive pneumococcal diseases in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2024; 12: 1337276.
13. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance. 2015.
14. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Coadministración de las vacunas entre sí y con otros productos biológicos. Available from: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-2>
15. Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. Cell Microbiol. 2019; 21 (11): e13077.
16. Jagne I, von Mollendorf C, Wee-Hee A, Ortika B, Satzke C, Russell FM. A systematic review of pneumococcal conjugate vaccine impact on pneumococcal nasopharyngeal colonisation density in children under 5 years of age. Vaccine. 2023; 41 (19): 3028-3037.
17. Brizuela M, Palermo MC, Alconada T, Sandoval MM, Wierzbicki ER, Cantos J et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024; 19 (5): e0297767.
18. Espinosa-de los Monteros LE, Jiménez-Rojas V, Aguilar-Ituarte F, Cashat-Cruz M, Reyes-López A, Rodríguez-Suárez R et al. *Streptococcus pneumoniae* isolates in healthy children attending day-care centers in 12 states in Mexico. Salud Pública Mex. 2007; 49 (4): 249-255.
19. Sosa-Delgado N, Martínez D, Lugo J, Sosa-Delgado N, Martínez D, Lugo J. Serotipos vacunales y no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en niños de Latinoamérica: revisión del último reporte SIREVA II. CES Medicina. 2020; 34 (3): 179-187.
20. Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MC de C, Echániz-Aviles G, Almeida SCG, Carnalla-Barajas MN et al. The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006-17): a multicentre, retrospective observational study. Lancet Infect Dis. 2021; 21 (3): 405-417.
21. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. Lancet Glob Health. 2018; 6 (7): e744-e757.

22. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010; 14 (3): e197-e209.
23. Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. *Vaccines (Basel).* 2008; 531-567.
24. Chapman R, Sutton K, Dillon-Murphy D, Patel S, Hilton B, Farkouh R et al. Ten year public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: a modelling analysis. *Vaccine.* 2020; 38 (45): 7138-7145.
25. Secretaría de Salud. Anuarios de Morbilidad 1984 a 2022. 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2022>
26. Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica.* 2009; 25 (3): 270-279.
27. Macias-Parra M, Medina-Vera I, Arias-de la Garza E, Weber MA, León-Lara X. The impact of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* vaccination in bacterial meningitis in a pediatric referral hospital in Mexico. *J Pediatr Infect Dis.* 2021; 16 (5): 230-236.
28. PAHO. Pan American Health Organization. Technical Advisory Group on Vaccine-Preventable Diseases, editor. Final report of the 19th TAG Meeting; 2011 July 6-8; Buenos Aires, Argentina. Washington. 2011. Available in: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=14164&Itemid=&lang=fr](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=14164&Itemid=&lang=fr).
29. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0166736.
30. Carpenter AE, Hofto ME. Clinical progress note: update in management in community acquired pneumonia in children. *J Hosp Med.* 2023; 18 (9): 837-840.
31. Macias-Parra M, Aguilar GM, Echaniz-Aviles G, Rionda RG, de los Ángeles-Meza-Estrada M, Cervantes Y et al. Bacterial etiology and serotypes of acute otitis media in Mexican children. *Vaccine.* 2011; 29 (33): 5544-5549.
32. Guzman-Holst A, de Barros E, Rubio P, DeAntonio R, Cintra O, Abreu A. Impact after 10-year use of pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian national immunization program: an updated systematic literature review from 2015 to 2020. *Hum Vaccin Immunother.* 2022; 18 (1).
33. Chacon-Cruz E, Rivas-Landeros RM, Volker-Soberanes ML, Lopatynsky-Reyes EZ, Becka C, Alvelais-Palacios JA. 12 years active surveillance for pediatric pleural empyema in a Mexican hospital: effectiveness of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine, and early emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Therapeutic Advances in Infectious Disease.* 2019; 6. doi: 10.1177/204993611983931232B
34. Pichichero M, Kaur R, Scott D, Gruber W, Trammel J, Almudevar A et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2 (8): 561-568.
35. Dagan R, Van Der Beek BA, Ben-Shimol S, Pilishvili T, Givon-Lavi N. Effectiveness of the 7- and 13-Valent pneumococcal conjugate vaccines against vaccine-serotype otitis media. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (4): 650-658. doi: 10.1093/cid/ciab066.
36. Levy C, Varon E, Ouldali N, Wollner A, Thollot F, Corrard F et al. Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One.* 2019; 14 (2): e0211712. doi: 10.1371/journal.pone.0211712.
37. Marra LP, Sartori AL, Martinez-Silveira MS, Toscano CM, Andrade AL. Effectiveness of pneumococcal vaccines on otitis media in children: a systematic review. *Value Health.* 2022; 25 (6): 1042-1056.
38. Wannarong T, Ekpatanaparnich P, Boonyasiri A, Supapueung O, Vathanaphas V, Tanphaichitr A et al. Efficacy of pneumococcal vaccine on otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 169 (4): 765-779.
39. Chacon-Cruz E, Lopatynsky EZ. Continuous effectiveness of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine on pediatric pneumococcal otomastoiditis: results of 15 years of active/prospective surveillance in a Mexican Hospital on the Mexico-US Border. *Cureus.* 2021; 13(8): e17608.
40. Korbal P, Wysocki J, Jackowska T, Kline M, Tamimi N, Drozd J et al. Phase 3 safety and immunogenicity study of a three-dose series of twenty-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2024; 43 (6): 587-595.
41. Nieto-Guevara J, Borys D, DeAntonio R, Guzman-Holst A, Hoet B. Interchangeability between pneumococcal conjugate vaccines for pediatric use: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2020; 19 (11): 1011-1022.
42. ACIP updates: recommendations for use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in children - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72 (39): 1072. doi: 10.15585/mmwr.mm7239a5.
43. Álvarez-García FJ, Iofrío de Arce A, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Montesdeoca-Melián A et al. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2024. *An Pediatr (Engl Ed).* 2024; 100 (1): 34-45.
44. Bili A, Dobson S, Quinones J, Phongsamart W, Oberdorfer P, Kosalaraska P et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the interchangeability of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, and PCV13 with respect to safety, tolerability, and immunogenicity in healthy infants (PNEU-DIRECTION). *Vaccine.* 2023; 41 (3): 657-665.
45. Benfield T, Ramet M, Valentini P, Seppa I, Dagan R, Richmond P et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants: A phase III study (PNEU-PED-EU-2). *Vaccine.* 2023; 41 (15): 2456-2465.
46. Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40 (10): 944-951.
47. AEP. Neumococo. In: Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. 2024. Available from: <http://vacunasaeep.org/documentos/manual/cap-31>

48. WHO. Weekly epidemiological record. 2019. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper - February 2019.
49. Ministerio de Salud de Argentina. Vacunación contra el neumococo, estrategia 2017-2018. Lineamientos técnicos vacuna antineumocócica conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento\\_tecnico\\_vcn20\\_2024.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024.pdf)
50. Lowbridge C, McIntyre PB, Gilmour R, Chiu C, Seale H, Ferson MJ et al. Long term population impact of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine with a "3+0" schedule-How do "2+1" and "3+1" schedules compare? *Vaccine*. 2015; 33 (28): 3234-3241.
51. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 vaccines against invasive pneumococcal disease. *Pediatrics*. 2020;145(4): e2020016568.
52. Gabarrot GG, Vega MLP, Giffoni GPR, Ndez SH, Cardinal P, Lix VF et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e112337.
53. López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, Iacono M, Teplitz E, Garner AV et al. Rapid decrease in rates of hospitalization resulting from invasive pneumococcal disease and community-acquired pneumonia in children aged < 60 months after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7 (1): 30-35.
54. Jayasinghe S, Chiu C, Quinn H, Menzies R, Gilmour R, McIntyre P. Effectiveness of 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in a schedule without a booster dose: a 10-year observational study. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (3): 367-374.
55. Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, Moreno G, Rocha J, Briceño R et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (6): 637-642.
56. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021; 3 (6): e360-e370.
57. Bertran M, D'Aeth JC, Abdullahi F, Eletu S, Andrews NJ, Ramsay ME et al. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of a reduced 1 + 1 infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24 (5): 546-556.
58. Ortiz-Ibarra FJ, Xóchihua DL, González SN, Chacón SJC, Luévanos VA, Otero MFJ et al. Inmunización con vacuna conjugada de neumococo y otras vacunas recomendadas en pacientes pediátricos de alto riesgo. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2021; 34 (4): 162-176. doi: 10.35366/102965.
59. van Aalst M, Lotsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2018; 24: 89-100.
60. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (3): 388-395.
61. Harboe ZB, Larsen MV, Ladelund S, Kronborg G, Konradsen HB, Gerstoft J et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (8): 1168-1176.
62. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN, Cotton MF, Musoke P, Coovadia H et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8 (1): 67-80.
63. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 58 (3): 309-318.
64. Streeter AJ, Rodgers LR, Masoli J, Lin NX, Blé A, Hamilton W et al. Real-world effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults: cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *PLoS One*. 2022; 17 (10).
65. Feldman C, Dilamini S, Richards GA, Black J, Butler ILC, Cutland C et al. A comprehensive overview of pneumococcal vaccination recommendations for adults in South Africa, 2022. *J Thorac Dis*. 2022; 14 (10): 4150-4172.
66. Nakashima K, Fukushima W. Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era. *Hum Vaccin Immunother*. 2024; 20 (1).
67. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N et al. Pneumococcal vaccine for adults aged  $\geq 19$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023; 72 (No. RR-3): 1-39. doi: 10.15585/mmwr.rr7203a1.

**Financiamiento:** AMIP.

**Conflictos de intereses:** ninguno.

*Correspondencia:*

**Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra**

E-mail: dr\_javierortiz@yahoo.com

# Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): vacunación infantil contra la COVID-19 en México, 2024

Consensus of the Mexican Association of Paediatric Infectious Diseases (AMIP): childhood vaccination against COVID-19 in Mexico, 2024

Francisco Javier Otero Mendoza,<sup>1</sup> Federico Javier Ortiz Ibarra,<sup>2</sup> Martha Avilés Robles,<sup>3</sup>

Germán Camacho Moreno,<sup>4</sup> Virginia Díaz Jiménez,<sup>5</sup> María del Carmen Espinosa Sotero,<sup>6</sup>

Antonio Luévanos Velázquez,<sup>7</sup> Abiel Mascareñas de los Santos,<sup>8</sup> Mariana Merlo Palomera,<sup>9</sup> Brandon Ortiz Casas,<sup>10</sup>

Mónica Reyes Berlanga,<sup>11</sup> Joaquín Rincón Zuno,<sup>12</sup> Lorena Rodríguez Muñoz,<sup>13</sup>

Denisse Vaquera Aparicio,<sup>14</sup> Napoleón González Saldaña<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). México.

<sup>2</sup> Coordinador Académico de la AMIP. México.

<sup>3</sup> Jefa del Servicio de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud. México.

<sup>4</sup> Presidente de la Asociación Colombiana de Infectología ACIN. Colombia.

<sup>5</sup> Pediatra infectóloga. Coordinadora Médica del Área de Microbiología. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud. México.

<sup>6</sup> Pediatra infectóloga, adscrita al Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México, Secretaría de Salud. México.

<sup>7</sup> Pediatra infectólogo, adscrito al Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde», profesor del CUCS, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>8</sup> Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>9</sup> Pediatra infectóloga, Presidenta de la Sociedad Jalisciense de Infectología, AC. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>10</sup> MCs in nanomedicine. Profesor del Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México. México.

<sup>11</sup> Pediatra infectóloga. Vicepresidente de la AMIP. México.

<sup>12</sup> Jefe del Servicio del Hospital para el Niño, IMIEM, Jefe de Epidemiología, CM Toluca. Toluca, Estado de México. México.

<sup>13</sup> Pediatra infectóloga adscrita al Hospital del Niño. Saltillo, Coahuila, México.

<sup>14</sup> Pediatra infectóloga, Coordinadora de Enseñanza de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario

«Dr. José Eleuterio González», UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>15</sup> Coordinador Académico Emérito de la AMIP. México.

## RESUMEN

**Introducción:** la pandemia de COVID-19 ha sido el reto más importante en salud que ha enfrentado la humanidad en el siglo XXI. La creación de nuevas vacunas han sido la mejor herramienta de defensa contra este reto biológico. La población pediátrica hoy día, se considera el grupo vulnerable de mayor riesgo, por ser el de menor cobertura vacunal. **Material y métodos:** mediante el modelo de consenso académico, se recopiló y analizó la bibliografía científica disponible de los temas considerados de actualidad o controversiales. Se siguió la recomendación de la guía *Lineamientos para la elaboración de consensos* y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE, las recomendaciones generadas son presentadas bajo la escala GRADE. Se integraron equipos mixtos y representativos

## ABSTRACT

**Introduction:** the COVID-19 pandemic has posed the most significant health challenge of the 21st century. The development of new vaccines has been the most effective defense against this biological threat. However, the pediatric population may currently be the most vulnerable group, primarily due to lower vaccine coverage. **Material and methods:** utilizing an academic consensus model, we compiled and critically reviewed the available scientific literature on current and controversial topics related to COVID-19 in pediatrics. We followed the guidelines outlined in the «Guidelines for the Development of Consensus» and the European AGREE initiative, emphasizing critical reading and evaluation criteria. The recommendations are presented using the GRADE scale. The consensus involved multidisciplinary

**Citar como:** Otero MFJ, Ortiz IFJ, Avilés RM, Camacho MG, Díaz JV, Espinosa SMC et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP): vacunación infantil contra la COVID-19 en México, 2024. Rev Latin Infect Pediatr. 2024; 37 (s1): s50-s64. <https://dx.doi.org/10.35366/118346>

Recibido: 11-09-2024. Aceptado: 30-09-2024.



en los que participaron pediatras infectólogos agremiados a la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP). Los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión fueron seleccionados usando las palabras clave: «pediatrics COVID-19» y sus variables «vaccine», «epidemiology», «vaccine safety and efficacy», «vaccine compliance», entre otras. Se utilizaron los motores PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, así como del apoyo de bibliotecas virtuales de las Universidades de Oxford, Harvard y Tecnológico de Monterrey. Se seleccionaron artículos dando prioridad aquéllos publicados de enero de 2019 a agosto del 2024; se incluyeron reportes más antiguos, para marco de referencia o por ser la información más sólida disponible. Se trabajó en una reunión presencial y dos virtuales, además de la revisión de los textos generados por dos revisores externos al grupo de consenso. **Resultados:** se planteó un total de diez temas relevantes o controvertidos, a los que se les realizó un análisis académico, de acuerdo con la evidencia encontrada en la literatura incluida. Los resultados de la revisión crítica de los artículos seleccionados fueron presentados con su nivel de recomendación de acuerdo con el sistema GRADE.

**Palabras clave:** COVID-19, vacuna, vacunación en pediatría.

#### Abreviaturas:

AAP = Academia Americana de Pediatría.

ACIP = Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices*).

AGREE = *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation* (Evaluación de las Directrices para la Investigación y la Evaluación).

AMIP = Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

CDC = Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*).

COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019 (*COraNVirus Disease 2019*).

EV = efectividad de la vacuna.

FDA = Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*).

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment*

*Development and Evaluation* (Calificación de las Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Valoración).

IC95% = intervalo de confianza de 95%.

mRNA = ácido ribonucleico mensajero.

OMS = Organización Mundial de la Salud.

PIMS = síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (*Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*).

SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*).

VAERS = Sistema de Reporte de Eventos Adversos por Vacunas (*Vaccine Adverse Event Reporting System*).

## INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas, el reto más importante en salud que ha enfrentado la humanidad en el siglo XXI ha sido la pandemia del SARS-CoV-2 y la generación de una nueva entidad clínica identificada como la COVID-19, que ha dejado, en los últimos casi cinco años, múltiples enseñanzas en varias especialidades médicas, convirtiéndose en una vorágine de nuevos

teams comprising pediatricians and pediatric infectious disease specialists affiliated with Mexican Association of Pediatric Infectology (AMIP). The studies and manuscripts reviewed were selected based on keywords such as «pediatrics COVID-19», «vaccine», «epidemiology», «vaccine safety and efficacy», and «vaccine compliance», using databases like PubMed, Google Scholar, EMBASE, Cochrane, and virtual libraries from Oxford, Harvard, and Tecnológico de Monterrey. Priority was given to articles published between January 2019 and August 2024, with older references included for context or when they represented the most robust information available. The consensus process involved one in-person meeting, two virtual sessions, and external review by two independent experts. **Results:** ten relevant and/or controversial topics were identified and subjected to academic analysis based on the evidence found in the included literature. The results of the critical review of the selected articles were presented with their corresponding GRADE recommendation level.

**Keywords:** COVID-19, vaccine, vaccination in pediatrics.

conocimientos y avances científicos que vivimos desde el desconocimiento total, al conocimiento de la estructura génica de un nuevo virus y su comportamiento epidemiológico, con su impresionante mutabilidad adaptativa, la fisiopatología de las entidades clínicas que ha generado, su gran mortalidad inicial, así como avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta enfermedad, siendo quizás en este último rubro, la creación de nuevas vacunas la mejor herramienta de defensa que la humanidad encontró para salir avante de este reto biológico; no obstante, consideramos que aún nos quedan más interrogantes que certezas y una de ella es conocer el beneficio óptimo que estas vacunas puedan ofrecer durante su evolución a la población, en especial en el grupo pediátrico, que quizás en el momento sea el de mayor riesgo por ser el de menor cobertura vacunal aplicada.

**Objetivo.** El presente consenso surge como parte de los compromisos de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) del 2024, de generar y difundir el conocimiento científico entre la comunidad pediátrica mexicana y latinoamericana, conjuntando el esfuerzo de sus agremiados con el de expertos del tema de las principales instituciones pediátricas de salud del país, con el objetivo de establecer respuestas y recomendaciones a interrogantes y controversias de actualidad de temas de infectología pediátrica. En este consenso se actualizó la información analizando, bajo revisión académica, el estado y la utilidad de la vacunación infantil contra la COVID-19 en México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó el modelo de consenso académico, que consiste en el análisis y discusión de la bibliografía científica disponible y, cuando es necesario, se complementa con la opinión de expertos en el tema, en especial en los tópicos considerados controversiales o cuya evidencia bibliográfica se estima insuficiente.

Para el desarrollo del presente consenso, se siguió la recomendación de la *Guía lineamientos*

para la elaboración de consensos<sup>1</sup> y las recomendaciones y criterios útiles para la lectura crítica de los artículos seleccionados de la iniciativa europea AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) (*The AGREE Collaboration*),<sup>2</sup> utilizando las tablas de síntesis GRADE modificada (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que se basa en la evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño que soportan las recomendaciones emitidas<sup>3,4</sup> (*Tabla 1*).

**Tabla 1: GRADE modificado: grados de recomendación.<sup>4</sup>**

Grado de recomendación. Descripción	Beneficio versus riesgo y carga	Calidad metodológica que apoya la evidencia	Implicancias
1A. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1B. Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias, sin reserva
1C. Recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad	Los beneficios superan claramente los riesgos y cargas, o viceversa	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación fuerte, pero puede cambiar cuando se disponga de mayor evidencia de calidad
2A. Recomendación débil, evidencia de alta calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2B. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Beneficios estrechamente equilibrados con los riesgos y la carga	EC con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o pruebas excepcionalmente fuertes a partir de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede variar, dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad
2C. Recomendación débil, evidencia de baja o muy baja calidad	Incertidumbre en las estimaciones de beneficios, riesgos y cargas. Los beneficios, riesgos y la carga pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observacionales o series de casos	Recomendaciones muy débiles, otras alternativas pueden ser igualmente razonables

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

EC = estudio clínico.



**Figura 1:** Grupo colaborativo Consenso de la AMIP: Vacunación infantil contra COVID-19 en México, 2024. Ciudad de México, 6 de julio de 2024.

Para la conformación del grupo participante, se realizó invitación a especialistas del área, buscando una integración en equipos mixtos y representativos en los que participaron médicos pediatras infectólogos representantes de las principales instituciones de Salud con atención pediátrica en México y miembros de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP); se contó con el apoyo de un MSc *in nanomedicine*, experto en el manejo de información científica médica y tres coordinadores de proyecto (*Figura 1*).

Para la reunión presencial, se integraron equipos mixtos y representativos de las áreas ya mencionadas; se entregó y complementó la búsqueda selectiva del material bibliográfico donde se obtuvieron los estudios y manuscritos utilizados para esta revisión. La identificación de los artículos se llevó a cabo usando las palabras clave: COVID-19 y sus variables: *vaccine, epidemiology, safety and efficacy in vaccine, compliance vaccine*, entre otras.

Para la elección de los artículos se dio prioridad a aquéllos que abarcaran el periodo de enero de 2020 a agosto de 2024. Se incluyeron artículos originales y revisiones relacionadas, así como consensos y documentos de opinión realizados por expertos en el tema; se hicieron búsquedas descendentes usando algunas de las referencias de los artículos seleccionados, en especial, en el análisis de estudios de seguimiento.

Se utilizaron artículos de importancia más antiguos, para marco de referencia o por ser información sólida disponible sobre el desarrollo del consenso.

Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español en los buscadores PubMed, Google Scholar, EMBASE y Cochrane, así como de las bases

bibliográficas científicas de la Escuela de Medicina de Harvard y de la Universidad de Oxford, y del Tecnológico de Monterrey.

En conjunto, el grupo de expertos participantes en la reunión presencial, seleccionaron los aspectos relevantes o controvertidos elaborados en forma de preguntas para la integración crítica y sistemática de las recomendaciones presentadas en esta revisión, mismas que fueron presentadas y discutidas en dos sesiones de trabajo virtual.

Durante la primera reunión de tipo presencial, se definió el alcance de los temas a analizar. En esta misma reunión, se establecieron las bases para la adopción y adaptación de recomendaciones de otros organismos o sociedades a incluir en las conclusiones del consenso. Se formaron mesas de trabajo con sus coordinadores y líderes de mesa.

La segunda fase se realizó a distancia entre los grupos participantes y los coordinadores del consenso; terminada la fase de revisión crítica de la literatura, con los resultados y conclusiones obtenidas por cada grupo, se seleccionaron para análisis e inclusión un total de 30 artículos, los coordinadores del consenso redactaron el primer manuscrito, que posteriormente fue revisado por la totalidad del grupo. La validación del manuscrito fue llevada por dos especialistas con *expertis* reconocida del tema, quienes efectuaron una revisión independiente; sus observaciones y recomendaciones formaron parte de la reformulación necesaria y se integraron al documento final. Las conclusiones y recomendaciones, con sus niveles de evidencia y grado de recomendación, se presentan en la *Tabla 1*.

## Preguntas

1. ¿Cuál es el panorama epidemiológico del SARS-CoV-2 en el mundo y en México?
2. ¿Cuál es la evidencia de complicaciones por la COVID-19 en niños?
3. ¿Son seguras las vacunas contra la COVID-19 para la población pediátrica?
4. ¿Cuáles son los datos disponibles sobre la eficacia de la vacuna de mRNA aplicada en pacientes pediátricos acorde a la edad y variantes del virus SARS-CoV-2?
5. ¿Cuáles son las vacunas recomendadas en la población pediátrica?
6. ¿Cuáles son los esquemas de vacunación recomendados para niños inmunocomprometidos?

7. ¿Existe evidencia del beneficio de la vacuna contra COVID-19 en las embarazadas?
8. ¿Las vacunas aprobadas en población pediátrica pueden intercambiarse?
9. ¿Cuál es el impacto de la vacunación contra COVID-19 para disminuir enfermedad grave y complicaciones?
10. ¿Cuál es la composición antigénica que se recomienda para la vacunación actual contra la COVID-19?

### 1. ¿Cuál es el panorama epidemiológico del SARS-CoV-2 en el mundo y en México?

De acuerdo con la información de la OMS hasta el 7 de julio de 2024, se han reportado 775'673,955 casos confirmados a nivel mundial –con un incremento en la última semana de 34,423 casos– y más de 7 millones de muertes desde el primer caso de coronavirus en noviembre de 2019.

En las Américas, la OMS registra un total de 193'309,407 casos con 3'022,806 muertes hasta el 7 de julio del 2024.<sup>5</sup>

En México desde la declaratoria de la alerta mundial en el acumulado de 2024, se han notificado

un total de 975,814 casos y 240,460 defunciones, de acuerdo con el informe de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud,<sup>6</sup> lo cual se muestra en la *Tabla 2*.

Al corte de la información del 12 de agosto de 2024, se han notificado 11,692 casos positivos a la COVID-19 y 460 defunciones por la misma causa.

Los grupos de edad más afectados son los de 90 a 94 años con una tasa de incidencia acumulada (TIA) de 49.63, seguido del grupo mayores de 95 años (TIA 45.56), 85 a 89 años (TIA 37.58), 80 a 84 años (TIA 28.27) y 75 a 79 años (TIA 19.27) (*Figura 2*).

En el caso de los niños el grupo más afectado son los de uno a cuatro años, seguido por el grupo de cinco a nueve años.<sup>6</sup> (SINAVE/DGE/Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral, acceso el 12/08/2024).

Si bien es cierto que la mayoría de los casos fueron tratados ambulatoriamente (65.7%), es de llamar la atención que por grupos de edad el análisis muestra un comportamiento más grave de la enfermedad al requerir hospitalización principalmente en menores de un año y de uno a cuatro años, sin perder de vista a los mayores de 65 años que también la requirieron<sup>6</sup> (*Figura 3*).

A la fecha del consenso se siguen notificando casos en los 32 estados de la República Mexicana, predominando la Ciudad de México (CDMX) con más de 2,000 casos, seguido por los estados de Nuevo León y Querétaro con más de 900 casos reportados cada uno.<sup>6</sup>

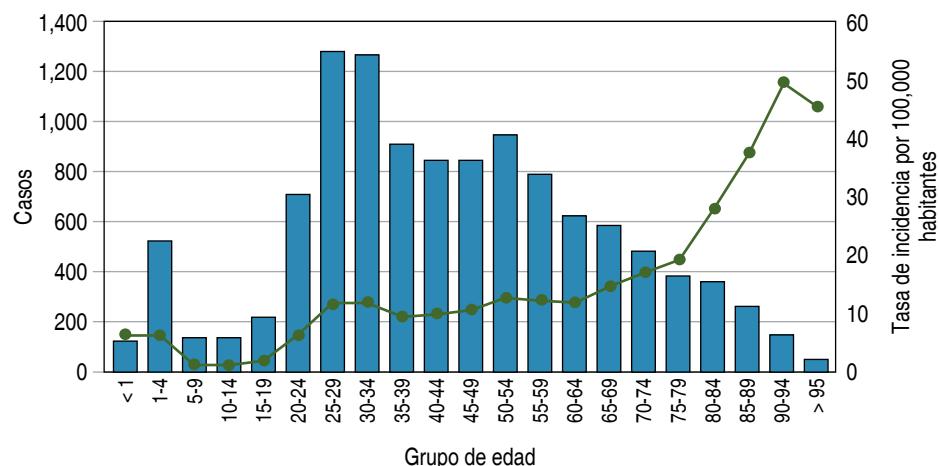
Respecto a mortalidad, los estados mayormente afectados son Ciudad de México, Puebla y Estado de México.<sup>6</sup>

**Tabla 2: Distribución por año de los casos de COVID-19 en México.<sup>6</sup>**

Evento	2020	2021	2022	2023	2024
Casos	544,804	288,511	110,543	20,264	11,692
Defunciones	128,061	96,278	13,714	1,947	460

**Figura 2:**

Casos y tasa de incidencia de COVID-19 según grupo de edad para 2024.<sup>6</sup>



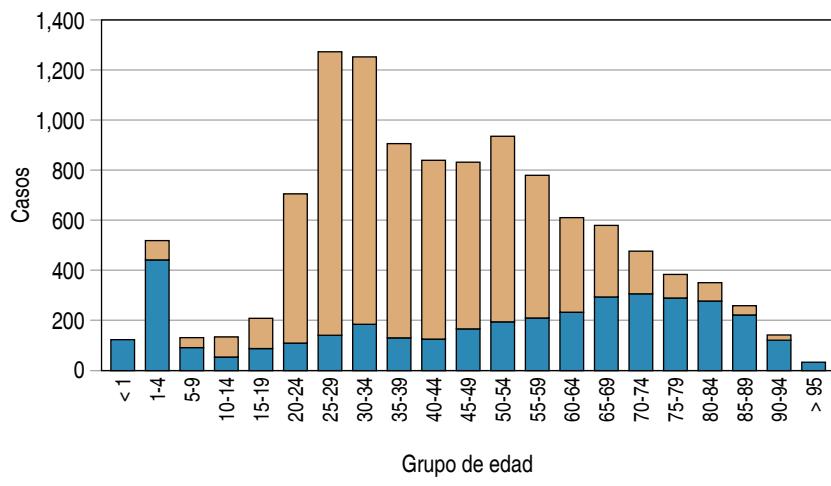


Figura 3:

Curva de casos ambulatorios y hospitalizados por COVID-19 por grupo de edad.<sup>6</sup>

### La COVID-19 en la edad pediátrica

La enfermedad por coronavirus 2019, actualmente identificada como COVID-19, generalmente conduce un curso de enfermedad infecciosa leve en los niños; sin embargo, pueden ocurrir complicaciones graves junto con una infección aguda y/o fenómenos asociados. De manera similar a las manifestaciones y curso clínico, las complicaciones pueden ser diferentes en niños en comparación a la población adulta.

En México, hasta el 30 de abril de 2022, se han registrado 353,317 casos en menores de 18 años. Hasta el momento no contamos con un registro completo del total de casos en el paciente pediátrico; sin embargo, como podemos verlo en el reporte de vigilancia epidemiológica, el grupo de uno a cuatro años es el mayormente afectado al requerir hospitalización.<sup>6</sup>

### Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 ha cambiado con el paso del tiempo. Estos cambios pueden influir en la facilidad de propagación, la gravedad de la enfermedad asociada, los medicamentos para el tratamiento o la eficacia de las vacunas, así como a otras medidas de salud pública.

A partir de su aparición, se ha dado seguimiento al comportamiento de las variantes. La OMS empezó a asignar denominaciones sencillas de las diferentes variantes con el fin de establecer prioridades en el seguimiento y la investigación a escala mundial, así como de orientar y adecuar la respuesta a la COVID-19.

En México las primeras variantes en reportarse durante el 2020 fueron alfa y gamma, durante el 2021 la variante predominante fue delta, seguida a inicios de 2022 por la variante ómicron. En el año 2023, las variantes ómicron XBB.1.5 y XBB.1.16 fueron las predominantes por lo que se actualizó la vacuna para cubrir dichas variantes. Actualmente, en el mundo se les da seguimiento a las variantes de interés predominando la BA.2.86, EG.5, KP.2, KP.3, KP.3.1.1 y JN.1.<sup>7</sup>

### Recomendación del consenso

Este consenso recomienda, se debe mantener la vigilancia epidemiológica activa en México respecto a los casos de COVID-19 en toda la población, incluyendo los casos en edad pediátrica, así como las complicaciones que se lleguen a presentar derivadas de esta enfermedad, por la utilidad clínico-epidemiológica que esta data representa (**Grado de recomendación 1A**).

### 2. ¿Cuál es la evidencia de complicaciones por la COVID-19 en niños?

Existe un espectro complejo de consecuencias que acarrea esta infección. En niños, se ha ligado al desarrollo de una serie de condiciones postinfecciosas, incluidas el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) asociado a COVID y complicaciones autoinmunes (desde condiciones neurológicas hasta el desarrollo de diabetes mellitus tipo I, miocarditis y COVID prolongado), que a continuación mencionaremos:

## COVID prolongado

La COVID-19 prolongada en pediatría ha sido definido por la OMS como «La condición posterior a la COVID-19 en niños y adolescentes que ocurre en individuos con antecedentes de infección confirmada o probable por SARS-CoV-2, cuando experimentan síntomas con duración de al menos dos meses que inicialmente ocurrieron dentro de los tres meses posteriores a la COVID-19 aguda». <sup>8</sup> La infección por SARS-CoV-2 provoca daño a múltiples tejidos/órganos, resultando un complejo conjunto de manifestaciones clínicas y secuelas a largo plazo.

Entre los síntomas más frecuentes se encuentra fatiga persistente, diarrea, disnea, intolerancia al ejercicio, anormalidades endocrinológicas, hiposmia, disgeusia y depresión. La infección por SARS-CoV-2 provoca daño a múltiples tejidos/órganos, resultando un complejo conjunto de manifestaciones clínicas y secuelas a largo plazo. <sup>9,10</sup>

### Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) asociado a la COVID-19

El PIMS es una complicación infrecuente, por lo general menor al 1%, pero puede ser grave y mortal. Consiste en un proceso inflamatorio que afecta diferentes órganos y sistemas, principalmente los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, mucocutáneo, reticuloendotelial, neurológico y pulmonar, entre otros. Ocurre en promedio cuatro semanas posteriores a la infección por SARS-CoV-2. Entre los criterios diagnósticos se encuentra:

1. Fiebre persistente > 38 °C.
2. Nexo epidemiológico con SARS-CoV-2.
3. Al menos dos de las siguientes manifestaciones clínicas: exantema, síntomas gastrointestinales, edema de manos y pies, cambios en la mucosa oral, conjuntivitis, linfadenopatía y síntomas neurológicos. <sup>10,11</sup>

## Miocarditis

En un informe del *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* de agosto 2022 que incluyen 781,419 pacientes de 0-17 años que padecieron COVID-19 y 2,344,257 de pacientes de 0-17 años sin COVID-19, observaron que aquellos pacientes que presentaron la infección tuvieron un riesgo ajustado de embolia pulmonar aguda de 2.01, miocarditis

y miocardiopatía de 1.99 y eventos tromboembólicos venosos de 1.87 (*Tabla 3*). Concluyendo un riesgo incrementado al padecer la enfermedad. <sup>12</sup>

### Recomendación del consenso

Las complicaciones que pueden presentarse en los niños con COVID-19 son graves, pudiendo derivar en hospitalización y muerte, por lo que la recomendación del consenso es realizar los esfuerzos para prevenir este tipo de complicaciones a través de aumentar la cobertura de vacunación contra SARS-CoV-2 de la población infantil (**Grado de recomendación 1A**).

### 3. ¿Son seguras las vacunas contra la COVID-19 para la población pediátrica?

Hasta la fecha, las vacunas de ARN mensajero (mRNA) contra la COVID-19 han demostrado ser seguras y efectivas en población pediátrica.

En estudios clínicos preautorizados fueron administradas 3,013 vacunas de mRNA (ácido ribonucleico mensajero) BNT162b2 (Laboratorio Pfizer-BioNTech) en niños de seis meses a cuatro años y 5,011 vacunas de mRNA-1273 (Laboratorio Moderna) a niños de seis meses a cinco años. La mayoría de los eventos adversos reportados fueron de leves a moderados, no se notificaron eventos adversos severos.

Para el 21 de agosto de 2022, 599,457 niños de seis meses a cuatro años ya habían recibido la vacuna Pfizer-BioNTech y 440,773 niños de seis meses a cinco años la vacuna Moderna, de los cuales 23,266 habían sido enrolados en un sistema voluntario

**Tabla 3: Riesgo ajustado de síntomas y condiciones posteriores a la infección por COVID-19 en niños y adolescentes de 0 a 17 años, del 1 de marzo de 2020 al 31 de enero de 2022.**<sup>12</sup>

Afección grave	Índice de riesgo ajustado (IC95%)
Embolía pulmonar aguda	2.01 (1.62-2.50)
Miocarditis y miocardiopatía	1.99 (1.99-2.19)
Eventos tromboembólicos venosos	1.87 (1.54-2.26)
Insuficiencia renal aguda y no especificada	1.32 (1.22-1.43)
Diabetes tipo 1	1.23 (1.13-1.33)

Modificado de: Kompaniyets L et al.<sup>12</sup>

establecido por los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos) para monitorear los efectos secundarios. El efecto secundario local más frecuente fue el dolor, siendo éste, en promedio en ambas dosis, de 13.5% en niños de seis meses a dos años y de 24% en niños de 3-4 años en la vacuna Pfizer. Y para la vacuna Moderna el dolor se presentó en promedio en ambas dosis en el 17% en niños de seis meses a dos años de edad y en el 36.3% en niños de 3-5 años de edad.

Dentro de los efectos secundarios sistémicos, el más frecuente fue la irritabilidad en niños de seis meses a dos años en el grupo de Pfizer (39.6%) y en el grupo de la misma edad de Moderna hasta el 42.7%. El 98% de los eventos adversos fueron considerados no graves y el 1.9% de consideración. No se reportaron casos de miocarditis en estos grupos de edades (de seis meses a cuatro años Pfizer y seis meses a cinco años Moderna).

Así mismo, otro sitio conocido como Sistema de Reporte de Eventos Adversos por Vacunas (VAERS), el cual es manejado por los CDC y la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América), permite el reporte de eventos adversos tanto de personal de salud, como de fabricantes de vacunas y público en general, por lo que fue tomado en cuenta. Los datos encontrados en los estudios clínicos preautorizados y autorizados son consistentes; los niños de seis meses a cuatro años que recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech y los de seis meses a cinco años de la vacuna Moderna reportaron efectos secundarios leves a moderados locales y sistémicos. Ocho niños presentaron crisis convulsivas, uno de ellos crisis convulsivas febres, dos de ellos tenían enfermedad neurológica preexistente. Se reportaron situaciones como errores en la dosis de administración de acuerdo con la edad, por lo que siempre se sugiere capacitación continua al personal de salud.

Hasta el 16 de julio de 2021, aproximadamente 8.9 millones de adolescentes estadounidenses de 12 a 17 años habían recibido la vacuna de Pfizer-BioNTech.

VAERS recibió 9,246 informes después de la vacunación de Pfizer-BioNTech en este grupo de edad; el 90.7% de éstos fueron por eventos adversos no graves y el 9.3% eventos adversos graves, incluida la miocarditis (4.3%). Aproximadamente 129,000 adolescentes estadounidenses de 12 a 17 años se inscribieron en v-safe después de la vacunación de Pfizer-BioNTech, informaron reacciones locales

(63.4%) y sistémicas (48.9%) con una frecuencia similar a la registrada en los ensayos clínicos previos a la autorización. Las reacciones sistémicas fueron más comunes después de la segunda dosis.

Los proveedores de salud de niños y los padres de familia de niños pequeños de seis meses a cinco años y de cinco a 11 años deben ser avisados de la posibilidad de eventos adversos de ésta y cualquier otra vacuna. En lo que se continúan aplicando las vacunas de mRNA a nivel mundial los CDC, FDA, la UE/EEA (Agencia Europea de Medicamentos), así como la farmacovigilancia de vacunas en nuestro país a través del ESAVI (sistema de vigilancia de eventos adversos atribuibles a las vacunas) continúan monitoreando la seguridad de las vacunas y proporcionan datos al ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) para guiar las recomendaciones sobre la vacuna contra la COVID-19.<sup>13</sup>

Un metaanálisis en el que se incluyeron 15 estudios informó que la incidencia de miocardio pericarditis posterior a la vacunación contra COVID-19 (vacuna de mRNA) en adolescentes de 12-17 años es infrecuente y no fue mayor a las reportadas por otras vacunas.<sup>14</sup>

### *Recomendación del consenso*

Con base en esta evidencia y ante el mayor riesgo epidemiológico de infecciones graves en pacientes de 1-4 años, este consenso recomienda la vacunación contra COVID-19 en pacientes pediátricos a partir de los seis meses de vida (grado de evidencia 1A).

#### **4. ¿Cuáles son los datos disponibles sobre la eficacia de la vacuna de mRNA aplicada en pacientes pediátricos acorde a la edad y variantes del virus SARS-CoV-2?**

Un estudio aleatorizado de 4,016 niños que recibieron dos inyecciones de mRNA-1273 (dosis de 50 µg cada una con espacio de 28 días) o placebo concluyó que la vacuna a esta dosis es segura e induce una adecuada inmunidad para prevenir la COVID-19 en niños de seis a 11 años. Esta respuesta no fue inferior de la observada en adultos jóvenes. La eficacia estimada fue de 88% (IC95%: 70.0-95.8) contra la COVID-19. Además, esta dosis fue asociada con eventos adversos leves como inflamación y dolor en el sitio de la aplicación. La fatiga, el dolor de cabeza y la fiebre se presentaron en 12% (grupo placebo 1%), no se reportó ningún evento adverso

severo. Los autores recomiendan que los niños y adolescentes cuenten con sus esquemas completos para protegerles y frenar la propagación de la COVID-19.<sup>15</sup>

Revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyeron estudios de cohortes y estudios de casos y controles que han evaluado la eficacia de la vacuna de la COVID-19 en niños y adolescentes contra el virus SARS-CoV-2 concluyen que la efectividad general de la vacuna (EV) contra las variantes del SARS-CoV-2 fue de 68 % (IC95%: 60-74%).

En cuanto a la edad, la EV fue mayor en los adolescentes de 12 a 18 años (69%) (IC95%: 61-75%) que en los niños de cinco a 11 años (44%) (IC95%: 1-68%). «Completamente vacunado» ofrece una mayor protección que «parcialmente vacunado», con una efectividad de la vacuna de 71% (IC95%: 59-79%) y 66% (IC95%: 51-76%), respectivamente.<sup>16</sup>

Para evaluar la dosis, seguridad, eficacia e inmunogenicidad en niños de seis meses a cinco años, se diseñó un estudio placebo-controlado (ratio 3:1) con la aplicación de dos dosis de 25 µg cada una, aplicando la segunda 28 días después. Las concentraciones medias geométricas de anticuerpos neutralizantes en el día 57 fueron 1,410 (IC95%: 1,272-1,563) entre los niños de dos a cinco años (evaluadas en 264 participantes) y 1,781 (IC95%: 1,616 a 1,962) entre los niños de seis a 23 meses (evaluadas en 230 participantes), en comparación con 1,391 (IC95%: 1,263-1,531) entre los adultos jóvenes.

En ambas cohortes de edad (2-5 años y de 6-23 meses), las concentraciones medias geométricas de anticuerpos neutralizantes a los 57 días fueron más altas entre los participantes que eran positivos para el SARS-CoV-2 al inicio que entre los que eran negativos.

Independientemente de la edad, la serie primaria de dos inyecciones de ARNm-1273 provocó sólidas respuestas de anticuerpos de unión a la cepa ancestral y a las variantes B.1.351 (beta), B.1.617.2 (delta) y ómicron.<sup>17</sup>

Hay estudios que han tenido como objetivo proporcionar evidencia científica y recomendaciones para la aplicación de las vacunas contra la COVID-19 en niños y adolescentes.

Mediante el análisis de los estudios registrados a diciembre del 2022 en inmunogenicidad, eficacia y seguridad donde se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios transversales con datos extraíbles, se puede concluir que las tasas de seroconversión (2-18

años) después de la primera, segunda y tercera dosis de las vacunas fueron de 86.10, 96.52 y 99.87%, respectivamente.

Después de la primera y la segunda dosis, la efectividad de la vacuna (EV) contra la infección por el virus SARS-CoV-2 y el síndrome respiratorio agudo grave fue de 42.87% [IC95% = 27.09-58.65%] y de 63.33% (IC95% = 52.09-74.56%), respectivamente.

Después de la primera y la segunda dosis, la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 fue de 60.65% (IC95%: 44.80-76.50%) y de 75.77% (IC95%: 63.99-87.56%), respectivamente.

La efectividad de la vacuna contra la hospitalización por COVID-19 después de la primera y segunda dosis, fue observada en 72.74% (IC95%: 51.48-94.01%) y en 82.78%.<sup>18</sup>

La vacuna contra el SARS-CoV-2 también ha sido evaluada en niños en relación con su impacto en la prevención de la COVID prolongada, dicha secuela tiene una incidencia probable de 4.5%; la COVID prolongada diagnosticada fue del 0.8%. La efectividad ajustada de la vacuna a los 12 meses fue de 35.4% (IC95%: 24.5-44.7) contra la probable COVID prolongada y de 41.7% (15.0-60-0) contra la COVID prolongada diagnosticada. La efectividad de la vacuna fue mayor en los adolescentes (50.3% [36.6-61.0]) que en los niños de cinco a 11 años (23.8% [4.9-39.0]). La efectividad de la vacuna fue mayor a los seis meses (61.4% [51.0-69.6]), pero disminuyó a 10.6% (-26.8 a 37.0%) a los 18 meses. Finalmente, en este estudio retrospectivo se concluye que la vacuna presenta un efecto protector moderado frente a la COVID persistente. El efecto es más fuerte en los adolescentes, quienes tienen un mayor riesgo de COVID prolongado, y disminuye con la edad.<sup>19</sup>

### *Recomendación del consenso*

Las vacunas contra la COVID-19 han demostrado ser eficaces en la población pediátrica por lo que este consenso recomienda su uso en niños a partir de los seis meses de vida (**Grado de recomendación 1A**).

### *5. ¿Cuáles son las vacunas recomendadas en la población pediátrica?*

Las vacunas que cuentan con ensayos clínicos aprobados en población pediátrica y están autorizadas a partir de los seis meses de vida son las vacunas de mRNA.<sup>15,20-22</sup>

Se cuenta con dos vacunas de mRNA que han sido aprobadas internacionalmente:

- 1. Pfizer-BioNTech (BNT162b2):** esta vacuna cuenta con diferentes presentaciones acorde a la edad de aplicación: para los menores de seis meses a cuatro años la presentación indicada es de 3 µg, para el grupo de cinco a 11 años la presentación de este biológico contiene 10 µg y para mayores de 12 años 30 µg.
- 2. Vacuna de laboratorios Moderna:** esta vacuna cuenta con dos presentaciones, la de 25 µg para niños de seis meses a 11 años y de 50 µg para mayores de 12 años.

También se encuentra autorizada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) la vacuna de subunidades proteicas, Novavax para mayores de 12 años.

En México en el sector público se utilizó la vacuna mRNA BNT162b2 en presentación pediátrica para niños de cinco a 11 años, se presenta en frasco ampolla con 1.3 mL de vacuna concentrada que,

una vez reconstituida, contiene 10 dosis (utilizando agujas y jeringas de bajo volumen muerto) de 10 µg cada una.

La otra presentación utilizada es para niños de 12 a 18 años y se presenta en frasco ampolla de 0.45 mL que, una vez reconstituido, contiene cinco dosis de 30 µg cada una de la vacuna mRNA BNT162b2.

En el sector privado por decisión médica, también se utilizó la vacuna de los laboratorios Moderna, en pacientes menores de cinco años.

Los esquemas aprobados para uso en niños por grupo de edad son los siguientes:

**Niños de seis meses a cuatro años:** Los niños de seis meses a cuatro años que no han sido vacunados deberán recibir dos a tres dosis de vacuna como esquema primario de acuerdo con el tipo de vacuna seleccionada (*Tabla 4*).

Los niños de este grupo de edad que previamente han recibido alguna vacuna deben recibir una o dos dosis actualizada, dependiendo del tipo de vacuna (*Tabla 5*).

**Niños de cinco a 11 años:** Los niños de cinco a 11 años que no se han vacunado contra el COVID-

**Tabla 4: Dosis de vacuna como esquema primario de acuerdo con el tipo de vacuna seleccionada para niños de seis meses a cuatro años que no han sido vacunados.**

Primera dosis Pfizer BioNTech	Segunda dosis Pfizer BioNTech actualizada	Tercera dosis Pfizer BioNTech actualizada
Vacuna actualizada	Tres a ocho semanas después de la primera dosis	Al menos ocho semanas después de la segunda dosis
Primera dosis Moderna	Segunda dosis Moderna actualizada	
Vacuna actualizada	Cuatro a ocho semanas después de la primera dosis	

**Tabla 5: Esquema para niños de seis meses a cuatro años que previamente han recibido alguna vacuna.**

Una dosis previa de vacuna de Pfizer-BioNTech	
Segunda dosis actualizada	Tercera dosis actualizada
A ocho semanas después de la primera dosis	Al menos ocho semanas después de la segunda dosis
Una dosis previa de Moderna o dos dosis o más previas de Pfizer-BioNTech	
Una dosis de Pfizer-BioNTech actualizada	Una dosis de Moderna actualizada
Al menos ocho semanas después de la segunda dosis	Al menos ocho semanas después de la segunda dosis

19, al igual que los que han recibido dosis previas de COVID-19 contra otras variantes, deberán recibir una vacuna actualizada de mRNA que puede ser de Pfizer-BioNTech o Moderna.

**Personas de 12 años o más:** Las personas de 12 años o más que no están vacunadas deberían recibir:

Una dosis de vacuna actualizada contra el COVID-19 de Pfizer BioNTech o Moderna.

Dos dosis de la vacuna actualizada contra el COVID-19 de Novavax:

*Primera dosis de Novavax:* vacuna actualizada

*Segunda dosis de Novavax actualizada:* tres a ocho semanas después de la primera dosis

Las personas de 12 años o más que han sido vacunadas previamente deberían recibir una dosis de vacuna de ARNm (Pfizer-BioNTech™ o Moderna™) o una dosis de vacuna de subunidades proteicas Novavax™. En todos los casos de revacunación, éstas deben ser con dosis actualizadas.

#### *Recomendación del consenso*

Las vacunas de mRNA y la vacuna de subunidades proteicas cuentan con los estudios necesarios para demostrar seguridad y eficacia en la población infantil, por lo que este consenso recomienda el uso de este tipo de vacunas para aplicar a la población pediátrica de acuerdo con su indicación por grupo etario (**Grado de recomendación 1A**).

Es importante remarcar que se recomienda aplicar dosis actualizadas de la vacuna acorde a las variantes circulantes.

#### **6. ¿Cuáles son los esquemas de vacunación recomendados para niños inmunocomprometidos?**

Los CDC recomiendan las vacunas contra el COVID-19 actualizadas para 2024-2025.<sup>23-25</sup>

En los pacientes mayores de seis meses con inmunodeficiencia moderada o grave que han recibido previamente vacunas contra COVID-19, pueden recibir una o más dosis apropiadas para su edad de vacuna de ARNm 2024-2025 (Pfizer-BioNTech™ o Moderna™).

En los niños no vacunados previamente, deben administrarse tres dosis de ARNm 2024-2025 (Pfizer-BioNTech™ o Moderna™) con intervalo de cuatro a ocho semanas entre las dosis.

En el caso de los pacientes mayores de 12 años, además de las vacunas de ARNm 2024-2025 (Pfizer-BioNTech™ o Moderna™) se puede administrar dos dosis vacuna de subunidades proteicas, con intervalo de tres semanas entre las dosis.<sup>23-25</sup>

#### *Recomendación del consenso*

Los niños con inmunodeficiencia moderada o grave deben de recibir una vacunación inicial a partir de los seis meses. En el caso de las vacunas Pfizer o Moderna deben administrarse tres dosis 2024-2025 y actualizar cuando estén disponibles las vacunas estacionales (*Tabla 6*) (**Grado de recomendación 1A**).

#### **7. ¿Existe evidencia del beneficio de la vacuna contra COVID-19 en las mujeres embarazadas?**

La vacunación en mujeres embarazadas contra SARS-CoV-2 comenzó como medida de emergencia sobre la elevada mortalidad que se estaba dando en este grupo. El 14 de noviembre 2020, el laboratorio Pfizer informó que había 23 mujeres embarazadas inscritas inadvertidamente en su ensayo clínico, que incluyó 12 en el grupo de la vacuna. De forma similar el laboratorio Moderna informó de 13 embarazos en su ensayo clínico de eficacia, seis en el grupo de vacuna y siete en el grupo de placebo. Ese mismo año, la ACIP de los CDC publicó una guía provisional que recomienda que se incluyera todo el personal de atención médica en la fase para recibir la vacuna debido al alto riesgo de exposición, ya que aproximadamente el 75% del personal de salud que estaba trabajando en las unidades COVID-19 eran mujeres en edad reproductiva, dando la opción al grupo de embarazadas de este grupo de riesgo para recibir la vacuna COVID-19.<sup>26</sup>

El metaanálisis de Ding C y colaboradores, que incluyó 43 estudios observacionales con mujeres embarazadas que fueron vacunadas en primer trimestre 23,721 (18.3%), segundo trimestre 52,778 (40.5%) y tercer trimestre 53,886 (41.2%), mostró que la vacunación contra COVID-19 durante el embarazo fue asociada a disminución de abortos y muerte neonatal en el grupo de mujeres que recibieron la vacuna.<sup>27</sup>

La vacunación en este metaanálisis no fue asociada a efectos adversos neonatales o maternos.<sup>27</sup>

**Tabla 6: Esquema de dosis de vacunas COVID-19 recomendado en pacientes pediátricos con inmunocompromiso moderado a grave. 14 de septiembre 2024.<sup>23</sup>**

Tipo de vacuna	6 meses a 4 años	5 a 11 años	12 años y más
Pfizer-BioNTech	Tres dosis si nunca se ha vacunado y actualizar en cuanto esté disponible la vacuna estacional	Tres dosis si nunca se ha vacunado y actualizar en cuanto esté disponible la vacuna estacional	Tres dosis si nunca se ha vacunado, o completar dos dosis si tiene alguna previa y actualizar en cuanto esté disponible la vacuna estacional
Moderna	Tres dosis si nunca se ha vacunado, o completar tres dosis si tiene alguna previa y actualizar en cuanto esté disponible la vacuna estacional	Tres dosis si nunca se ha vacunado, o completar tres dosis si tiene alguna previa y actualizar en cuanto esté disponible la vacuna estacional	Tres dosis si nunca se ha vacunado, o completar dos dosis si tiene alguna previa y actualizar en cuanto esté disponible la vacuna estacional
Novavax	–	–	Dos dosis si nunca se ha vacunado, o una dosis si ha recibido vacuna previa

### Recomendación del consenso

Este consenso recomienda administrar vacuna de ARNm 2024-2025 (Pfizer-BioNTech™ o Moderna™) durante la gestación de acuerdo al esquema descrito para pacientes mayores de 12 años (**Grado de recomendación 1A**).

### 8. ¿Las vacunas aprobadas en población pediátrica pueden intercambiarse?

La intercambiabilidad entre vacunas contra el COVID-19 en niños ha emergido como un tema relevante en la estrategia de vacunación, especialmente ante la necesidad de facilitar la inmunización en diferentes contextos. La intercambiabilidad implica que un niño puede recibir dosis de diferentes tipos de vacunas en su serie de vacunación, en lugar de seguir un esquema rígido con un solo producto.

Las vacunas de mRNA tienen estudios de intercambiabilidad entre las diferentes marcas demostrando seguridad y eficacia, pero lo recomendado por la AAP y los CDC es terminar el esquema con el mismo tipo de vacuna utilizada.

Los niños de 12 años y más que han recibido una dosis de vacuna Novavax, pueden recibir una segunda vacuna actualizada de mRNA.<sup>23,24</sup>

### Recomendación del consenso

Las vacunas de mRNA tienen estudios de intercambiabilidad entre las diferentes marcas demostrando seguridad y eficacia (**Grado de recomendación 1A**).

No obstante, este consenso recomienda apegarse a la recomendación de la AAP y de los CDC de apegarse lo más posible a terminar los esquemas con un mismo tipo de inmunógeno actualizado (**Grado de recomendación 1A**).

### 9. ¿Cuál es el impacto de la vacunación contra COVID-19 para disminuir enfermedad grave y complicaciones?

Las vacunas contra la COVID-19, basadas en mRNA, han probado eficacia para disminuir tanto la enfermedad como sus complicaciones a largo plazo.

#### Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

Los estudios han demostrado que las vacunas de mRNA disminuyen la incidencia del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) en niños de 12 a 18 años vacunados contra los no vacunados o vacunados parcialmente.<sup>28-30</sup> El metaanálisis de Hamad Saied y colaboradores, publicado en 2023, encontró que el PIMS en niños vacunados fue significativamente menor que en niños no vacunados,

con una razón de probabilidades de 0.04 (IC95%: 0.03-0.06). Además, el riesgo de desarrollar PIMS como efecto adverso de la vacunación fue mucho menor que el riesgo de desarrollar PIMS después de contraer la infección.<sup>30</sup>

### COVID prolongado

La vacunación contra el SARS-CoV-2 muestra una eficacia ajustada significativa en la prevención de COVID prolongado probable y diagnosticado en niños y adolescentes. Dentro de los primeros 12 meses, se observa una eficacia de 35.4% (IC95%: 24.5-44.7) contra COVID prolongado probable y de 41.7% (IC95%: 24.5-44.7) contra COVID prolongado diagnosticado. Esta protección varía según la edad, siendo más alta en adolescentes con un 50.3% (IC95%: 36.6-61.0) y menor en niños de cinco a 11 años con un 23.8% (IC95%: 4.9-39.0).<sup>19</sup>

Además, la duración de la efectividad de la vacunación muestra que, después de los seis meses, la eficacia sigue siendo considerable con un 61.4% (IC95%: 51.0-69.6), aunque disminuye a 10.6% (IC95%: -26.8-37.0%) a los 18 meses. Este efecto protector moderado resalta la importancia de la vacunación en la mitigación de COVID persistente, especialmente en los adolescentes, aunque se debe considerar la variabilidad temporal de la protección a medida que avanza el tiempo desde la vacunación inicial.

### Hospitalización

En cuanto a la protección proporcionada por las vacunas, se ha establecido que dos dosis ofrecen una alta protección contra la hospitalización y enfermedad grave en niños y adolescentes. Análisis realizados en múltiples países como Chile, Brasil y Argentina respaldan estos hallazgos. Además, se ha observado que los niños experimentan una probabilidad 79% menor de ser hospitalizados después de recibir una dosis de mRNA (IC95%: 0.03-0.77), mientras que los adolescentes tienen una probabilidad 85% menor con dos dosis (IC95%: de 0.04 a 0.53). Estos datos subrayan la efectividad de las vacunas en mitigar los impactos graves del COVID-19 en la población pediátrica.<sup>31</sup>

Otro estudio evaluó la efectividad de las vacunas BNT162b2 y CoronaVac en la reducción de las hospitalizaciones debidas a COVID-19, específicamente asociadas a la variante ómicron BA.2 del

SARS-CoV-2. La investigación se basó en el análisis de 1.36 millones de dosis administradas a 766,601 de los 953,400 niños de 3 a 11 años y adolescentes de 12 a 18 años en Hong Kong hasta abril de 2022. Los resultados muestran que la eficacia de la vacuna varía significativamente según la edad y el tipo de vacuna administrada. En general, la vacuna mostró una reducción del riesgo de hospitalización en un 80% (IC95%: 75-85%, p < 0.01). Sin embargo, se observó una ligera disminución en la eficacia en niños menores de cinco años, con una reducción del riesgo del 70% (IC95%: 60-80%). Estos hallazgos sugieren que las vacunas contra COVID-19 siguen siendo efectivas para prevenir hospitalizaciones graves.<sup>32</sup>

### Recomendación del consenso

Las vacunas contra la COVID-19 basadas en mRNA son efectivas para reducir la gravedad de la enfermedad y las complicaciones. Disminuyen el riesgo de PIMS en niños de 12 a 18 años y ayudan a prevenir el COVID prolongado. También reducen el riesgo de hospitalización en 79% para niños y en 85% para adolescentes que han recibido dos dosis.

### 10. ¿Cuál es la composición antigénica que se recomienda para la vacunación actual contra la COVID-19?

El virus del SARS-CoV-2 continúa evolucionando. Para abril de 2024, 94% de las variantes circulantes del SARS-CoV-2 identificadas en bases de datos de acceso abierto, derivan de la subvariante JN.1, lo que subraya la importancia de adaptar las vacunas anti-COVID-19 para mejorar la respuesta inmunitaria contra este linaje y sus descendientes. Dado que se espera que el virus continúe evolucionando a partir de la subvariante JN.1, el Grupo Consultivo Técnico sobre la Composición de las Vacunas contra la COVID-19 (TAG-CO-VAC) aconseja incluir un linaje monovalente de JN.1 como antígeno en las futuras vacunas.<sup>33</sup>

Posteriormente, el 5 de junio de 2024, el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) de la FDA se reunió para discutir y hacer recomendaciones sobre la composición de la fórmula 2024-2025 para las vacunas contra COVID-19. En la reunión, se votó unánimemente a favor de recomendar una vacuna monovalente del linaje JN.1. Inicialmente, se expresó una fuerte preferencia por la cepa JN.1. Sin embargo, tras revisar datos recientes

sobre la circulación de variantes, la eficacia de las vacunas actuales y los plazos de fabricación necesarios, la FDA actualizó sus recomendaciones y sugirió a los fabricantes que, de ser posible, se utilice la cepa KP.2 del mismo linaje JN.1. Este cambio pretende garantizar que las vacunas coincidan más estrechamente con las cepas de SARS-CoV-2 actualmente circulantes.<sup>34</sup> Recientemente, el 22 de agosto de 2024, la FDA aprobó y otorgó la autorización de uso de emergencia en EUA de las vacunas de mRNA contra la COVID-19 actualizadas (fórmula 2024-2025) para incluir un componente monovalente que corresponda a la cepa de la variante ómicron KP.2 del SARS-CoV-2.<sup>35</sup>

Se debe seguir monitoreando la seguridad y eficacia de las vacunas contra la COVID-19 y la evolución del virus para ajustar las recomendaciones conforme sea necesario.

### *Recomendación del consenso*

Para la fecha de generación de este consenso, se recomiendan iniciar o actualizar el esquema de vacunación con vacunas monovalentes contra la COVID-19 con la cepa KP.2 de la variante ómicron del SARS-CoV-2. Es probable que las composiciones de las vacunas necesiten actualizarse regularmente para adaptarse a las cepas predominantes del SARS-CoV-2, conforme el virus continúa evolucionando (**Grado de recomendación 1A**).

### **CONCLUSIONES**

1. En México, el grupo pediátrico más afectado durante la pandemia de COVID-19 ha sido el segmento de uno a cuatro años, por lo que la vacunación a este grupo debe ser considerada una prioridad.
2. El espectro de complicaciones en niños asociadas con la COVID-19 es muy amplio y grave, pudiendo derivar en casos de hospitalización y muerte.
3. Hasta la fecha del presente consenso, las vacunas de ARN mensajero (mRNA) contra la COVID-19 han demostrado ser seguras y efectivas en población pediátrica.
4. Las vacunas contra la COVID-19, basadas en mRNA, han probado eficacia para disminuir tanto la enfermedad como sus complicaciones a largo plazo.
5. Los niños con inmunodeficiencia moderada o grave deben iniciar su vacunación a partir de los

seis meses y aplicar tres dosis en los casos de las vacunas Pfizer o Moderna de su versión más actualizada.

### **REFERENCIAS**

1. Ferrario DC, Califano DG, Durán P et al. Lineamientos para la elaboración de Consensos Guidelines for planning consensus Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Arch Argent Pediatr. 110 (2): 163-167. <https://doi.org/10.5546/aap.2012.163>
2. AGREE Trust. (n.d.). The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. Available in: <https://www.agreertrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument/>
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of Clinical Epidemiology. 2011; 64 (4): 383-394. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
4. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Revista Chilena de Infectología. 2014; 31 (6): 705-718. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>
5. WHO COVID-19 dashboard. Available in: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=0>
6. SINAVE/DGE/Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral, acceso al 22/07/2024.
7. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants Available in: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV2-variants>
8. Organización Mundial de la Salud. WHO clinical case definition of post COVID-19 condition (2023). Organización Mundial de la Salud; 2023 [citado 2024 Jul 19]. Available in: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1>
9. Li J, Zhou Y, Ma J et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. Sig Transduct Target Ther. 2023; 8: 416. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01640-z>
10. Clinical Overview of Long COVID. Available in: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-overview/index.html>
11. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (4): e1-e20. doi: 10.1002/art.42062.
12. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022; 71 (31): 993-999. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a3.
13. Hause AM, Baggs J, Marquez P et al. COVID-19 vaccine safety in children aged 5-11 years - United States, November 3-December 19, 2021. MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2021; 70: 5152, 1755-1760. Available in: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm705152a1>
14. Guo BQ, Li HB, Yang LQ. Incidence of myopericarditis after mRNA COVID-19 vaccination: a meta-analysis with

- focus on adolescents aged 12-17 years. *Vaccine*. 2023; 41 (28): 4067-4080. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.049>
15. Creech CB, Anderson E, Berthaud V et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. *N Engl J Med*. 2022; 386 (21): 2011-2023. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203315>
16. Lan Z, Yan J, Yang Y et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines among children and adolescents against SARS-CoV-2 variants: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023; 182: 5235-5244. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05216-5>
17. Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V et al. Evaluation of mRNA-1273 vaccine in children 6 months to 5 years of age. *N Engl J Med*. 2022; 387 (18): 1673-1687. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209367>
18. Gao P, Kang LY, Liu J, Liu M. Immunogenicity, effectiveness, and safety of COVID-19 vaccines among children and adolescents aged 2-18 years: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2023; 19 (11): 1041-1054. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00680-9>
19. Razzaghi H, Forrest CB, Hirabayashi K et al. Vaccine effectiveness against long COVID in children: a report from the RECOVER EHR Cohort. *medRxiv* [Preprint]. 2023 Sep 28:2023.09.27.23296100. Available in: <https://doi.org/10.1101/2023.09.27.23296100>
20. Hause AM, Gee J, Baggs J et al. COVID-19 vaccine safety in adolescents aged 12-17 years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (31): 1053-1058. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e1>.
21. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Guía sobre vacunación para COVID en niños. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. 2023
22. Pediatric COVID-19 Vaccine Dosing Quick Reference Guide. Academia Americana de Pediatría 2023. [aap.org/CovidVaccineGuide](http://aap.org/CovidVaccineGuide)
23. CDC Recommends Updated 2024-2025 COVID-19 and Flu Vaccines for Fall/Winter Virus Season. Available in: <http://www.cdc.gov/media/releases/2024/s-t0627-vaccine-recommendations.html>
24. Vaccines for moderately to severely immunocompromised people. CDC. [Date of consultation: 28 August 2024]. Available in: Covid19. <https://www.cdc.gov/covid/vaccines/immunocompromised-people.html>
25. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines in the United States. (last update: August 23, 2024). [Consultation date: August 28, 2024] Available in: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>
26. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know. *Obstet Gynecol*. 2021; 137 (3): 408-414. doi: 10.1097/AOG.0000000000004290. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2021; 137 (5): 962. doi: 10.1097/AOG.0000000000004379.
27. Ding C, Liu Y, Pang W, Zhang D, Wang K, Chen Y. Associations of COVID-19 vaccination during pregnancy with adverse neonatal and maternal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023; 11: 1044031. doi: 10.3389/fpubh.2023.1044031.
28. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA vaccination against multisystem inflammatory syndrome in children among persons aged 12-18 years-United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71 (2): 52-58.
29. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM et al. BNT162b2 mRNA vaccination against coronavirus disease 2019 is associated with a decreased likelihood of multisystem inflammatory syndrome in children aged 5-18 Years-United States, July 2021-April 2022. *Clin Infect Dis*. 2023; 76 (3): e90-e100.
30. Hamad Saied M, van der Griend L, van Straalen JW, Wulffraat NM, Vastert S, Jansen MHA. The protective effect of COVID-19 vaccines on developing multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023; 21 (1): 80. doi: 10.1186/s12969-023-00848-1.
31. Simmons AE, Amoako A, Grima AA et al. Vaccine effectiveness against hospitalization among adolescent and pediatric SARS-CoV-2 cases between May 2021 and January 2022 in Ontario, Canada: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023; 18 (3): e0283715. doi: 10.1371/journal.pone.0283715.
32. Rosa DJS, Leung D, Yip KM, Lee DHL, So HK, Wong WHS, Lau YL. COVID-19 vaccines versus pediatric hospitalization. *Cell Rep Med*. 2023; 4 (2): 100936. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.100936..
33. WHO Declaración sobre la composición antigenética de las vacunas contra la COVID-19. [Fecha consulta: 6 julio 2024] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/item/26-04-2024-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>
34. Updated COVID-19 Vaccines for Use in the United States Beginning in Fall 2024. [Consultation date: July 6, 2024] Available in: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/updated-covid-19-vaccines-use-united-states-beginning-fall-2024>
35. FDA Approves and Authorizes Updated mRNA COVID-19 Vaccines to Better Protect Against Currently Circulating Variants. [Accessed on: August 28, 2024] Available in: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-and-authorizes-updated-mrna-covid-19-vaccines-better-protect-against-currently>

**Financiamiento:** AMIP.

**Conflictos de intereses:** ninguno.

*Correspondencia:*

**Dr. Napoleón González Saldaña**

E-mail: [drnagosal@hotmail.com](mailto:drnagosal@hotmail.com)



